

Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 1 von 18

Nichtinterventionelle, prospektive Registerstudie zur Behandlungspraxis des primären intraokulären Lymphoms in der klinischen Routine

Kurzbezeichnung: **PIOL-R**

Projektleiter und wissenschaftlicher Leiter:

Dr. med. Kristoph Jahnke¹
Medizinische Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie u. Transfusionsmedizin (CC14)
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel.: 030-8445-2337
Fax: 030-8445-4468
E-mail: kristoph.jahnke@charite.de

Protokollkommission:

Dr. med. Kristoph Jahnke¹
PD Dr. med. Agnieszka Korfel²
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Eckhard Thiel²
Medizinische Klinik m. S. Hämatologie, On-
kologie u. Transfusionsmedizin (CC14)
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel.: 030-8445-2337
Fax: 030-8445-4468

Prof. Dr. med. Nikolaos Bechrakis
Dr. med. Gregor Willerding
Klinik für Augenheilkunde
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel.: 030-8445-2331
Fax: 030-8445-4450

Datenmanagement:

Prof. Dr. med. Peter Martus
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Mitte und Campus Benjamin Franklin
Standort: CCM, Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Luisenstrasse 65

¹ Leiter der Arbeitsgruppe „Okuläres Lymphom“ der German Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group (G-PCNSL-SG) im Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML)

² Studienleiter der G-PCNSL-SG im KML

Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 2 von 18

EINFÜHRUNG, RATIONALE

Das primäre intraokulare Lymphom (PIOL) ist ein non-Hodgkin-Lymphom (NHL), das entweder isoliert okulär oder in Assoziation mit einem primären ZNS-Lymphom (PCNSL) auftritt. Es manifestiert sich in der Retina, dem Glaskörper und/oder dem Nervus opticus und muss vom sekundären intraokulären Lymphom abgegrenzt werden, welches eine okuläre Manifestation eines systemischen NHL darstellt (Whitcup et al 1993, Coupland et al. 2004). Die Inzidenz des PCNSL beträgt 0,3 per 100.000 Personenjahre bei immunkompetenten und 4-5 per 1.000 Personenjahre bei AIDS-Patienten. Die PIOL-Inzidenz ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen, was im Wesentlichen auf eine Verdreifachung der Inzidenz des PCNSL seit 1973 zurückzuführen ist (Eby et al. 1988). Okuläre Manifestationen finden sich bei 15-25% der PCNSL-Patienten (Hochberg und Miller 1988, Levy-Clarke et al. 2005). Sie sind bilateral bei 80% der Patienten (Freeman et al. 1987). Sechzig bis 80% der PIOL-Patienten entwickeln nach einer mittleren Zeitdauer von 29 Monaten einen zerebralen Lymphombefall (Freeman et al. 1987, Whitcup et al. 1993, Akpek et al. 1999). Die überwiegende Anzahl der PIOL sind aggressive diffus-grosszellige B-Zell-Lymphome (Jaffe et al. 2001). Die Prognose des PIOL ist insbesondere bei gleichzeitig bestehendem zerebralem Befall schlecht. Das mediane Gesamtüberleben bei isoliertem PIOL beträgt 57 Monate, während es bei vorhandener zerebraler Manifestation nur 33 Monate beträgt (Grimm et al. 2006, Grimm et al. 2007). Das 2-Jahres-Gesamtüberleben beträgt 39% (Ferreri et al. 2002). Die optimale Behandlung des PIOL ist kontrovers und ist nicht definiert, was im Wesentlichen auf das Fehlen prospektiver, randomisierter Studien aufgrund der Seltenheit der Erkrankung zurückzuführen ist. **In einem ersten Schritt zur Verbesserung und Standardisierung der Therapie des PIOL soll in dieser prospektiven Beobachtungsstudie die Behandlungsroutine bei PIOL in Deutschland erfasst werden.**

