

DBBHL Santral Sinir Sistemi Tutulumu

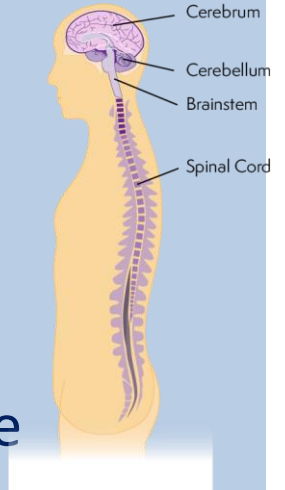


Dr. Elif Akdoğan

- DLBCL'da Santral Sinir Sistemi(SSS) tutulum insidansı %2-4
- Beyin parankimi > leptomeningeal tutulum
- Teşhisten sonraki 6-9 ayda ortaya çıkmaktadır.
- Vakaların %14-48 'inde SSS relapsı sistemik relaps ile birlikte
- Ortalama yaşam süresi 2-5 ay

Patofizyoloji

- Hematojen yayılım
- Kemik iliği infiltrasyon komşuluğundan direk yayılım
- Nörovasküler demet boyunca merkeze doğru büyüme
- Periferik sinir, spinal sinir kökleri, spinal cord, meninks, **leptomeningeal** ve **beyin parankim** tutulumu görülebilir



SSS relapsı açısından kimler risk altındadır?



SSS relapsı açısından kimler risk altındadır?

- Klinik risk faktörleri
- Yüksek riskli ektranodal bölgeler
- Biyolojik risk faktörleri

Uluslararası Prognostik İndeks (IPI)

- Yaş > 60
- LDH yüksekliği
- ECOG performans skoru >1
- İleri evre hastalık
- Ekstranodal tutulum >1

Santral sinir sistemi (SSS)- IPI

- Yaş > 60
- LDH yüksekliği
- ECOG performans skoru >1
- İleri evre hastalık
- Ekstranodal tutulum >1
- Böbrek veya adrenal tutulum

Santral sinir sistemi (SSS)- IPI

- Yaş > 60
- LDH yüksekliği
- ECOG performans skoru >1
- İleri evre hastalık
- Ekstranodal tutulum >1
- Böbrek veya adrenal tutulum

Risk grubu	Faktör
Düşük	0-1
Orta	2-3
Yüksek	4-6

R-CHOP ile tedavi edilen DBBHL'da SSS-IPI ile SSS relaps riski

Study cohort	Number of patients	2-y risk of CNS relapse			
		Overall (all DLBCL)	Low (0-1 factors)	Intermediate (2-3 factors)	High (4-6 factors)
DSHNHL (1)	2164*	4%	0.6%	3.4%	10.2%
BCCA (2)	1597	4%	0.8%	3.9%	12%
Danish (3)	1532	4% (3 y)	0.4% (3 y)	3% (3 y)	11% (3 y)

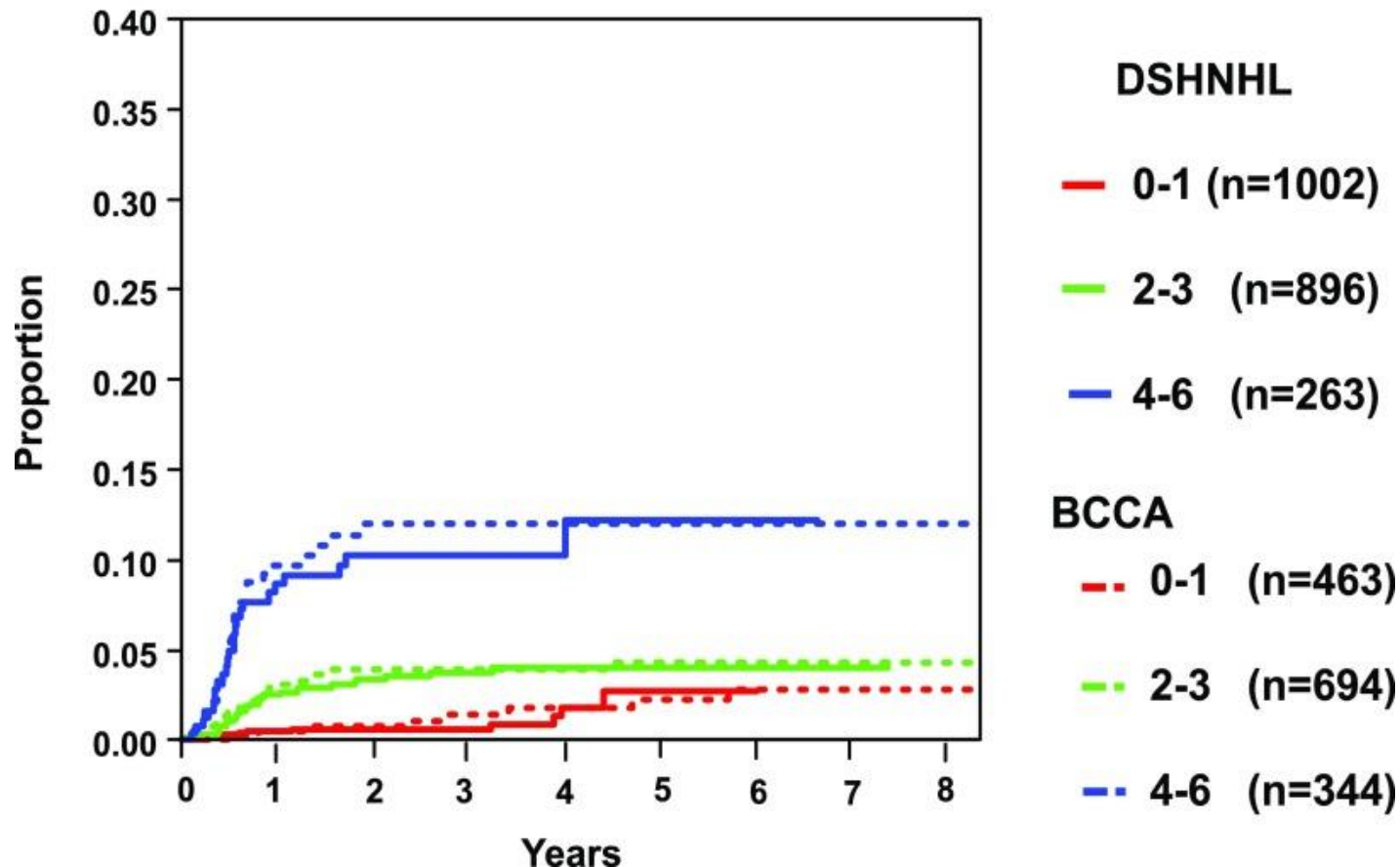
*DLBCL n = 1735 (80%); sensitivity analysis produced similar results.

