

# La prophylaxie neuro-méningée dans les lymphomes B diffus à grandes cellules.

## Neuromeningeal prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma.

Karima Kacem<sup>1</sup>, Sami Zriba<sup>2</sup>

*1-Hôpital Aziza Othmana - Tunis / université Tunis el manar/ faculté de médecine de Tunis,*

*2-Hôpital militaire de Tunis / université Tunis el manar/ faculté de médecine de Tunis*

### RÉSUMÉ

La rechute neuro-méningée des lymphomes B diffus à grandes cellules constitue une complication rare avec un pronostic réservé à cause d'une mortalité précoce. Certains facteurs de risque sont associés à un risque accru de rechute neuro-méningée : LDH élevées, plus d'une atteinte extranodale et l'atteinte de certains sites anatomiques. La place et les modalités de la prophylaxie neuro-méningée est un sujet de discussion encore controversé. De ce fait et à travers une revue de la littérature on propose de préciser l'intérêt et les modalités de la prophylaxie neuro-méningée au cours du traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules.

### Mots-clés

lymphome, rechute neuro-méningée, facteurs de risque, prophylaxie

### SUMMARY

The neuromeningeal relapse of diffuse large B-cell lymphoma is a rare complication with a poor prognosis due to early mortality. Some risk factors are associated with an increased risk of neuromeningeal relapse: elevated LDH, more than one extranodal site and certain anatomical sites. Place and methods of neuromeningeal prophylaxis are points that remain to be defined. In this review we underwent an extensive search of literature and we reviewed the incidence of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma and we outlined different strategies of administering CNS prophylaxis and we discussed their advantages and drawbacks.

### Key-words

La rechute neuro-méningée est une complication sévère au cours de l'évolution des lymphomes de haut grade. Le pronostic est réservé à cause d'une mortalité précoce malgré l'instauration d'un traitement adapté (1-3). La survie médiane après la rechute neurologique ne dépasse pas 12 mois (1,2,4,5).

La prophylaxie neuro-méningée au cours du traitement de première ligne des lymphomes vise à réduire le risque de rechute neuro-méningée. A travers une revue de la littérature, on propose de préciser la place de la prophylaxie neuro-méningée au cours du traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) en essayant de répondre aux questions suivantes :

- 1- Quelle est l'incidence de la rechute neuro-méningée dans les LBDGC?
- 2- Quels sont les facteurs de risque de rechute neuro-méningée permettant de définir un groupe de patients à haut risque pour lequel la prophylaxie est justifiée?
- 3- Quels sont les modalités de la prophylaxie neuro-méningée et à quel moment est-elle envisageable au cours du traitement de première ligne?

#### I- Incidence de la rechute neuro-méningée

L'atteinte neurologique au cours des lymphomes peut concerner le parenchyme, les leptoméninges ou les deux à la fois.

L'incidence est variable selon les séries : 2 larges séries du groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA) ont noté des taux de rechute neurologique de 5% et 8% chez des patients ne recevant aucune prophylaxie neuro-méningée (6,7).

Ce risque varie entre 2.2 et 2.8% dans les séries du groupe allemand, du groupe South West Oncology Group (SWOG), de Haioun et d'Arkenan (5, 8-10). Ce taux faible est lié à l'utilisation du VP16 qui traverse la barrière méningée dans le protocole CHOEP du groupe allemand et à l'utilisation d'une chimiothérapie intrathécale et/ou de méthotrexate par voie systémique incorporé dans les associations de type MACOP-B ou d'irradiation cérébrale pour le groupe SWOG. Dans la série de Haioun, qui est hétérogène sur le plan histologique, le taux d'incidence de 2.2% est lié à une prescription d'une chimiothérapie intrathécale à J1 et à J5 de chaque cycle ACVBP et de 2 cycles de Méthotrexate à haute dose (MTX-HD) en consolidation. Concernant l'approche de l'équipe d'Arkenan, la prophylaxie du SNC est basée sur la nature du site extranodal, et recommande une chimiothérapie intrathécale pour certains sites anatomiques permettant d'avoir une incidence de rechute de 2.7% à 3 ans.

La prophylaxie du SNC réduit de façon significative l'incidence moyenne de rechute neurologique : 2,97% en cas de prophylaxie vs 6,12% en l'absence de prophylaxie,  $p=0,044$  (11).