PATHOGENESE DES PIOL

Die Pathogenese des PIOL wie des PCNSL ist unbekannt. Bei immunsupprimierten Patienten sind beide Erkrankungen fast immer mit einer latenten B-Zell-Infektion durch das Epstein-Barr-Virus assoziiert (Chan et al. 1999, Chan et al. 2002, Tuailon und Chan 2001). Zudem sind beide Entitäten häufiger bei AIDS-Patienten als bei immunkompetenten Individuen anzutreffen (Cote et al. 1996). Möglicherweise spielen an der Chemotaxis von Leukozyten bei inflammatorischen Prozessen beteiligte Chemokine eine Rolle bei der Pathogenese des PIOL/PCNSL (Smith et al. 2003, Jahnke et al. 2005a).

KLINISCHE PRÄSENTATION UND DIAGNOSESTELLUNG DES PIOL

Das PIOL manifestiert sich in der Regel in der fünften und sechsten Lebensdekade als unspezifische, chronische und rezidivierende Uveitis und Vitritis, die eine rasche Resistenz gegenüber Behandlungsversuchen mit Kortikosteroiden entwickelt. Wegen der schleichenden Progredienz und der eher unspezifischen Symptomatik sind späte

Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 3 von 18

Diagnosestellungen häufig. Zudem werden viele Patienten mit Kortikosteroiden anbehandelt, was die Diagnosestellung durch deren zytolytischen Effekt zusätzlich erschwert (Whitcup et al. 1993). Die charakteristischen Symptome des PIOL bei Erstmanifestation bestehen in Verschwommensehen, schmerzlosem Visusverlust, „floaters“ und Photophobie (Freeman et al. 1987, Peterson et al. 1993, Whitcup et al. 1993). Bei der Fundusuntersuchung fallen charakteristische retinale oder subretinale gelbliche Infiltrate auf (Chan und Wallace 2004, Levy-Clarke et al. 2005). Fluorescein-Angiographie und Ultraschall können neben der Fundusuntersuchung bei der Diagnosestellung hilfreich sein (Cassoux et al. 2000, Ursea et al. 1997). Die Diagnosesicherung erfolgt in der Regel durch zytologische Untersuchung eines Glaskörperpräparates, das durch Pars plana-Vitrektomie gewonnen wird (Whitcup et al. 1993). Alternativ können die chorioretinale Biopsie oder die Feinnadelaspiration zum Einsatz kommen (Bechrakis et al. 2002, Coupland et al. 2003). Neben konventioneller lichtmikroskopischer Untersuchung des Präparates kommen zur Diagnosesicherung die Durchflusszytometrie/Immunhistochemie und die PCR zum Einsatz. Mit beiden Untersuchungsmethoden lässt sich die Monoklonalität der im Präparat enthaltenen Lymphozyten nachweisen (Char et al. 1988a, Davis et al. 1997, Rothova et al. 2001, Shen et al. 1998, Coupland et al. 2003, van Dongen et al. 2003). Die Bestimmung der Interleukin-10/Interleukin-6-Ratio im Glaskörper kann bei der Unterscheidung von inflammatorischen und neoplastischen okulären Prozessen hilfreich sein (Chan et al. 1995, Whitcup et al. 1997, Cassoux et al. 2001, Wolf et al. 2003).

