

Національний інститут раку, Київ

ПРОФІЛАКТИКА УРАЖЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ДИФУЗНУ В-ВЕЛИКОКЛІТИННУ ЛІМФОМУ



I.A. Крячок, К.С. Філоненко,
Є.В. Кушевий

Адреса:
Філоненко Катерина Сергіївна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: ksfilonenko@yahoo.com

Ключові слова: лімфома, профілактика, центральна нервова система, рецидив, метотрексат, група ризику.

Сучасна терапія пацієнтів із дифузною В-великоклітинною лімфомою дозволяє досягти достатньо високих результатів виживаності. Проте існує низка досі не розв'язаних проблем у лікуванні при цьому захворюванні, у тому числі і вторинне ураження центральної нервової системи (ЦНС). Профілактика та терапія цього нечастого, однак летального ускладнення залишаються одним із найскладніших завдань сучасної онкогематології. Стаття присвячена огляду найбільш актуальних джерел світової наукової літератури, в яких висвітлюються питання прогнозування ризику розвитку ураження ЦНС і його профілактики. Також наведено власні дані щодо частоти ураження ЦНС у пацієнтів із дифузною В-великоклітинною лімфомою, яким проводили або не проводили профілактику ураження ЦНС.

Сучасна терапія пацієнтів із дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВВКЛ) дозволяє досягти достатньо високих результатів виживаності. Проте деякі питання у лікуванні хворих на ДВВКЛ все ще залишаються не розв'язаними. До них належить і проблема вторинного ураження центральної нервової системи (ЦНС). Профілактика та лікування цього нечастого, проте досить складного ураження, яке є переважною причиною смерті таких хворих, залишаються одним із найскладніших завдань сучасної онкогематології.

Зазначене ускладнення виникає у невеликій частині випадків у хворих на агресивні неходжкінські лімфоми (НХЛ). Так, частота рецидивів з ураженням ЦНС при ДВВКЛ становить від 2 до 9%, за даними різних авторів [1–3]. Уражатися можуть будь-які структури ЦНС: головний, спинний мозок, мозкові оболонки тощо.

При інших типах НХЛ частота ураження ЦНС значно варіює від 5% при Т-клітинних лімфомах, 5–13% — при лімфомі з клітин мантіїної зони до 70% — при високоагресивних лімфомах (лімфома Беркітта, лімфобластна лімфома) [2, 4]. При залученні структур ЦНС можлива також і одночасна наявність системного ураження лімфомою (до 20–50%) [2, 3].

Розповсюдження клітин лімфоми може відбуватися гематогенним шляхом, з кісток черепа або по периневральних просторах [5]. На думку багатьох дослідників, клітини лімфоми можуть міститися в межах ЦНС вже

в момент діагностування системного захворювання.

Вторинне ураження ЦНС найчастіше відбувається після закінчення терапії першої лінії. Медіана часу виникнення ураження ЦНС становить 3–6 міс при різних типах НХЛ (від 3–5 міс при ДВВКЛ, до 17 міс — при лімфомі мантіїної зони) [2].

Вчені неодноразово робили спроби визначити фактори ризику розвитку ураження ЦНС. Наявність гістологічних підтипів високоагресивних лімфом (лімфома Беркітта та лімфобластна лімфома) є однозначним чинником ризику виникнення ураження ЦНС. Саме тому в усі режими хіміотерапії, що застосовуються при цих підтипах НХЛ, включені препарати, які проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Для ДВВКЛ на сучасному етапі виділяють такі фактори ризику: ураження структур біля основи черепа (ротова порожнина, орбіта, параназальні синуси), ураження певних екстранодальних органів (грудна залоза, яечко, кістковий мозок, епідуральний простір), високий ризик згідно зі шкалою міжнародного прогностичного індексу (МПІ), високий рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), декілька екстранодальних вогнищ, наявність мутації с-туса та ін. [6–9].