A l'ère du Rituximab, différentes études ont évalué l'impact de cette molécule sur la survenue des rechutes méningées. Une méta-analyse de 7 études prospectives,

utilisant le Rituximab en association avec les protocoles CHOP ou CHOEP chez 4859 patients, a noté une incidence de rechute au niveau du SNC de 5.52% [3.21% - 7.73%] et sans différence significative comparativement à celle observée en l'absence de Rituximab (4.43% ;  $p = 0.94$ ) (11). Les auteurs concluent ainsi à l'absence d'impact de l'utilisation du Rituximab sur l'incidence de rechutes neurologiques.

Le groupe GELA, en comparant CHOP vs R-CHOP chez les sujets âgés, n'a pas retrouvé d'impact significatif sur le risque de rechute au niveau du SNC (7). Cette absence d'effet est due à la faible concentration de Rituximab dans le LCR après une injection intraveineuse : 0.1% du taux sérique. D'autres séries ont confirmé cette donnée (12). Cependant un effet protecteur du Rituximab sur le risque de rechute neuro-méningée a été signalé. Ainsi une revue rétrospective des données de 1222 patients inclus dans le protocole RICOVER-60 a noté une diminution de la rechute au niveau du SNC chez les patients recevant le Rituximab : le taux de rechute au niveau du SNC est de 4.1% et 6.9% respectivement avec et sans Rituximab ( $p=0.046$ ) (12). Cette donnée a été notée également dans d'autres séries (13, 14,15). Cette baisse des rechutes neuro-méningées en présence de Rituximab semble être liée à une diminution des rechutes systémiques.

L'utilisation du Rituximab semble diminuer la survenue des rechutes au niveau du parenchyme cérébral (11). Cependant pour Mitrovic et al, l'atteinte parenchymateuse reste la plus importante malgré l'utilisation du rituximab (16).

#### II- Les facteurs de risque de rechute neuro-méningée

La prophylaxie du SNC n'est pas systématique vu que le risque de rechute neuro-méningée n'est pas le même pour tous les patients.

L'identification des LBDGC à haut risque de rechute neuro-méningée, pour qui la prophylaxie est indispensable, est d'une grande importance.

Le site anatomique atteint constitue un facteur de risque indépendant. Les sites fréquemment incriminés sont représentés par l'atteinte épидurale, naso-pharyngée, testiculaire, mammaire, osseuse, médullaire, rénale et surrénalienne (13, 17-19).

Le comité britannique des pratiques en Hématologie recommande la prophylaxie neuro-méningée au cours du traitement des lymphomes en présence d'une atteinte testiculaire, mammaire ou épидurale avec un niveau d'évidence élevé (1B) (20). Les auteurs sont unanimes sur l'importance de la mise en route de la prophylaxie neuro-méningée pour les LBDGC avec un IPI élevé, un taux de LDH > 1 normale et plus d'une atteinte extra nodale (8,21). Le groupe allemand, sur une série de 1693 patients, a montré que l'IPI n'est pas corrélé au risque de rechute et que l'utilisation de VP16 diminue le risque de rechute au niveau du SNC ( $p = 0.017$ ) (5).

Hollender A et al ont noté que les facteurs suivants sont associés à un risque accru de rechute au niveau du SNC : taux de LDH > 1 normale, une hypoalbuminémie, âge > 60 ans, un stade étendu et une atteinte rétropéritonéale. Le risque de rechute neuro-méningée s'élève à 25% à 5 ans lorsque le patient présente plus de 3 facteurs. Ce score a permis d'identifier 54% des patients ayant une rechute du SNC mais l'hétérogénéité de la cohorte a limité l'application de ces conclusions (22).

En analyse multivariée, Chihara et al ont retenu comme facteurs de risque : l'atteinte extra nodale, la lymphopénie < 1 000/mm<sup>3</sup> et le caractère Bulky. Le risque s'élève chez les patients présentant 2 ou 3 facteurs (23). Une étude rétrospective, de 550 patients atteints de LBDGC, a noté qu'un taux de monocytes initial > 510 éléments /mm<sup>3</sup> est un facteur indépendant de rechute au niveau du SNC (24).

Les profils génétiques et moléculaires peuvent contribuer à augmenter le risque de rechute ; ainsi un profil double hit ou triple hit peut s'associer à un risque de rechute neurologique de 50% (25).

L'origine de la cellule du centre germinatif est associée à un risque élevé de rechute du SNC (26).

L'étude MInt a démontré qu'aucun de ces facteurs de risque n'est suffisamment discriminant. En effet, moins de 10 % des patients avec un IPIaa > 1 et 8% de ceux présentant un taux élevé des LDH et des localisations extra nodales ont présenté une rechute neuro-méningée (27).

Il est habituel d'omettre la prophylaxie neuro-méningée chez les patients de plus de 80 ans, les possibilités thérapeutiques étant alors nulles en cas de rechute au niveau du SNC (28).