1. Schmitz N. CNS International Prognostic Index: a risk model for CNS relapse in patients with DLBCL treated with R-CHOP. J Clin Oncol. 2016.
2. Savage K. Validation of a prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma. Blood. 2014.
3. El-Galaly TC. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with DLBCL: an international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. Eur J Cancer. 2017.

R-CHOP ile tedavi edilen DBBHL'da SSS-IPI ile SSS relaps riski

Study cohort	Number of patients	2-y risk of CNS relapse			
		Overall (all DLBCL)	Low (0-1 factors)	Intermediate (2-3 factors)	High (4-6 factors)
DSHNHL (7)	2164*	4%	0.6%	3.4%	10.2%
BCCA (7)	1597	4%	0.8%	3.9%	12%
Danish (9)	1532	4% (3 y)	0.4% (3 y)	3% (3 y)	11% (3 y)

*DLBCL n = 1735 (80%); sensitivity analysis produced similar results.



Klinik risk faktörleri

Klinik risk faktörleri	Sıklık	2 yıllık SSS relaps riski
Yüksek SSS-IPI ≥ 4	%12-23	%10-12

Klinik risk faktörleri

Klinik risk faktörleri	Sıklık	2 yıllık SSS relaps riski
Yüksek SSS-IPI ≥ 4	%12-23	%10-12
Ekstranodal tutulum $>2^*$	%9,5	%15,3

*El-Galaly TC. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with DLBCL: an international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. Eur J Cancer. 2017.

Klinik risk faktörleri

Klinik risk faktörleri	Sıklık	2 yıllık SSS relaps riski
Yüksek SSS-IPI ≥ 4	%12-23	%10-12
Ekstranodal tutulum >2	%9,5	%15,3
LDH $>$ normalin 3 katı*	%6,7	%30

*Kim SJ. Highly elevated serum lactate dehydrogenase is associated with central nervous system relapse in patients with DLBCL: Results of a multicenter prospective cohort study. Oncotarget. 2016.

Klinik risk faktörleri

Klinik risk faktörleri	Sıklık	2 yıllık SSS relaps riski
Yüksek SSS-IPI ≥ 4	%12-23	%10-12
Ekstranodal tutulum >2	%9,5	%15,3
LDH $>$ normalin 3 katı	%6,7	%30
Böbrek/adrenal tutulumu	%2	%40

Klinik risk faktörleri

Klinik risk faktörleri	Sıklık	2 yıllık SSS relaps riski
Yüksek SSS-IPI ≥ 4	%12-23	%10-12
Ekstranodal tutulum >2	%9,5	%15,3
LDH $>$ normalin 3 katı	%6,7	%30
Böbrek/adrenal tutulumu	%2	%40
Testis tutulumu*	%5	%10(sınırlı), %24(ilerlemiş)

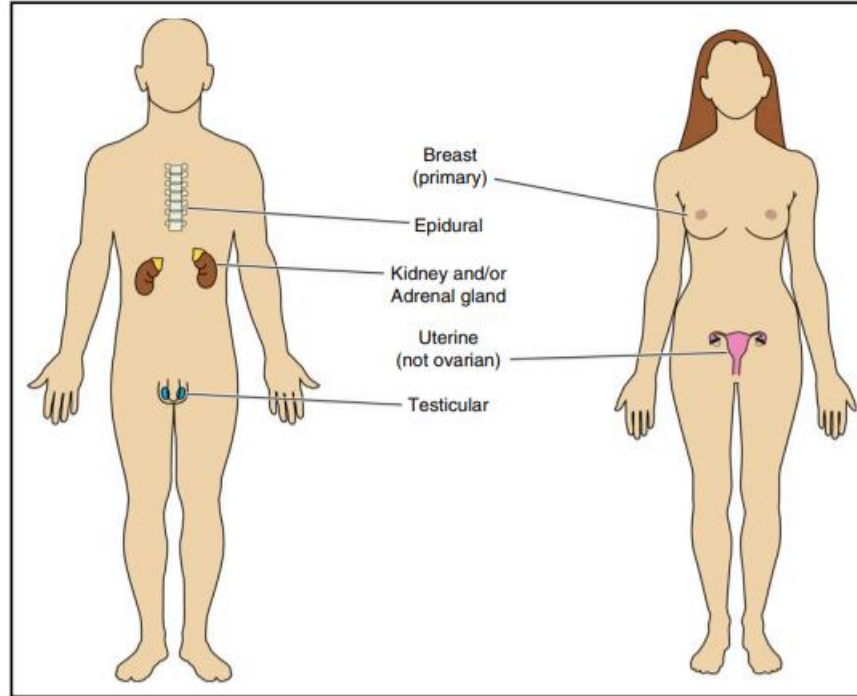
*Zucca E. International Extranodal Lymphoma Study Group. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 2003.