Da das PIOL und das PCNSL pathogenetisch eng miteinander verknüpft sind, muss jeder Patient mit PIOL obligatorisch auch hinsichtlich eines eventuell gleichzeitig vorhandenen PCNSL untersucht werden und umgekehrt. Um die klinische Basisevaluation, die Ansprechkriterien unter Therapie und das klinische Management bei PIOL- und PCNSL-Patienten zu standardisieren, wurden hierzu kürzlich durch die International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group (IPCG) internationale Richtlinien publiziert (Abrey et al. 2005). In diesen wird als Basisevaluation von Patienten mit PIOL/PCNSL die histologische bzw. zytologische Diagnosesicherung bei allen Patienten sowie eine umfassende klinische und insbesondere neurologische Untersuchung und die Erfassung von Parametern empfohlen, die als Prognosefaktoren bei PCNSL etabliert wurden (z.B. Alter, Performance-Status und LDH; Ferreri et al. 2003). Die bevorzugte diagnostische Massnahme bei soliden zerebralen Tumormanifestationen ist die stereotaktische Biopsie, während bei Liquorbefall primär die zytologische Diagnosesicherung durch Liquorpunktion und bei PIOL eine Vitrektomie erfolgen sollte. Vor histologischer bzw. zytologischer Diagnosesicherung sollten Kortikosteroidgaben aufgrund der zytolytischen Wirkung auf Lymphomzellen möglichst vermieden werden. Alle Patienten sollten einem HIV-Test zum Ausschluss eines AIDS-assoziierten PCNSL/PIOL unterzogen werden. Eine neurokognitive Evaluation aller Patienten mit Hilfe von ent-

Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 4 von 18

sprechenden Testbatterien wird zur Erfassung von möglichen therapiebedingten neurokognitiven Defiziten empfohlen. Goldstandard für die radiologische Diagnose des PCNSL ist das zerebrale MRT mit Kontrastmittel. Alle Patienten sollten zudem eine Spaltlampenuntersuchung zum Ausschluss eines PIOL sowie eine Lumbalpunktion zur Detektion einer meningealen Beteiligung erhalten. Bis zu 17% aller Patienten mit PCNSL/PIOL haben okkulte systemische Lymphommanifestationen bei Diagnosestellung (O'Neill et al 1995, Ferreri et al. 1996, Jahnke et al. 2006). Aus diesem Grund sollte bei allen Patienten auch ein komplettes Staging zum Ausschluss von systemischen Lymphommanifestationen erfolgen (CT Thorax/Abdomen/Becken, Knochenmarkpunktion mit Zytologie und Histologie). Goldstandard zur Kontrolle des Therapieansprechens ist bei soliden zerebralen Läsionen das Kontrastmittel-MRT, bei PIOL die Spaltlampenuntersuchung und bei Liquorbefall die Liquorpunktion mit Zytologie. Bei PIOL ist eine Komplettremission als fehlender Nachweis von Lymphomzellen in der Spaltlampenuntersuchung ohne gleichzeitig bestehende Kortikosteroidmedikation definiert. Eine unbestätigte Komplettremission („unconfirmed complete remission“, CRu) liegt bei einem minimal abnormen Befund des retinalen Pigmentepithels vor. Bei einer Reduktion des Glaskörper- oder Retinainfiltrates spricht man von einer partiellen Remission, während ein Progress oder ein Neuauftreten von Infiltraten als Krankheitsprogress gewertet wird.

THERAPIE DES PIOL

Da das PIOL eine Manifestation des PCNSL darstellt, muss die Therapie des PIOL stets in Zusammenhang mit der Therapie des PCNSL betrachtet werden. Die Therapie von PCNSL/PIOL unterscheidet sich signifikant von der Behandlung systemischer Lymphome, da die meisten bei Lymphomen wirksamen Zytostatika die Blut-Hirnschranke nicht in zytotoxischen Konzentrationen passieren können. Bis zum Anfang der 90er Jahre galt die Ganzhirnbestrahlung als Standardtherapie des PCNSL. Jedoch rezidivieren unter dieser Therapie nahezu alle Patienten, und das mediane Gesamtüberleben beträgt nur etwa 12 Monate (Nelson et al. 1992). Heutzutage herrscht weitgehend Übereinstimmung, dass Hochdosis-Methotrexat (HDMTX) Bestandteil der Erstlinienbehandlung bei den meisten PCNSL-Patienten sein sollte. Mit HDMTX-Monotherapie wurde ein Therapieansprechen bei 38% bis 74% der Patienten berichtet, und das mediane Gesamtüberleben betrug 22,8+ bis 25 Monate (Herrlinger et al. 2002, Herrlinger et al. 2005, Batchelor et al. 2003a). Mit HDMTX-basierter Polychemotherapie wurde ein Ansprechen von 71%, ein medianes Überleben von 50 Monaten und ein 5-Jahres-Überleben von 43% berichtet (Pels et al. 2003). Die Kombination von HDMTX-basierter Polychemotherapie und Ganzhirnbestrahlung ergab eine 5-Jahres-Überlebensrate von 32% (DeAngelis et al. 2002), führte jedoch bei 100% der über 60jährigen Patienten zu Neurotoxizität (Abrey et al. 1998). Daher wird zunehmend postuliert, die Ganzhirnbestrahlung bis zum Progress oder Rezidiv aufzuschieben. Andere Ansätze in der Behandlung des PCNSL sind Hochdosischemotherapie

**Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke**

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 5 von 18

mit autologem Stammzellsupport (Soussain et al. 2001, Abrey et al. 2003, Illerhaus et al. 2006) und Polychemotherapie mit osmotischer Blut-Hirnschranken-Öffnung (McAllister et al. 2000).

Da das PIOL eine Manifestation des PCNSL darstellt, ist die Behandlung des PIOL eng mit der des PCNSL verknüpft. In Analogie zum PCNSL basieren daher die meisten der wenigen prospektiven Therapiestudien bei PIOL auf der Gabe von HDMTX (Batchelor et al. 2003a, Batchelor et al. 2003b). Die Effektivität der systemischen Chemotherapie bei PIOL hängt wesentlich von der intraokulären Pharmakokinetik der entsprechenden Substanzen ab, die jedoch noch weitgehend unverstanden ist. Analog der Blut-Hirn-Schranke stellen die Blut-Kammerwasser- und Blut-Retina-Schranke physiologische Barrieren für die Diffusion von Therapeutika in das intraokuläre Kompartiment dar. Die Penetration der Substanzen hängt dabei entscheidend von den Eigenschaften derselben ab, wobei die Fettlöslichkeit eine wesentliche Bedeutung hat. Der potentielle Vorteil einer systemischen versus einer lokalen Therapie des PIOL besteht in der gleichzeitigen Behandlung einer eventuell gleichzeitig bestehenden intrazerebralen Lymphommanifestation, die zumindest mikroskopisch bei allen PCNSL/PIOL-Patienten angenommen werden muss.

Okuläre Radiotherapie

Agrund der ausgeprägten Radiosensitivität des PIOL (Margolis et al. 1980) war die okuläre Radiotherapie bis in die jüngere Vergangenheit weit verbreitet. Jedoch versterben nahezu alle Patienten an einem zerebralen Rezidiv nach einem Median von 12-20 Monaten (Fine und Mayer 1993, Ferreri et al. 2002). Zudem führten ausgeprägte Nebenwirkungen der Behandlung wie Katarakte, Neuropathie des Nervus opticus, Retinopathie, Glaukom und Korneadefekte zu Visusverlust bei Langzeitüberlebenden (Char et al. 1988b, Buggage et al. 2001). Die okuläre Radiotherapie hat ausserdem keinen präventiven Effekt hinsichtlich des Auftretens eines zerebralen Rezidivs und kann nur einmalig appliziert werden.

Intravitreale Chemotherapie

Die intravitreale Instillation von Therapeutika umgeht die Penetrationsbarrieren Blut-Kammerwasser- und Blut-Retina-Schranke und erhöht daher signifikant die intraokulären Konzentrationen von hydrophilen Substanzen wie Methotrexat (MTX). Zudem kann die systemische Toxizität einer intravenösen Therapie vermieden werden. Die Ansprechraten bei intraokulärer MTX-Behandlung sind exzellent (Smith et al. 2002). Nachteilig ist jedoch analog zu der okulären Radiotherapie die fehlende Prophylaxe von zerebralen Manifestationen und die nicht unerhebliche okuläre Toxizität (z. B. Katarakt, Makulopathie, Optikusatrophie) (Smith et al. 2002).