Різні робочі групи по-різному комбінують ці фактори ризику з метою визначення популяції пацієнтів з високим ризиком ураження ЦНС. Зокрема, в рекомендаціях Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology) відзначено, що високий ризик виникнення

ураження ЦНС мають пацієнти групи високого та високого проміжного ризику згідно з МПІ. Окремо виділяють так званий МПІ ЦНС. Відповідно до цього показника пацієнти з наявністю декількох екстранодальних вогнищ та підвищеним рівнем ЛДГ мають високий ризик ураження структур ЦНС [10]. Окрім того, хворі з ураженням яєчок, нирок і надниркової залози, а також з мутацією c-myc також мають високий ризик ураження ЦНС. У рекомендаціях Національної загальної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network) зазначено, що високий ризик ураження ЦНС мають пацієнти з ураженням яєчка, ВІЛ-позитивні та з double-hit підваріантом ДВВКЛ. До того ж у цій настанові наведено нову прогностичну модель оцінки ризику ураження ЦНС. До неї входять 6 факторів: вік понад 60 років, підвищення рівня ЛДГ, загальний стан хворого за шкалою ECOG ≥ 2 бали, III–IV стадія, ≥ 2 екстранодальних вогнищ, ураження нирок та надниркової залози. Для пацієнтів, що мають 4–6 чинників ризику, характерний високий ризик залучення ЦНС у процес [11]. Ця прогностична модель є єдиною валідованою моделлю прогнозування ризику вторинного ураження ЦНС [12].

З метою верифікації ураження ЦНС проводять магнітно-резонансну томографію головного мозку, комп'ютерну томографію, дослідження ліквору. Втім у хворих, які мають високий ризик вторинного ураження ЦНС, ці процедури мають бути виконані ще до початку терапії з приводу системної ДВВКЛ з метою призначення оптимального лікування у випадку одночасного ураження лімфоною структур ЦНС [13, 14].

З початком застосування ритуксимабу у терапії ДВВКЛ ризик вторинного ураження ЦНС дещо знизився. Відсутні дослідження, в яких проводилося пряме порівняння частоти ураження ЦНС при лікуванні з ритуксимабом або без нього. Втім, у більшості досліджень не виявлено достовірної різниці в частоті вторинного ураження ЦНС залежно від застосування ритуксимабу в першій лінії терапії. Зокрема, у дослідженні W.M. Tai та співавторів (2011) частота рецидивів з ураженням ЦНС при лікуванні хворих з/без ритуксимабу становила 6,0 та 5,1% відповідно [15]. Аналогічні дані отримані й у дослідженні A. Ghose та співавторів (2014): частота рецидивів з ураженням ЦНС досягла 5,52% в групі пацієнтів, які отримували терапію з ритуксимабом, та 4,43% — у групі хворих, у яких застосовували терапію без ритуксимабу ($p=0,94$) [16].

Особливістю рецидивів з ураженням ЦНС в епоху ритуксимабу є те, що вони частіше відбуваються із залученням паренхіми головного мозку: 74,1 проти

69,4% у хворих, що отримували терапію з/без включення ритуксимабу відповідно [16].

Виживаність хворих із вторинним ураженням ЦНС невисока. Навіть за найбільш оптимістичними підрахунками 5-річна загальна виживаність хворих із рецидивом у ЦНС становить $<20\%$ [17]. В іншому дослідженні медіана виживаності хворих із таким ураженням сягала 3,2 міс [15].

Таким чином, задля підвищення ефективності терапії пацієнтів із ДВВКЛ, які мають високий ризик рецидиву з ураженням ЦНС, на початку 2000-х років була прийнята стратегія проведення профілактики такого ураження. У дослідженні A. Ghose та співавторів (2014) у групі хворих, у яких проводили будь-яку профілактику вторинного ураження ЦНС, частота події становила 2,97%, а в групі пацієнтів, які не отримували профілактики, частота ураження ЦНС сягала 6,12% ($p=0,044$) [16]. Досліджено декілька стратегій проведення профілактики ураження ЦНС, таких як: променева терапія, інтратекальне введення хіміопрепаратів (метотрексату, цитарабіну самостійно або в комбінації з кортикостероїдами) та системне введення хіміопрепаратів, які проникають через гематоенцефалічний бар'єр.

При дослідженні розподілу метотрексату, введеного різними шляхами у спинномозковий канал, виявлено, що люмбальне введення забезпечує найменш адекватний розподіл і концентрацію метотрексату в лікворі [18]. Проведені дослідження свідчать про невисоку ефективність інтратекального введення цитостатиків та неприйнятну токсичність променевої терапії як профілактичного підходу [19–21].