Klinik risk faktörleri

Klinik risk faktörleri	Sıklık	2 yıllık SSS relaps riski
Yüksek SSS-IPI ≥ 4	%12-23	%10-12
Ekstranodal tutulum >2	%9,5	%15,3
LDH $>$ normalin 3 katı	%6,7	%30
Böbrek/adrenal tutulumu	%2	%40
Testis tutulumu	%5	%10(sınırlı), %24(ilerlemiş)
Uterus*	%2	%44 (4 y)

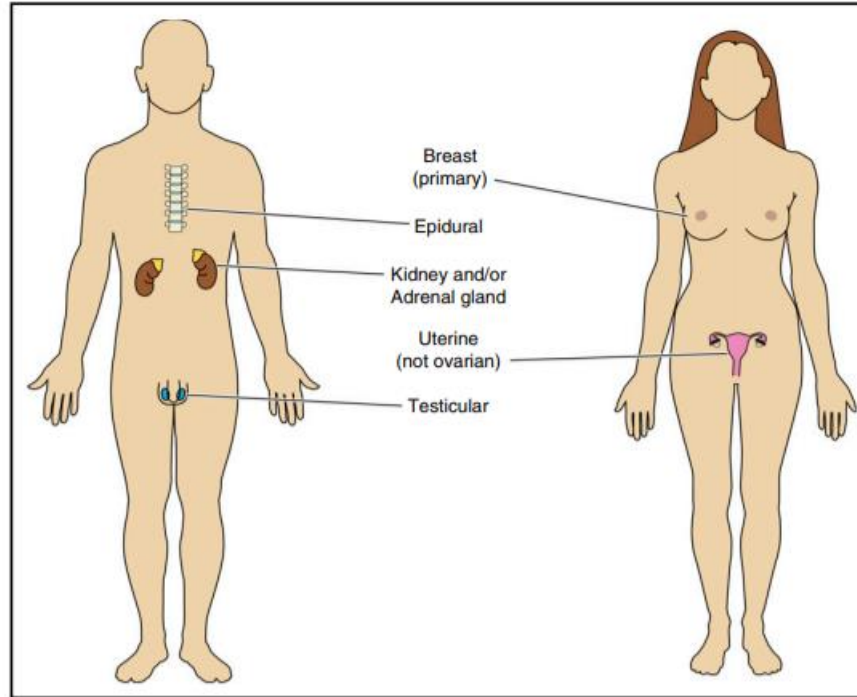
*El-Galaly TC. Uterine, but not ovarian, female reproductive organ involvement at presentation by DBBHL is associated with poor outcomes and a high frequency of secondary CNS involvement. Br J Haematol. 2016.

Yüksek riskli ektranodal bölgeler



- Kemik iliği
- Cilt
- Orbita
- Perikard
- Sinonazal

Yüksek riskli ektranodal bölgeler



- Kemik iliği
- Cilt
- Orbita
- Perikard
- ~~Sinonazal~~

Biyolojik risk faktörleri

Klinik risk faktörleri	Sıklık	2 yıllık SSS relaps riski
MYC + BCL2 +, DHIT*	~%5	%13-50

*Green TM. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with DBBHL treated with R-CHOP. J Clin Oncol. 2012.

Biyolojik risk faktörleri

Klinik risk faktörleri	Sıklık	2 yıllık SSS relaps riski
MYC + BCL2 +, DHIT	~%5	%13-50
MYC + BCL2 +, DEs*	~%30	Tüm %9,3 SSS-IPI yüksek, %22,7 SSS-IPI orta; %11

*Savage KJ. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. Blood. 2016.

*Horn H. German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2013.

Biyolojik risk faktörleri

Klinik risk faktörleri	Sıklık	2 yıllık SSS relaps riski
MYC + BCL2 +, DHIT	~%5	%13-50
MYC + BCL2 +, DEs	~%30	Tüm %9,3 SSS-IPI yüksek, %22,7 SSS-IPI orta; %11
ABC DBBHL*	Tüm ~%30-40 MYC+BCL2+ (DE) MYC-BCL2- (non-DE)	%9,1 %15,3 %2,2

*Hu S. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL RituximabCHOP Consortium Program. Blood. 2013.

Biyolojik risk faktörleri

Klinik risk faktörleri	Sıklık	2 yıllık SSS relaps riski
MYC + BCL2 +, DHIT	~%5	%13-50
MYC + BCL2 +, DEs	~%30	Tüm %9,3 SSS-IPI yüksek, %22,7 SSS-IPI orta; %11
ABC DBBHL	Tüm ~%30-40 MYC+BCL2+ (DE) MYC-BCL2- (non-DE)	%9,1 %15,3 %2,2
CD5+ DBBHL*	%5-10	%12,7

*Xu-Monette ZY. Clinical and biological significance of de novo CD51 diffuse large B-cell lymphoma in Western countries. Oncotarget. 2015.

*Chuang WY. CD5 positivity is an independent adverse prognostic factor in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. Virchows Arch. 2015.

Biyolojik risk faktörleri

Klinik risk faktörleri	Sıklık	2 yıllık SSS relaps riski
MYC + BCL2 +, DHIT	~%5	%13-50
MYC + BCL2 +, DEs	~%30	Tüm %9,3 SSS-IPI yüksek, %22,7 SSS-IPI orta; %11
ABC DBBHL	Tüm ~%30-40 MYC+BCL2+ (DE) MYC-BCL2- (non-DE)	%9,1 %15,3 %2,2
CD5+ DBBHL	%5-10	%12,7
Ig M paraproteini*	%12,5	%41

*Cox MC. Clinicopathologic characterization of DLBCL with an associated serum monoclonal IgM component. PLoS One. 2014.