In einer Pilotstudie zu intraokulär verabreichtem Rituximab bei PIOL-Patienten wurde nach Instillation von 1 mg Rituximab in 5 Augen keine Toxizität festgestellt. Eine Evaluation des Ansprechens war jedoch nicht möglich, da allen Patienten begleitend systemische oder zusätzliche intraokulare Therapie verabreicht wurde (Kitzmann et al. 2007).

**Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke**

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 6 von 18

Systemische Chemotherapie

MTX, Ifosfamid, Trofosfamid und Cytarabin können die Blut-Retina- und Blut-Kammerwasser-Schranke in zytostatisch wirksamen Konzentrationen passieren und sind bereits erfolgreich in der PIOL-Therapie eingesetzt worden (Baumann et al. 1986, Strauchen et al. 1989, de Smet et al. 1996, Henson et al. 1999, Batchelor et al. 2003a, Batchelor et al. 2003b, Jahnke et al. 2004, Jahnke et al. 2005b). Der potentielle Vorteil einer systemischen Therapie besteht in der Mitbehandlung einer zerebralen Manifestation, die zumindest mikroskopisch bei jedem PIOL angenommen werden muss.

Die meisten der wenigen Studien zur systemischen Therapie des PIOL sind MTX-basiert. In einer dieser Studien wurden 9 Patienten mit gleichzeitig bestehendem PIOL und PCNSL oder isoliertem PIOL mit 8 g/m² HDMTX behandelt. Mikromolare MTX-Konzentrationen konnten im Glaskörper von 8/8 untersuchten Patienten nachgewiesen werden. Sechs Patienten erreichten eine komplette und ein Patient eine partielle Remission des PIOL. Bei 7/7 PIOL-Patienten mit gleichzeitig bestehendem PCNSL konnte eine komplette Remission erzielt werden, was die Bedeutung der systemischen Therapie für die Mitbehandlung einer ZNS-Manifestation bei PIOL unterstreicht (Batchelor et al. 2003b). In einer ähnlichen Studie mit 25 PCNSL-Patienten, von denen 5 gleichzeitig ein PIOL hatten, konnte ein okuläres Ansprechen bei 4 und ein zerebrales Ansprechen bei allen 5 Patienten verzeichnet werden (Batchelor et al. 2003a).

Cytarabin als Monotherapie erreichte in einer Studie ein okuläres Ansprechen bei 5 von 6 PIOL-Patienten. Allerdings war das Ansprechen bei 4 dieser Patienten nur partiell (Strauchen et al. 1989).

In einer neueren prospektiven Studie mit 10 IOL-Patienten (8 PIOL-Patienten und 2 Patienten mit okulärer Beteiligung eines systemischen NHL) wurden Ansprechen, Überleben, Toxizität sowie die Penetration von Ifosfamid und Trofosfamid und deren Metaboliten ins Kammerwasser evaluiert. Vier Patienten waren erstdiagnostiziert, während 6 Patienten mit einem PIOL-Rezidiv eingeschlossen wurden. Die Ifosfamiddosen betragen 1500 bis 2000 mg/m²/Tag (Tag 1-3), und Trofosfamid wurde in einer Dosierung von 150 bis 400 mg/Tag verabreicht (kontinuierliche oder intermittierende Verabreichung). Alle Patienten erzielten ein Ansprechen (9 komplette und eine partielle Remission(en)). Die Toxizität war moderat und überwiegend hämatologisch. Das mediane Follow-up betrug 32,2 Monate. Langzeittoxizität wurde bei keinem der Patienten beobachtet, die ausschliesslich mit Ifosfamid oder Trofosfamid behandelt wurden. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 18 (Range 7-36) Monate und das mediane Gesamtüberleben 32 (Range 7-37+) Monate. Bis jetzt haben 7 Patienten ein Rezidiv erlitten (5 okulär und 2 zerebral). Aktive Metaboliten im Kammerwasser konnten bei 6/6 mit Ifosfamid behandelten Patienten und bei einem von 3 mit Trofosfamid behandelten Patienten gemessen werden (Jahnke et al. 2005).