Ще до впровадження терапії із застосуванням ритуксимабу у дослідженні французьких вчених, в якому вивчали ефективність режиму ACVBP порівняно з режимом СНОР, зафіксована менша частота рецидивів з ураженням ЦНС (2,7 проти 9,0% відповідно; $p=0,002$). Такі результати були, вірогідно, пов'язані із включенням високодозового метотрексату та інтратекального введення метотрексату в схему терапії у пацієнтів, які отримували режим ACVBP [22]. Таким чином, на підставі описаного дослідження оптимальною стратегією проведення профілактики вторинного ураження ЦНС було визнано системне введення високодозового метотрексату (найбільш часто застосовувана доза становить $3,5 \text{ г/м}^2$ 2–3-годинною інфузією). У середньому проводять 3 такі курси після завершення хімотерапії першої лінії.

На жаль, рандомізованих досліджень для порівняння ефективності

профілактики із застосуванням різних шляхів введення цитостатиків не проводили.

Два дослідження, опубліковані у 2010 та 2014 рр., свідчать про високу ефективність системного введення цитостатиків з метою профілактики рецидиву в ЦНС.

У дослідженні J.S. Abramson та співавторів (2010) 65 хворим з високим ризиком вторинного ураження ЦНС після проведення хімотерапії за схемою R-СНОР застосовували системне введення метотрексату у дозі $3,5 \text{ г/м}^2$. Хворі отримали в середньому 3 такі курси. Частота рецидивів у цій групі становила 3%, а загальна відповідь на терапію — 94% [23].

У дослідженні A.J. Ferreri та співавторів (2014) проведено ретроспективний аналіз частоти ураження та виживаності хворих із вторинним ураженням ЦНС в Науково-дослідному інституті Сан-Рафаеля (San Raffaele Scientific Institute), Мілан, Італія. В аналіз були включені дані 200 хворих із ДВВКЛ. Пацієнтів розподілили на 3 групи відповідно до МПІ ЦНС: з низьким ризиком ($n=93$), з високим ризиком, які не отримували профілактики ураження ЦНС ($n=40$), та з високим ризиком, які проходили профілактику ураження ЦНС ($n=67$). В останній групі 33 пацієнти одержали 3–4 цикли з високодозовим метотрексатом з або без інтратекального введення ліпосомального цитарабіну, а серед решти хворих, яким така профілактика не була показана, 7 одержали інтратекальне введення цитостатиків. У пацієнтів групи низького ризику виявлено 1 рецидив з ураженням ЦНС (1%), а у хворих групи високого ризику — 9 рецидивів (8%; $p=0,01$). Серед пацієнтів групи високого ризику 8 (12%) рецидивів були виявлені у хворих, які не отримували профілактику, та 1 (2,5%) рецидив — у когорті хворих, які проходили профілактику (шляхом інтратекального введення; $p=0,08$).

Таким чином, частота рецидивів з ураженням ЦНС у пацієнтів, які не отримували «адекватну» профілактику ураження ЦНС (або їм було проведено інтратекальне введення), становила 12%, а у хворих, які одержували «адекватну» профілактику (системно), — 0% ($p=0,03$) [10].

Отже, вторинне ураження ЦНС є досить рідкісною, проте фатальною подією при лікуванні хворих на агресивні НХЛ (ДВВКЛ). Застосування ритуксимабу в терапії цих лімфом не вплинуло суттєво на частоту рецидивів з ураженням ЦНС. Єдиною валідованою прогностичною шкалою для оцінки ризику розвитку вторинного ураження ЦНС є прогностична модель оцінки ризику ураження ЦНС, опублікована N. Schmitz та співавторами у 2013 р. [11].

Проте існує ще декілька моделей прогнозування ризику ураження ЦНС. Усі пацієнти з високим ризиком вторинного залучення ЦНС мають отримувати профілактику цього ускладнення. Найбільш ефективним підходом є системне введення високодозового метотрексату шляхом 3–4 інфузій 1 раз на 14–21 день після попереднього застосування.

Така стратегія була впроваджена у відділенні онкогематології Національного інституту раку з 2014 р. До того часу пацієнти групи високого ризику ураження ЦНС не отримували профілактику або у них застосовували інтратекальне введення цитостатиків.

Ми проаналізували дані щодо характеристик пацієнтів, які мали рецидив з ураженням ЦНС. З 2009 р. виявлено 9 рецидивів з ураженням ЦНС. Серед них 5 чоловіків, 4 жінки, середній вік — 37 років (20–68 років). II стадію мав 1 пацієнт, III — 3 пацієнти, IV — 5 пацієнтів. Розподіл за гістологічними підтипами був таким: ДВБКЛ — 5 пацієнтів, первинна медіастинальна В-клітинна лімфома — 2 пацієнти, лімфома з клітин мантієної зони — 1 пацієнт та синдром Ріхтера (трансформація В-клітинної хронічної лімфоцитарної лейкемії в ДВБКЛ) — 1 пацієнт.