Diğer risk faktörleri

- PET CT:

Mean SUV X metabolik tümör volümü = Total lezyon glikoliz %50 (TLG50)
TLG50>2000*

*Song YS. Prediction of Central Nervous System Relapse of DLBCL Using Pretherapeutic [18F]2-Fluoro-2-Deoxyglucose (FDG) Positron Emission Tomography/Computed Tomography. Medicine(Baltimore). 2015

- Mutlak Monosit Sayısı> $0,51 \times 10^9 / L^*$

*Nitta H. Absolute peripheral monocyte count at diagnosis predicts central nervous system relapse in DLBCL. Hematologica .2015

SSS'nin Başlangıç Değerlendirmesi

- Klinik
- Serebrospinal sıvının değerlendirilmesi
- Görüntüleme yöntemleri
- Biyopsi

Klinik özellikler

Leptomeningeal tutulum:

- Kraniyal sinir tutulumu
- Radiküler ağrı
- Belirsiz sırt ve boyun ağrısı
- Mental durum değişiklikleri
- Duyu kaybı
- Baş ağrısı
- Nöbet
- Uygunsuz ADH sendromu veya hipotalamik disfonksiyon
- Kraniyel sinir felçleri (2, 3, 5, 6 ve 7. sinirler)

Parankimal beyin tutulumu:

- Nöbetler
- Fokal motor veya duysal defisitler
- Kraniyal sinir defisitleri
- Bilinç değişiklikleri

İntramedüller spinal yayılım:

- Ağrı
- Spastisite,
- Duyu kaybı
- Barsak ve mesane disfonksiyonu

Nörolenfomatozis

Parankim tutulumunun ayırıcı tanısı

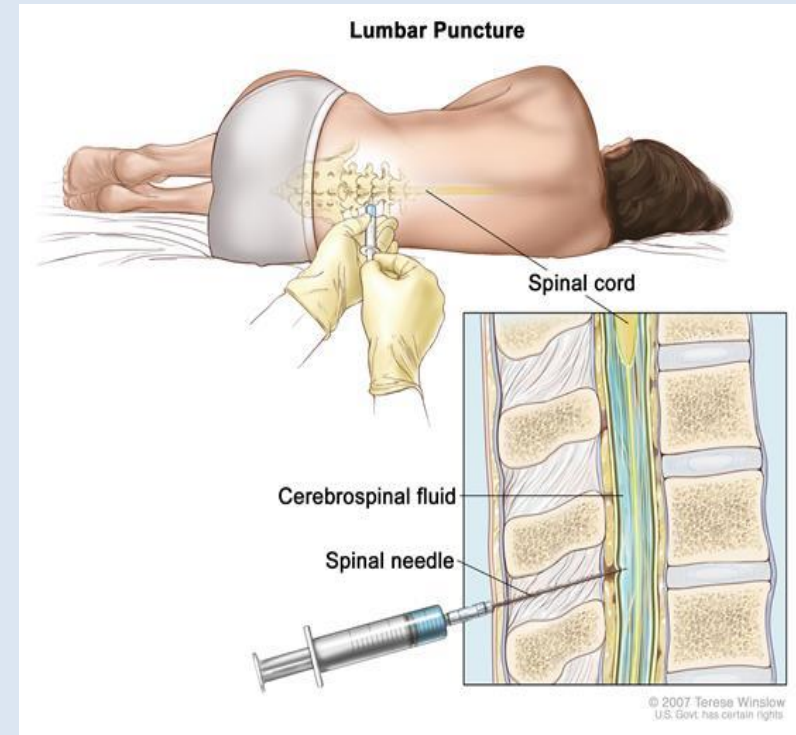
Primer beyin tümörü
Glioma
Meningioma
Pituiter adenoma
Vestibular schwannom
Primer santral sinis sistemi lenfoması
Diğer
Metastatik beyin tümörü
Vasküler hastalık
Serebral hemoraji
Vasküler anomali
Hipertensif
Intratümoral
Serebral infarkt
Reversible posterior lökoensefalopati sendromu
Enfeksiyonlar
Abse (bakterial, fungal)
Viral enfeksiyon
Progressive multifokal lökoensefalopati
İnflamatuar
Multiple sclerosis
Post-enfeksiyöz ensefalomyelit
Granulomatöz hastalık
Vaskülit
Textiloma

Leptomeningeal tutulumun ayırıcı tanısı

Neoplazmlar
Kafa tabanı metastazı
Dural metastaz
Parankimal beyin metastazı
Primer leptomeningeal melanomatosis
Enfeksiyonlar
Fırsatçı (tuberküloz, cryptococcus)
Meninjit (bakterial , viral)
Lyme hastalığı
West Nile virus
Otoimmün
Vaskülit
Sarkoidoz
Wegener granülomatosis
Langerhans hücreli histiositoz
Bell's palsy
Artefakt
Radioterapi sonrası sinir kökü kalınlaşması ve/veya genişlemesi
Lumbar ponksiyon sonrası
Intrakranial hipovolemi
IntraKranial hipotansiyon
Meningeal kan damarlarının genişlemesi