Intrathekale Chemotherapie

Bei 2 Patienten mit rezidiviertem PIOL resultierte die Gabe von intrathekalem MTX in Kombination mit Cytarabin zu einer anhaltenden

Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 7 von 18

Komplettremission (Mason et al. 2003).

In einer Phase I-Studie mit 10 PIOL-Patienten konnte bei 6 Patienten ein zytologisches Ansprechen auf intrathekal verabreichtes Rituximab festgestellt werden. Vier Patienten erzielten eine Komplettremission (Rubenstein et al. 2007).

**Hochdosis-
Chemotherapie mit
autologer Stamm-
zelltransplantation**

Daten zur Hochdosistherapie mit autologem Stammzellsupport liegen im Wesentlichen für rezidierte oder therapierefraktäre PIOL oder PCNSL-Patienten vor. In einer Studie mit 22 rezidierten oder therapierefraktären PIOL/PCNSL-Patienten erzielten 2 von 3 Patienten mit isoliertem PIOL eine anhaltende Komplettremission. Fünf von 8 Patienten mit PIOL und gleichzeitig bestehendem PCNSL erreichten eine partielle oder komplette Remission. Allerdings war die Toxizität erheblich: fünf Patienten verstarben an behandlungsbedingten Komplikationen, darunter 2 an Neurotoxizität (Soussain et al. 2001).

In einer ähnlichen Studie mit Hochdosischemotherapie und autologem Stammzellsupport bei 14 Patienten mit PCNSL konnte bei einem von 2 Patienten mit okulärem Befall eine Komplettremission erzielt werden. Der zweite Patient erreichte eine transiente Komplettremission, rezidierte jedoch bereits vor der Stammzellgabe (Abrey et al. 2003).

Therapieempfehlungen

Aufgrund der Seltenheit des PIOL besteht die publizierte Literatur im Wesentlichen aus einer Vielzahl von kleinen und meist retrospektiven Studien oder Fallserien. Die Behandlung des PIOL bleibt daher kontrovers, und bis dato können keine verbindlichen Therapieempfehlungen ausgesprochen werden.

a) Isoliertes PIOL

In einer kürzlich publizierten internationalen Studie, die von der IPCG koordiniert wurde, konnten retrospektiv 81 Patienten mit isoliertem PIOL aus 15 Zentren in 7 Nationen zusammengestellt werden. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 29,6 Monate und das mediane Gesamtüberleben 57 Monate. Das Überleben wurde durch die Wahl der Therapie nicht beeinflusst. Zudem hatten Patienten, die ausschliesslich mit fokaler okulärer Therapie behandelt wurden, kein erhöhtes Risiko eines zerebralen Rezidivs. Somit schlussfolgerten die Autoren, dass die beste Initialtherapie bei Patienten mit *isoliertem* PIOL in lokaler okulärer Behandlung bestehen sollte, um die systemische Toxizität zu minimieren (Grimm et al. 2007).

Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 8 von 18

b) PIOL mit zerebraler Beteiligung

In einer ähnlichen, ebenfalls durch die IPCG koordinierten retrospektiven Studie zu 225 (164 evaluierbaren) Patienten mit PIOL und konkomitanter zerebraler Beteiligung aus 15 Zentren in 8 Nationen war das Überleben deutlich schlechter als im Kollektiv mit isoliertem PIOL: das mediane progressionsfreie Überleben betrug 17,7 Monate und das mediane Gesamtüberleben 33,1 Monate. Patienten, die mit einer Kombination aus fokaler okulärer und PCNSL-spezifischer Therapie behandelt wurden, hatten ein deutlich verbessertes progressionsfreies Überleben (19 versus 14,2 Monate, $p = 0,008$) (Grimm et al. 2006).