Медіана часу до розвитку рецидиву в ЦНС становила 2,4 міс (від 2 тиж до 1 року). Ритуксимабмісні режими застосовували у 5 хворих, променевою терапією — у 4. Профілактику вторинного ураження ЦНС шляхом 1 введення метотрексату у дозі 3,5 г/м² одержала 1 пацієнтка. Як терапію з приводу рецидиву з ураженням ЦНС пацієнти отримували високодозовий метотрексат і цитарабін у 2 випадках, променевою терапією — ще в 2, високодозовий метотрексат та інтратекальну терапію, курси другої лінії терапії (ДНАР) з інтратекальним введенням цитостатиків, курси другої лінії терапії (ДНАР) з променевою терапією, курс ЕМР і променевою терапією одержували по 1 пацієнту. Лікування не проводили в 1 випадку. Повної відповіді на терапію досягнуто у 4 пацієнтів, проте у 2 з них знову розвинулося прогресування захворювання через 1 та 6 міс після завершення лікування. Не відповіді на лікування 4 пацієнти. Щодо 1 хворого дані втрачені. Трирічна загальна виживаність у групі становила 13,7%.

Також ми проаналізували дані 12 хворих (6 чоловіків та 6 жінок, середній вік — 39 років (20–75 років)), які отримували профілактику вторинного ураження ЦНС. Діагноз цим пацієнтам встановлено в період з 2011 по 2015 р., 10 з них — в 2014–2015 рр. Розподіл за гістологічними підтипами був таким: ДВБКЛ — 7 пацієнтів, Т-клітинна лімфобластна лімфома — 4 пацієнти

та Т-клітинна лімфома — 1 пацієнт. Курси хіміотерапії за схемою Нурет-СВАД отримували 3 пацієнти, за схемою R-DA-EPOCH — 3, DA-EPOCH — 1, R-CHOP — 4, G-MALL-B-NHL/ALL-2002 — 1 хворий. У 7 пацієнтів були ранні стадії захворювання, у 5 — розповсюджені стадії. В-симптоми були виявлені у 7 хворих. Серед 7 пацієнтів із ДВБКЛ 5 належали до групи високого ризику згідно зі шкалою МПІ. 8 хворих досягли повної відповіді на терапію, 5 — часткової. Інтратекальну профілактику шляхом введення метотрексату, цитарабіну та дексаметазону під час люмбальної пункції отримали 5 пацієнтів, решта одержали від 1 до 3 введень метотрексату у дозі 3,5 г/м² кожні 3 тиж (1,7 в середньому). У 3 пацієнтів застосовували променевою терапію за стандартними показаннями як частину лікування з приводу системної лімфоми. Рецидив зареєстровано лише в 1 пацієнтці з ДВБКЛ групи високого ризику, яка отримувала терапію за схемою R-DA-EPOCH та 1 курс системної профілактики з високодозовим метотрексатом.

Враховуючи дуже короткий період спостереження та той факт, що частина пацієнтів ще не завершили запланованого обсягу профілактичного введення метотрексату, коректно визначити виживаність пацієнтів неможливо.

Отримані власні дані щодо ефективності профілактики ураження ЦНС не є зрівнянними. Однак вони підтверджують світові дані щодо того, що рецидив з ураженням ЦНС є фатальною подією. Як правило, такі рецидиви виникають у найближчі місяці після завершення першої лінії терапії. Незважаючи на те що практично всі пацієнти отримували лікування з приводу вторинного ураження ЦНС, показник 3-річної загальної виживаності становив усього 13,7%. З урахуванням такого несприятливого прогнозу профілактика ураження ЦНС є необхідною умовою лікування пацієнтів з цією патологією. Серед хворих, які отримували профілактичне введення метотрексату у високих дозах, кількість рецидивів була суттєво меншою (1 випадок із 12).

Обов'язковою умовою успішного лікування пацієнтів з агресивними лімфомами є оцінка виникнення ризику рецидиву з ураженням ЦНС та планування терапії з включенням профілактичного введення метотрексату у високих дозах ще до початку індукційної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Hollender A., Kvaloy S., Nome O. et al. (2002) Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann. Oncol.*, 13(7): 1099–1107.
- van Besien K., Ha C.S., Murphy S. et al. (1998) Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood*, 91(4): 1178–1184.