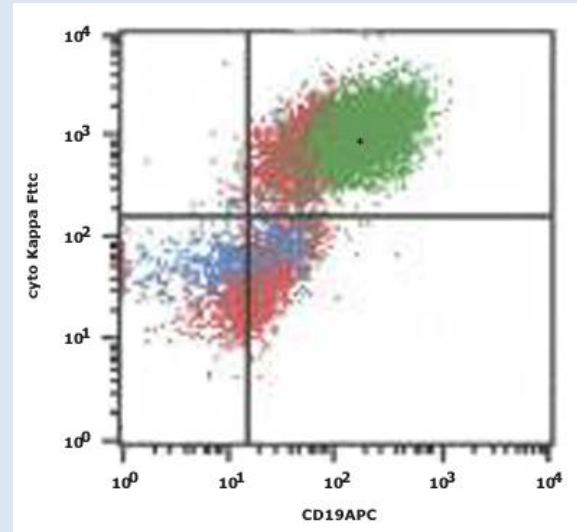
Serebrospinal sıvının değerlendirilmesi

- Sitoloji
- Akım sitometrik analiz
- PCR



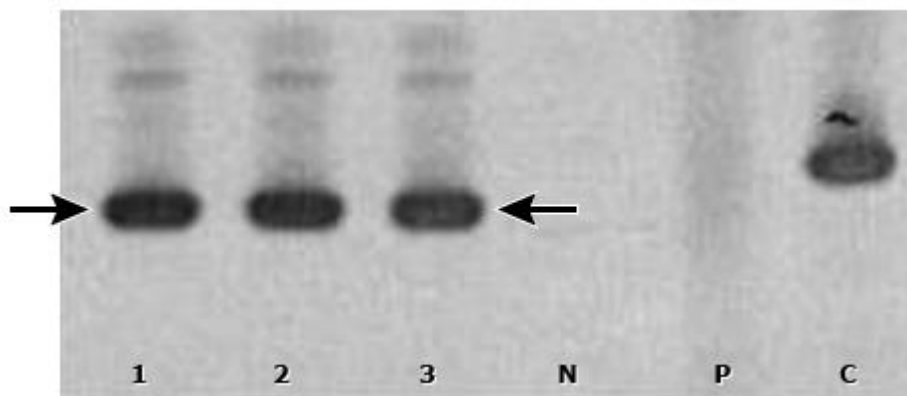
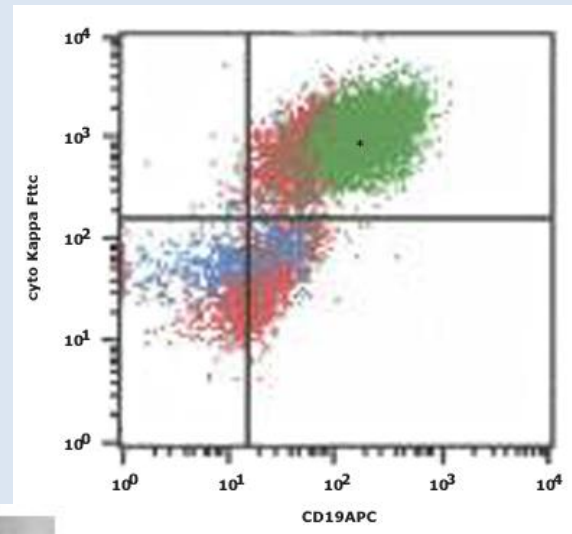
Serebrospinal sıvının değerlendirilmesi

- Sitoloji
- Akım sitometrik analiz
- PCR



Serebrospinal sıvının değerlendirilmesi

- Sitoloji
- Akım sitometrik analiz
- PCR

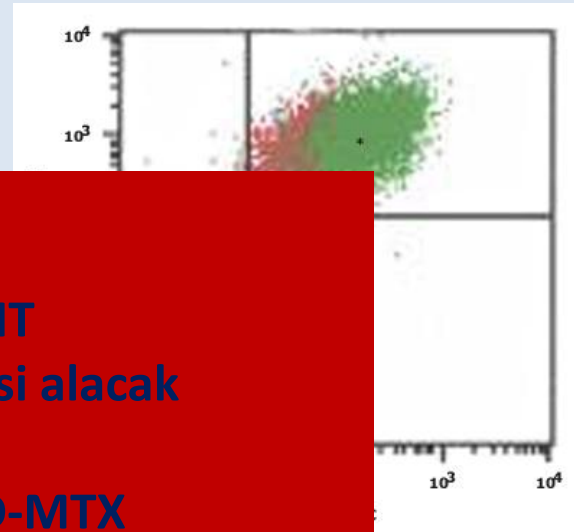


Serebrospinal sıvının değerlendirilmesi

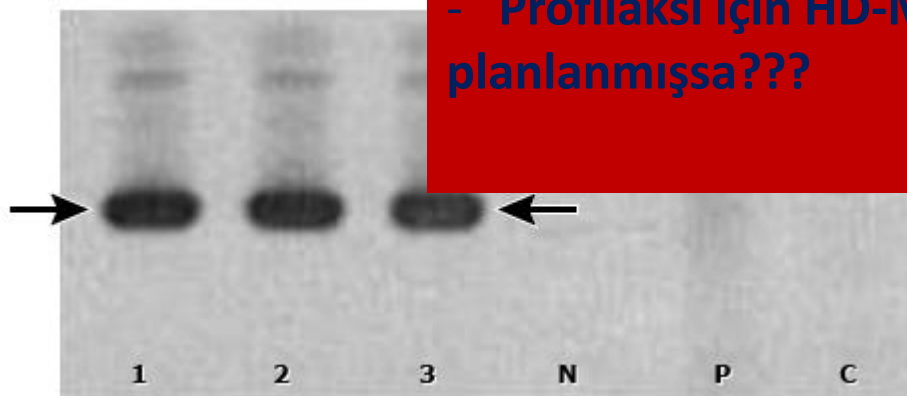
- Sitoloji

- Akım sitometri

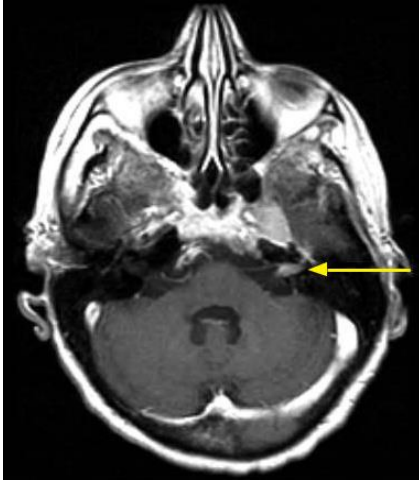
- PCR



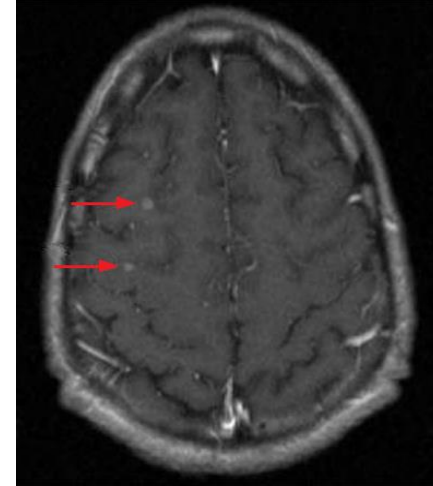
- Semptomatik
- Double/ triple HIT
- IT MTX profilaksisi alacak hastalar
- Profilaksi için HD-MTX planlanmıyorsa???