Die Bedeutung einer systemischen Behandlung bei der Kontrolle einer zerebralen Mitbeteiligung bei PIOL-Patienten wurde bereits in mehreren vorherigen Studien unterstrichen. In einer Studie mit 22 PIOL-Patienten, unter ihnen 21 mit konkomitanter zerebraler Beteiligung, konnte die Erkrankung bei Patienten, die mit systemischer Chemotherapie behandelt wurden, deutlich länger kontrolliert werden als bei jenen, die nur mit Radiotherapie behandelt wurden. Die okuläre Erkrankung konnte bei den Patienten, deren Behandlung sowohl systemische Chemotherapie als auch okuläre Radiotherapie umfasste, am besten kontrolliert werden (Ferreri et al. 2002). In einer anderen Studie hatten die Patienten, deren okulärer Befall vor einer zerebralen Mitbeteiligung erkannt und behandelt wurde, ein signifikant verbessertes Überleben, wodurch die Bedeutung der Mitbehandlung des ZNS bei PIOL-Patienten wiederum unterstrichen wurde (Hormigo et al. 2004). In einer retrospektiven Studie mit 19 PIOL und 3 sekundären IOL-Patienten war das mediane progressionsfreie Überleben 12 Monate bei Patienten, die mit systemischer Therapie behandelt wurden, jedoch nur 5,5 Monate bei denjenigen Patienten, die lediglich fokale Therapie erhielten. Ein zerebrales Rezidiv trat bei 6 von 9 Patienten nach fokaler Therapie, jedoch nur bei einem von 13 Patienten nach systemischer Chemotherapie auf; ein zweiter Patient rezidierte systemisch (Jahnke et al. 2006b).

c) Zusammenfassende Empfehlungen

In Zusammenschau dieser aktuelleren Daten scheint derzeit eine Kombination aus einer systemischen und okulären Chemotherapie mit möglichst geringer Toxizität eine vielversprechende Option in der Therapie des PIOL zu sein. Ifosfamid und Trofosfamid zeigten exzellente Ansprechraten und geringe Toxizität, jedoch relativ hohe okuläre Rezidivraten (Jahnke et al. 2005b). Zur Verbesserung der langfristigen Krankheitskontrolle würde sich zum Beispiel eine Kombination von Ifosfamid mit MTX, welches in der Behandlung des PIOL/PCNSL etabliert ist (Batchelor et al. 2003a, Batchelor et al. 2003b), sowie mit einer möglichst wenig toxischen intraokulären Therapie, z. B. Rituximab (Kitzmann et al. 2007), anbieten.

BEOBSACHTUNGSZIEL

Ziel der Beobachtung ist die Erfassung und Dokumentation von Daten zu Behandlungsstrategien bei PIOL in der klinischen Routine, unabhängig davon, ob diese im Rahmen von klinischen Studien oder

**Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke**

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 9 von 18

außerhalb von Studien gewonnen werden.

Inbesondere werden folgende Fragestellungen spezifiziert:

- Welche Therapieansätze werden in den unterschiedlichen Therapiesituationen verfolgt?
- Wie ist das klinische Ergebnis der verschiedenen Behandlungsoptionen?
- Wie ist die Frequenz unerwünschter Ereignisse (Toxizität) bei den jeweiligen Therapieansätzen?

Zu diesem Zweck soll in der vorliegenden Untersuchung die routinemäßige Therapie und Diagnostik des PIOL in Deutschland dokumentiert werden. Mit der Durchführung der Beobachtungsstudie/Registerstudie ist keine Intervention hinsichtlich Auswahl und Durchführung des konkreten Therapieschemas, Diagnostik und Untersuchungsfrequenz während und nach der Behandlung verbunden.