Fletcher et al ont proposé une stratification des LBDGC selon le risque de rechute neurologique. Ils distinguent 3 groupes : le groupe à haut risque (Réarrangement MYC/ Réarrangement Double-hit, > 1 site extranodal+ LDH > 1 normale, atteinte rénale ou mammaire + LDH > 1 normale, atteinte testiculaire), le groupe intermédiaire (> 1 site extranodale sans augmentation du taux des LDH, atteinte rénale ou mammaire isolée sans augmentation du taux des LDH, LDH >1 normale) et le groupe à faible risque (< 1 site extranodale sans augmentation du taux des LDH) (29).

### III- La prophylaxie neuro-méningée : comment et quand?

La prophylaxie neuro-méningée au cours du traitement de 1ère ligne du LBDGC est basée sur la chimiothérapie intrathécale et/ou le MTX-HD.

#### 1- La chimiothérapie intrathécale (CT-IT) :

L'administration de chimiothérapie dans le LCR permet de contourner la barrière sang-LCR et peut constituer un moyen thérapeutique en l'absence de troubles de la circulation du LCR. L'utilisation de MTX seul à 15 mg ou associé à la dose de 12 à 15 mg d'hémisuccinate

d'hydrocortisone et à 40 mg d'aracytine par voie intrathécale permet d'atteindre seulement les leptoméniges. Le nombre moyen recommandé d'injections intrathécale dans la littérature est de 4 (3 à 6) (19). Le groupe d'étude des lymphomes en Tunisie (GELT) recommande 4 injections de CT-IT pour les patients ayant un IPIaa ≥ 1.

Les céphalées, l'arachnoïdite inflammatoire aseptique et l'encéphalite sont des complications possibles après une CT-IT.

L'obésité, la scoliose ou l'antécédent de chirurgie rachidienne engendrent des difficultés à la réalisation de la ponction lombaire. L'utilisation du réservoir d'Omay dans ces cas n'est pas dénuée de risques : infections, hémorragie cérébrale, dysfonctionnement et leuco-encéphalopathie localisée nécrosante.

Dans l'étude randomisée de Tilly et al, utilisant l'association de MTX intrathécal et par voie systémique pour la prophylaxie, les auteurs ont noté un taux de rechute au niveau du SNC de 2.8% et de 8.3% respectivement dans les groupes avec ou sans prophylaxie (6). Cette étude ainsi que d'autres ont démontré le bénéfice de la CT-IT (8, 9, 30, 31).

D'autres études ont conclu à l'absence de bénéfice de la CT-IT dans la réduction de l'incidence des rechutes au niveau du SNC (10, 12, 32, 33).

En l'absence d'étude randomisée testant le bénéfice de la CT-IT seule, on ne peut ni confirmer ni infirmer le bénéfice de ce moyen dans la prévention d'une rechute neuro-méningée au cours des LBDGC.

L'utilisation de Rituximab en intrathécal dans le cadre de la prophylaxie neuro-méningée n'est pas indiquée.

L'aracytine est un autre agent utilisé par voie intrathécale. La forme liposomale offre la même efficacité avec moins de toxicité par rapport à la forme libre (34).

A l'ère du rituximab et où les atteintes parenchymateuses sont de plus en plus fréquentes, plusieurs auteurs pensent qu'il est illusoire d'assurer une prophylaxie neuro-méningée basée seulement sur la chimiothérapie intrathécale chez les patients à haut risque.

#### 2- La chimiothérapie par voie intraveineuse : MTX-HD par voie systémique

Les preuves de l'efficacité du MTX-HD découlent des publications concernant le traitement du lymphome cérébral primitif.

Le MTX-HD est très efficace dans la prévention de l'atteinte du SNC à cause d'un bon passage de la barrière sang-LCR avec une concentration acceptable au niveau du LCR du fait d'une faible clairance plasmatique (35).

Ferreri et al ont étudié l'efficacité de plusieurs schémas d'administration du MTX et ils ont démontré que la plus grande aire sous la courbe est associée à un meilleur pronostic et une survie globale meilleure. La dose et le temps de perfusion influencent l'efficacité du MTX (36, 37). Ainsi il est recommandé d'utiliser le MTX à une dose

≥ 3 g/m<sup>2</sup> en une perfusion rapide de 3-4 heures avec un sauvetage par l'acide folinique (15 mg/m<sup>2</sup> toutes les 6 heures à commencer 24 heures après le début du MTX) (36, 38).

La perfusion continue du MTX en 24 heures à la dose de 1 g/m<sup>2</sup> engendre une toxicité plus importante (38).