Görüntüleme Yöntemleri



7. Kraniyal sinirin lenfomatöz tutulumu



Multifokal lenfomatöz yayılım



Sinir köklerinin diffüz kalınlaşması



Kauda equina içinde sinir köklerinin diffüz kalınlaşması

- Profilaktik yaklaşımlar
 - İntratekal profilaksi
 - Sistemik profilaksi
- Santral sinir tutulumunun tedavisi

SSS Profilaksisi

Endikasyonlar

- Double/ triple hit lenfoma
- SSS-IPI skoru yüksek (4-6 risk faktörü)
- SSS-IPI skoru orta (2-3 risk faktörü) ve ABC subtip
MYC -BCL2+, DE
- Testis, böbrek/adrenal, uterus



SSS Profilaksisi

Intratekal (IT) profilaksi

- **IT Metotrexate(MTX)**

- 12-15 mg, 4-8 doz R-CHOP/R-DA-EPOCH ile birlikte

- 12-15 mg, haftada bir 4 doz,

- 12-15 mg, haftada 2 kez 4 doz, ilk kürle birlikte

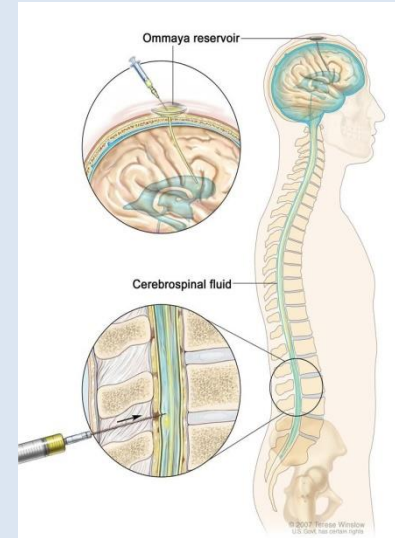
- Yan etkiler: Araknoidit, baş ağrısı, enfeksiyon*

- **3'lü IT:**

- MTX (15 mg), sitatarbin(40mg), hidrokortizon(20mg)

- **Diğer IT ilaçlar**

- Liposomal sitarabin (LC) (50 mg, 1-2-6. kürde siklusun 1. gününde)



SSS Profilaksisi

Sistemik profilaksi:

- **Yüksek doz Metotrexate (HD-MTX):** 3-3,5 g/m², 4-6 saatlik infüzyon
>60 y, 1,5 g/m²
 - R-CHOP tedavisinin 2-4-6. sikluslarında 15. günde 3,5 g/m² IV MTX
 - R-CHOP bitiminde 3 g/m², 3-4 kür, 3-4 hf da bir
 - R-CHOP bitiminde 10-14 gün aralıklarla monoterapi olarak IV MTX

Yan etkiler: Nefrotoksisite, miyelosüpresyon, mukozit, nörotoksisite

Peformansı iyi olmalı, renal fonk. sağlam olmalı, asit-plevral efüzyon olmamalı, hidrasyon ve alkalinizasyon, leucovorin uygulanmalı, MTX seviyesi ölçülmeli

- **Yüksek doz sitarabin:** 3 g/m²

SSS Profilaksisi

Sistemik profilaksi:

- **Yüksek doz Metotrexate (HD-MTX):** 3-3,5 g/m², 4-6 saatlik infüzyon
>60 y, 1,5 g/m²

- R-CHOP tedavisinin 2-4-6. sikluslarında 15. günde 3,5 g/m² IV MTX
- R-CHOP bitiminde 3 g/m², 3-4 kür, 3-4 hf da bir
- R-CHOP bitiminde 10-14 gün aralıklarla monoterapi olarak IV MTX

Yan etkiler: Nefrotoksisite, miyelosüpresyon, mukozit, nörotoksisite

Peformansı iyi olmalı, renal fonk. sağlam olmalı, asit-plevral efüzyon olmamalı, hidrasyon ve alkalinizasyon, leucovorin uygulanmalı, MTX seviyesi ölçülmeli

- **Yüksek doz sitarabin:** 3 g/m²

SSS Profilaksisi

Sistemik profilaksi:

- **Yüksek doz Metotrexate (HD-MTX):** 3-3,5 g/m², 4-6 saatlik infüzyon
>60 y, 1,5 g/m²

- R-CHOP tedavisinde 3,5 g/m² IV MTX

- R-CHOP bitiminde

- R-CHOP bitiminde tedavi olarak IV MTX

**R-CHOP sikluslarında gecikmeye
neden olmamalı**

Yan etkiler: Neutropeni, trombositopeni, mukozit, nörotoksisite

Peformansı iyi olmalı, asit-plevral efüzyon

olmamalı, hidrasyon ve alkalinizasyon, leucovorin uygulanmalı, MTX
seviyesi ölçülmeli