- Haouini C., Besson C., Lepage E. et al. (2000) 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. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Ann. Oncol.*, 11(6): 685–690.

- Zinzani P.L., Magagnoli M., Frezza G. et al. (1999) Isolated central nervous system relapse in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the Bologna experience. *Leuk. Lymphoma*, 32(5–6): 571–576.

- Ferreri A.J., Assanelli A., Crocchiolo R. et al. (2009) Central nervous system dissemination in immunocompetent patients with aggressive lymphomas: incidence, risk factors and therapeutic options. *Hematol. Oncol.*, 27(2): 61–70.

- Boehme V., Zeynalova S., Kloess M. et al. (2007) 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.*, 18(1): 149–157.

- Laskin J.J., Savage K.J., Voss N. et al. (2005) Primary paranasal sinus lymphoma: natural history and improved outcome with central nervous system chemoprophylaxis. *Leuk. Lymphoma*, 46(12): 1721–1727.

- Zucca E., Conconi A., Mughal T.I. et al. (2003) 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.*, 21(1): 20–27.

- Savage K.J., Slack G.W., Mottok A. et al. (2016) Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood*, 127: 2182–2188.

- Ferreri A.J., Bruno-Ventre M., Donadoni G. et al. (2015) 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.*, 168(5): 654–662.

- Schmitz N., Zeynalova S., Nickelsen M. et al. (2013) A new prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma. *Hematol. Oncol.*, 31: 047a (abstr).

- Savage K.J., Zeynalova S., Kansara R.R. et al. Validation of a prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma. *Blood*, 124: 394.

- Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U. et al. (2015) Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 26(5): 116–125.

- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.

- Tai W.M., Chung J., Tang P.L. et al. (2011) Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post-rituximab. *Ann. Hematol.*, 90(7): 809–818.

- Ghose A., Elias H.K., Guha G. et al. (2014) Secondary CNS relapse in DLBCL in the rituximab era — an analysis of prospective studies. *Blood*, 124(21).

- Bromberg J.E., Doorduijn J.K., Illerhaus G. et al. (2013) Central nervous system recurrence of systemic lymphoma in the era of stem cell transplantation — an International Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group project. *Haematologica*, 98(5): 808–813.

- Shapiro W.R., Young D.F., Mehta B.M. (1975) Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N. Engl. J. Med.*, 293(4): 161–166.

- Boehme V., Schmitz N., Zeynalova S. et al. (2009) CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) 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*, 113: 3896–3902.

- Bernstein S.H., Unger J.M., LeBlanc M. et al. (2008) 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.*, 27: 114–119.

- Chua S.L., Seymour J.F., Streater J. et al. (2002) Intrathecal chemotherapy alone is inadequate central nervous system prophylaxis in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 43: 1783–1788.

- Tilly H., Lepage E., Coiffier B. et al. (2003) Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 102(13): 4284–4289.

- Abramson J.S., Hellmann M., Barnes J.A. et al. (2010) Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*, 116(18): 4283–4290.

Профилактика поражения центральной нервной системы у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой

И.А. Крячок, Е.С. Филоненко, Е.В. Куцевой

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Современная терапия пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой позволяет достичь достаточно высоких результатов выживаемости. Однако существует ряд нерешенных проблем в лечении при данном заболевании, в том числе и вторичное поражение центральной нервной системы (ЦНС). Профилактика и лечение этого нечастого, но летального осложнения остаются одной из наиболее сложных задач в современной онкогематологии. Статья посвящена обзору самых актуальных источников мировой научной литературы, в которых освещены вопросы прогнозирования риска развития поражения ЦНС и его профилактики. Также приведены собственные данные, касающиеся частоты поражения ЦНС у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которым проводилась или не проводилась профилактика поражения ЦНС.

Ключевые слова: лимфома, профилактика, центральная нервная система, рецидив, метотрексат, группа риска.

Central nervous system involvement prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma

I.A. Kriachok, K.S. Filonenko, E.V. Kushchevyy

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Modern treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma allows to achieve quite high survival rates. However, there are some unsolved problems, including secondary central nervous system (CNS) involvement. Prophylaxis and treatment of this rare and fatal complication are among the most difficult tasks in oncology. The article is dedicated to the literature review in prognosis and prophylaxis of secondary CNS involvement. The own data in the frequency of CNS involvement in patients who either underwent or not CNS prophylaxis are given as well.

Key words: lymphoma, prophylaxis, central nervous system, relapse, methotrexate, risk group.