Dans l'essai randomisé 93-5 du GELA, Tilly et al ont noté la supériorité du protocole ACVBP (comportant une CT-IT et du MTX-HD) par rapport au CHOP avec une réduction significative de l'incidence de rechute au niveau du SNC (2.7% vs 8.3%) (6).

Un essai randomisé en phase III du SWOG-8516, incluant 899 patients atteints de lymphome de haut grade, a conclu à l'absence de différence significative concernant l'incidence de rechute neurologique entre les patients ne recevant pas de MTX-HD et ceux recevant le MTX à faible ou à moyenne dose (400 mg/m<sup>2</sup> à 1.5g/m<sup>2</sup>) (10).

Abramson et al ont rapporté les résultats du MTX-HD à 3.5 g/m<sup>2</sup> à J15 des cycles CHOP±R (pour les cycles 2, 4,6) chez 65 LBDGC à haut risque de rechute neurologique. L'efficacité du MTX-HD a été prouvée en diminuant l'incidence de rechute à 3%. Une néphrotoxicité, surtout pour la population âgée de plus de 60 ans, a entraîné l'arrêt momentané ou définitif des cures de MTX. Le caractère rétrospectif de cette étude ainsi que l'absence de groupe témoin constituent des facteurs diminuant la fiabilité des conclusions (39).

Ferreri et al ont noté une réduction significative du taux de rechute chez les patients à haut risque recevant 3 à 4 cycles de MTX à 3 g/m<sup>2</sup> toutes les 2 à 3 semaines après la fin de la chimiothérapie à 2.5% vs 12 % en l'absence de MTX-HD (40). L'administration de la prophylaxie après la fin des cures de chimiothérapie semble favoriser les rechutes neurologiques précoces mais plusieurs auteurs pensent que ces rechutes au niveau du SNC ne sont que des localisations initiales infracliniques et proposent une prophylaxie précoce en alternance avec les cycles de chimiothérapie (41). Néanmoins cette approche n'est pas dénuée de toxicité et de non respect des délais des cures de chimiothérapie. Une étude randomisée prospective est nécessaire pour pouvoir répondre à ces questions.

## CONCLUSION

La prophylaxie neuro-méningée au cours du traitement de première ligne des lymphomes vise à réduire le risque de rechute neuro-méningée. La question des patients pouvant bénéficier d'une telle prophylaxie reste débattue. Il semble raisonnable de la proposer aux patients présentant des localisations extra-ganglionnaires à risque, aux patients avec un IPI élevé et aux patients avec des LDH élevées associées à au moins une atteinte extra-ganglionnaire.

Les modalités de la prophylaxie ainsi que le meilleur timing de réalisation restent à préciser.

## Références

- 1- Mead GM, Kennedy P, Smith JL et al. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma in adults. A review of 36 cases. *Q J Med* 1986; 60:699-714.
- 2- Doolittle ND, Abrey LE, Shenkier TN et al. Brain parenchyma involvement as isolated central nervous system (CNS) relapse of systemic non-Hodgkin lymphoma: An international Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood* 2008; 111:1085-93.
- 3- Van Horn A. Lymphomatous Meningitis: Early Diagnosis and treatment. *Clin J Oncol Nurs* 2009; 13:90-4.
- 4- Zhang J, Chen B, Xu X. Impact of Rituximab on incidence of and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2014; 55:509-14.
- 5- Boehme V, Zeynalova S, Kloess M et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive Lymphoma- a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2007; 18:149-57.
- 6- Tilly H, Lepage E, Coiffier B et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102:4284-9.
- 7- Feugier P, Virion JM, Tilly H et al. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of Rituximab. *Ann Oncol* 2004; 15:129-33.
- 8- Haioun C, Besson C, Lepage E et al. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. *Ann Oncol* 2000; 11:685-90.
- 9- Arkenau HT, Chong G, Cunningham D et al. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2007; 18:541-5.
- 10- Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, Friedberg J, Miller TP, Fisher RI. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A 20 year follow-up analysis of SWOG 8516-The Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27:114-9.
- 11- Abhimanyu G, Harold Kunal E, Gunjan G, Mahender Y, Rin K, Tahir L. Secondary CNS relapse in DLBCL in the Rituximab Era- An analysis of Prospective studies. *Blood* 2014, 124:1644.
- 12- Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHO-P14) with or without rituximab: An analysis of patients treated in the RICOVER-60 Trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009; 113:3896-902.
- 13- Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ.

- Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: The impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21:1046-52.
- 14- Shimazu Y, Notohara K, Ueda Y. Diffuse large B-cell lymphoma with central nervous system relapse: prognosis and risk factors according to retrospective analysis from a single-center experience. *Int J Hematol* 2009; 89:577-83.
  - 15- Cai QQ, Hu LY, Geng QR et al. New risk factors and new tendency for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Chin J Cancer* 2016; 35:87.
  - 16- Mitrovic Z, Bast M, Bierman PJ et al. The addition of rituximab reduces the incidence of secondary central nervous system involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 157:401-3.
  - 17- Zucca E, Roggero E, Bertoni F et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: Head and neck, central nervous system and other less common sites. *Ann Oncol*, 1999; 10:1023-33.
  - 18- Liang R, Chin E, Loke SL. Secondary central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the risk factors. *Hematol Oncol* 1990; 8:141-5.
  - 19- Gholam D, Bibeau F, El Weshi A, Bosq J, Ribrag V. Primary breast lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:1173-8.
  - 20- McMillan A, ARDESHNA KM, CWYNARSKI K, LYTTELTON M, Mckay P, MONTOLO S. Guideline of the prevention of secondary central nervous system lymphoma. British committee for standards in haematology. *Br J Haematol* 2013; 163:168-81.
  - 21- Van Besien K, Ha CS, Murphy S et al. Risk factors, treatment and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998; 91:1178-84.
  - 22- Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K, Holte H. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol*.2002; 13:1099-107.
  - 23- Chihara D, Oki Y, Matsuo K et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: analyses with competing risk regression model. *Leuk Lymphoma* 2011; 52:2270-5.
  - 24- Nitta H, Termi Y, Yokoyama M et al. Absolute Peripheral monocyte count at diagnosis predicts central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2014; 100: 87- 90.
  - 25- Aukema SM, Siebert R, Schuurig E et al. Double- hit B cell lymphomas. *Blood* 2011; 117:2319- 31.
  - 26- Kridel R, Dictrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1258- 66.
  - 27- Schmitz N, Zeynalova S, Glass B et al. CNS disease in younger patients with aggressive B-cell lymphoma: an analysis of patients treated on the Mabthera International Trial and trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2012; 23: 1267-73.
  - 28- Safar V. Prophylaxie neuro-méningée dans le lymphoma B diffus à grandes cellules: quand et comment? *Horizons Héματο* 2015 ;5(3) :175-6
  - 29- Fletcher CD, Kahl BS. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risks and prevention strategies in the post-rituximab era. *Leuk Lymphoma* 2014; 55 (10):2228-40.
  - 30- Tomita N, Kodama F, Kanamori H, Motomura S, Ishigatsubo Y. Prophylactic intrathecal methotrexate and hydrocortisone reduces central nervous system recurrence and improves survival in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2002; 95:576-80.
  - 31- Vitolo U, Chiapella A, Ferreri AJ et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2011, 29:2766-72.
  - 32- Tai WM, Chung J, Tang PL et al. Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre and post-rituximab. *Ann Hematol*.2011; 90: 809-18.
  - 33- Kumar A, Vanderplast A, Lacasce AS et al. Lack of benefit of central nervous system prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: Finding from a large national database. *Cancer* 2012; 118:2944-51.
  - 34- Spina M, Chimenti E, Martellotta F et al. Phase 2 study of intrathecal, long- acting liposomal cytarabine in the prophylaxis of lymphomatous meningitis in human immunodeficiency virus- related non Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2010; 116: 1495- 501.
  - 35- Ferreri A J, Reni M, Pasini F et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002; 58:1513-20.
  - 36- Ferreri Aj, Guerra E, Regazzi M et al. Area under the curve of Methotrexate and creatinine clearance are outcome-determining factors in primary CNS lymphomas. *Br J Cancer* 2004; 90:353-8.
  - 37- Joerger M, Ferreri Aj, Krähenbühl S et al. Dosing algorithm to target a defined AUC in patients with primary central nervous system lymphoma receiving high dose methotrexate. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73:240-7.
  - 38- Brugieres L, Le Deley Mc, Rosolen A et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *JCO* 2009; 27:897- 903.
  - 39- Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA et al. Intra-venous methotrexate as central nervous System (CNS) prophylaxis is associated with a low risk patients with diffuse large B- cell lymphoma. *Cancer* 2010;116: 4283- 90.
  - 40- Ferreri ASJM, Bruno-Ventre M, Donadoni G et al. Risk- tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B- cell lymphoma treated in the Rituximab era. *Br J Haematol* 2015; 168:654- 62.
  - 41- Zahid MF, Khan N, Hashmi SK et al. Central nervous system prophylaxis in diffuse large B- cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2016; 97: 108- 120.