- **Yüksek doz sitarabin:** 3 g/m²

Table 3. Studies evaluating HD-MTX for CNS prophylaxis in DLBCL

Study	Study type	Lymphoma type/risk	Primary treatment	Systemic CNS prophylaxis (# cycles)	CNS relapse
GELA/LYSA, Tilly et al ⁴⁰	Prospective phase 3	All aggressive 80% DLBCL	1. ACVBP 2. CHOP	1. HDMTX 3 g/m ² (2) 2. None	0.8%* 2.7%* <i>P</i> = .002
Nordic, Holte et al ⁴¹	Prospective phase 2	DLBCL (74%) FL 3A aaIPI 2-3	DI R-CHOEP14	AraC 3 g/m ² (1) HDMTX 3 g/m ² (1)	4.4%*
UK NCRI/Bloodwise, Phillips et al ⁴²	Prospective phase 2	DLBCL IPI ≥3	R-CODOX-M-R-IVAC	HDMTX 3 g/m ² (+IT) Ifosfamide, AraC (+IT)	All 4.6% (2 y) 0 intermediate-risk CNS-IPI 6.2% high-risk CNS-IPI 3%*
US-MGH, Abramson et al ⁴³	Retrospective	DLBCL High CNS risk†	R-CHOP (97%)	HDMTX 3-3.5 g/m ² (3)	3%*
Australia, Cheah et al ⁴⁴	Retrospective	DLBCL High CNS risk‡	1. CHOP(-like) ± R§ 2. CHOP(-like) ± R 3. Dose-intense R-CHOP	1. None (IT alone) 2. HDMTX 1-3 g/m ² (2) 3. HDMTX 1-3 g/m ² (2) (+IT) None	1. 18.4% (3 y) 2. 6.9% (3 y) 3. 2.3% (3 y) <i>P</i> = .009 12%*
Italy, Ferreri et al ⁴⁵	Retrospective	DLBCL High CNS risk¶		HDMTX 3 g/m ² ± IT	0

ACVBP, doxorubicin, cyclophosphamide, vindesine, bleomycin, prednisone; CVAD, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone; DI, dose intensive; GELA, Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte; LYSA, Lymphoma Study Association; R-CODOX-M-R-IVAC, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, high-dose methotrexate (CODOX-M)/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (IVAC).

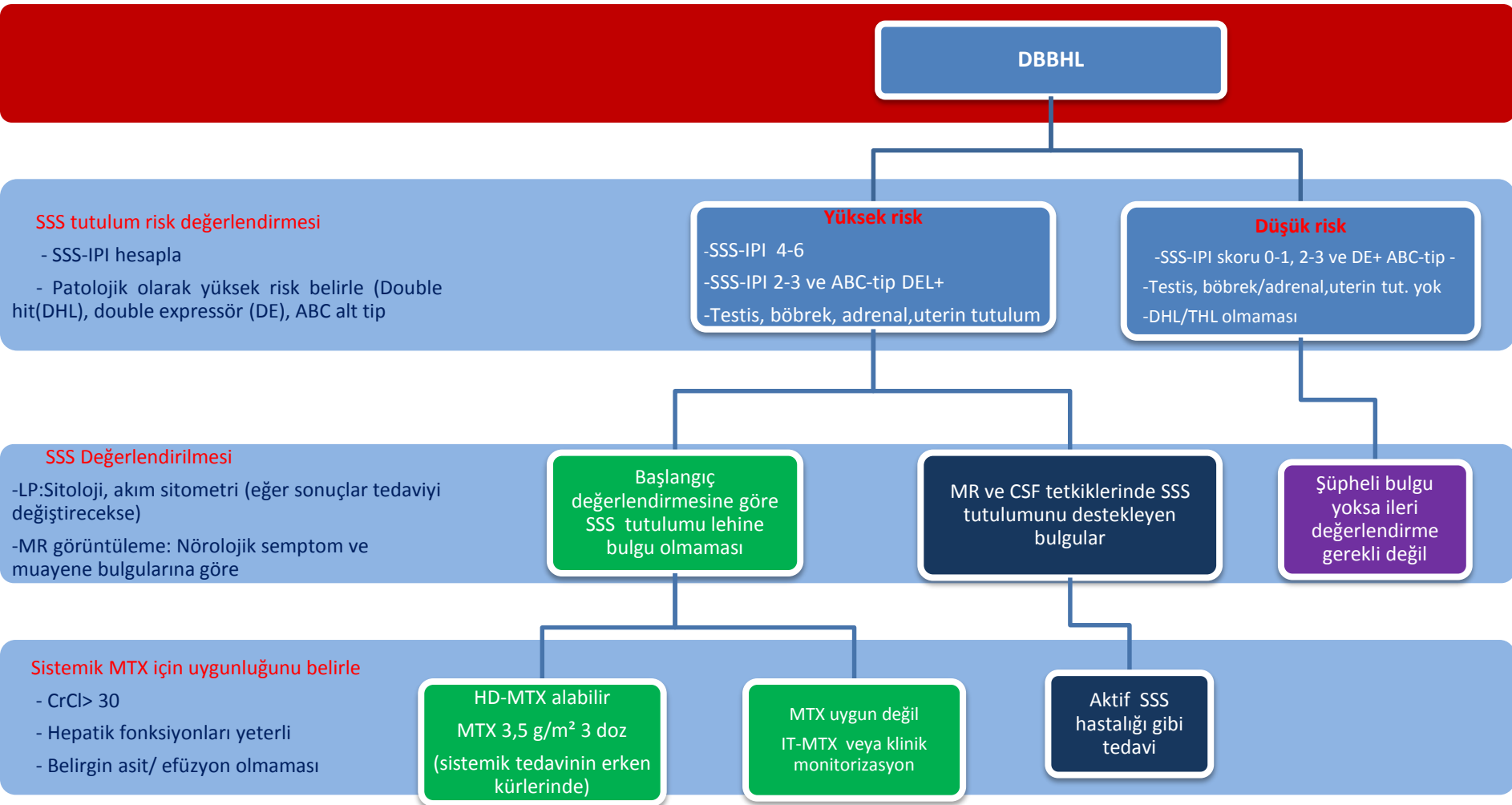
*Reported as frequency of CNS relapse.

†High CNS risk = 1, high-risk EN sites (bone marrow, sinus, testes, epidural disease, liver, kidney/adrenal/orbit; 2, >2 EN sites and elevated LDH; 3, high risk by Hollender criteria.

‡High CNS risk = 1, high-risk EN sites (bone marrow, breast, testis, kidney/adrenal, sinus, nasopharynx, liver, paravertebral; 2, any two of the following: multiple EN sites, elevated LDH, or B symptoms.

§Three treatment groups are listed: (1) 1991-2003 CHOP(-like) CHOP and MACOP-B (HD-MTX <1 g/m²) with IT MTX; (2) >2003 R-CHOP and HD-MTX (1-3 g/m²) following R-CHOP completion; and (3) <65 y, age-adjusted IPI ≥2, hyper-CVAD or CODOX-M-IVAC ± rituximab (when available), and IT MTX.

¶High CNS risk = 1, high-risk EN sites (testis, spine, skull, sinus, orbit, nasopharynx, kidney/adrenal, breast); 2, advanced stage and increased LDH.



Santral sinir sistemi tutulumunun tedavisi

- **Radyoterapi**
- **Semptomatik tedavi:** Dexametazon, antikonvülzanlar
- **Sistemik Kemoterapi (KT)**
 - **HD-MTX:** 1-8 g/m² 3 g/m², 4 doz veya komplet remisyona kadar 14 günde bir
 - **Çoklu kemoterapi :**
 - HD-MTX+ prokarbazine/ifosfamid
 - HD-MTX+sitarabin
 - HD-MTX+ IV Rituximab+ oral temozolamide
 - **Yoğunlaştırılmış KT ve otolog kök hücre nakli**
 - HD-MTX-ifosf-dex+IT LC ardından HD sitarabin,tiotepa+ IT LC cevap alınanlarda BCNU, tiotepa, etoposid ile konsolidasyon,ardından OKHN
 - HD-MTX- sitarabin ardından R-HDS (siklofosfamid, sitarabin, etoposid) ardından OKHN
 - Siklofosfamid, karmustin, etoposid, busulfan, tiotepa+/- R
- **IT tedavi**
 - IT MTX, sitarabin, tiotepa 2-3 /hafta
 - IT veya intraventriküler rituximab

Santral sinir sistemi tutulumunun tedavisi

- **Radyoterapi**
- **Semptomatik tedavi:** Dexametazon, antikonvülzanlar
- **Sistemik Kemoterapi (KT)**
 - **HD-MTX:** 1-8 g/m² 3 g/m², 4 doz veya komplet remisyona kadar 14 günde bir
 - **Çoklu kemoterapi :**
 - HD-MTX+ prokarbazine/ifosfamid
 - HD-MTX+sitarabin
 - HD-MTX+ IV Rituximab+ oral temozolamide
 - **Yoğunlaştırılmış KT ve otolog kök hücre nakli**
 - HD-MTX-ifosf-dex+IT LC ardından HD sitarabin,tiotepa+ IT LC cevap alınanlarda BCNU, tiotepa, etoposid ile konsolidasyon,ardından OKHN
 - HD-MTX- sitarabin ardından R-HDS (siklofosfamid, sitarabin, etoposid) ardından OKHN
 - Siklofosfamid, karmustin, etoposid, busulfan, tiotepa+/- R
- **IT tedavi**
 - IT MTX, sitarabin, tiotepa 2-3 /hafta
 - IT veya intraventriküler rituximab

Santral sinir sistemi tutulumunun tedavisi

- **Radyoterapi**
- **Semptomatik tedavi:** Dexametazon, antikonvülzanlar
- **Sistemik Kemoterapi (KT)**
 - **HD-MTX:** 1-8 g/m² 3 g/m², 4 doz veya komplet remisyona kadar 14 günde bir
 - **Çoklu kemoterapi :**
 - HD-MTX+ prokarbazine/ifosfamid
 - HD-MTX+sitarabin
 - HD-MTX+ IV Rituximab+ oral temozolamide
 - **Yoğunlaştırılmış KT ve otolog kök hücre nakli**
 - HD-MTX-ifosf-dex+IT LC ardından HD sitarabin,tiotepa+ IT LC cevap alınanlarda BCNU, tiotepa, etoposid ile konsolidasyon,ardından OKHN
 - HD-MTX- sitarabin ardından R-HDS (siklofosfamid, sitarabin, etoposid) ardından OKHN
 - Siklofosfamid, karmustin, etoposid, busulfan, tiotepa+/- R
- **IT tedavi**
 - IT MTX, sitarabin, tiotepa 2-3 /hafta
 - IT veya intraventriküler rituximab

Santral sinir sistemi tutulumunun tedavisi

- **Radyoterapi**
- **Semptomatik tedavi:** Dexametazon, antikonvülzanlar
- **Sistemik Kemoterapi (KT)**
 - **HD-MTX:** 1-8 g/m² 3 g/m², 4 doz veya komplet remisyona kadar 14 günde bir
 - **Çoklu kemoterapi :**
 - HD-MTX+ prokarbazine/ifosfamid
 - HD-MTX+sitarabin
 - HD-MTX+ IV Rituximab+ oral temozolamide
 - **Yoğunlaştırılmış KT ve otolog kök hücre nakli**
 - HD-MTX-ifosf-dex+IT LC ardından HD sitarabin,tiotepa+ IT LC cevap alınanlarda BCNU, tiotepa, etoposid ile konsolidasyon,ardından OKHN
 - HD-MTX- sitarabin ardından R-HDS (siklofosfamid, sitarabin, etoposid) ardından OKHN
 - Siklofosfamid, karmustin, etoposid, busulfan, tiotepa+/- R
- **IT tedavi**
 - IT MTX, sitarabin, tiotepa 2-3 /hafta
 - IT veya intraventriküler rituximab

- Tanı anında sistemik ve SSS tutulumu birlikteliğinde

- Parankimal tutulum*: R-CHOP+ HD-MTX IV

- Lenfomatöz tutulum*: R-CHOP+ IT MTX/sitarabin± HD-MTX (R-CHOP ile birlikte veya R-CHOP bittikten sonra)

- SSS relapsında

- HD KT ardından OKHN

HD-MTX sensitif hastalarda HD-MTX verilmesi ardından tiotepa veya karmustin bazlı hazırlama rejimi ile OKHN

HD-MTX dirençli veya 6 ay içinde nüks etmiş vakalarda yüksek doz kurtarma stratejileri için aday değildirler.

- Diğer tedaviler:

- Lenalidomid

- İbrutinib

- Pd1 inhibitörü

- CAR-T cell tedavi