**AUSWAHL DER
PRÜFÄRZTE**

Die Beobachtungsstudie soll in Kliniken, Ambulanzen und bei niedergelassenen onkologisch tätigen Ärzten durchgeführt werden. Die Prüfärzte werden durch die Deutsche Studiengruppe Primäre ZNS-Lymphome (German Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group, G-PCNSL-SG) bzw. das Kompetenznetz Lymphome (KML) zur Teilnahme aufgefordert. Mit Meldung eines Patienten werden die personenbezogenen Daten des den Patienten einschließenden Arztes erfasst und in Form einer Listendokumentation zusammengestellt.

PATIENTEN

In diesem Register sollen folgende Patienten dokumentiert werden:

- Patienten mit PIOL-Erstdiagnose oder mit PIOL-Rezidiv
- histologisch oder zytologisch gesichertes intraokuläres non-Hodgkin-Lymphom, mit oder ohne zerebrale Beteiligung

Alle Patienten mit PIOL können und sollen in die Untersuchung aufgenommen werden, unabhängig davon, welche Therapieoptionen genutzt werden und unabhängig davon, ob es sich um eine Erstlinienbehandlung, die Behandlung eines Rezidives oder um eine Erhaltungstherapie bei PIOL handelt. Mit der Durchführung der Beobachtungsstudie ist keine Intervention hinsichtlich Auswahl und Durchführung des konkreten Therapieschemas, der Begleitmedikation zur Prophylaxe infektiöser Komplikationen, der Diagnostik und Untersuchungsfrequenz während und nach der Behandlung verbunden. Patienten, die im Rahmen einer intervenierenden, klinischen Studie der G-PCNSL-SG behandelt werden, sollen nicht in diesem Register dokumentiert werden, sondern im Rahmen der entsprechenden klinischen Studie. Die Datensätze dieser Patienten werden

Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 10 von 18

nachträglich durch die G-PCNSL-SG in das Register überführt.

PATIENTENZAHL

Es sollen mindestens 50 Patienten prospektiv dokumentiert werden.

ABLAUF UND UMFANG DES REGISTERS

Es wird empfohlen, die Studienzentrale vor Einleitung einer Therapie zu konsultieren, und zwar insbesondere dann, wenn im jeweiligen teilnehmenden Zentrum eher geringe Erfahrung mit der Behandlung von PIOL/PCNSL besteht.

Zur Dokumentation der Therapie und Befunde erhält jeder teilnehmende Arzt für jeden Patienten eine Mappe mit dem Titel "G-PCNSL-SG REGISTRY, Nichtinterventionelle, prospektive Beobachtungsstudie zur Behandlungspraxis des primären intraokulären Lymphoms in der klinischen Routine (PIOL-R)".

Folgende Angaben sollen dokumentiert werden:

- Demographische und anamnestische Daten des Patienten
- Tumorausdehnung
- Allgemeinzustand
- Therapieschema
- Ansprechraten
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Verträglichkeit der Therapie: Infektionstoxizität
- Verträglichkeit der Therapie: andere Akuttoxizität
- Chronische Therapietoxizität wie z. B. späte Neurotoxizität
- Zeit bis zum Therapieversagen (Rezidiv bzw. Progress)
- Gesamtüberleben
- Tod, gleich welcher Ursache.

Dokumentationszeitpunkte:

Bei Patienten mit PIOL, die in diese Registerstudie eingebracht werden, empfehlen wir folgende Kontrolluntersuchungen zur Evaluation des Therapieansprechens:

Okuläre Spaltlampenuntersuchung vor Beginn der Behandlung und dann vor jedem Therapiezyklus. Bei Vorliegen einer zerebralen bzw. systemischen Beteiligung zerebrales MRT bzw. CT Thorax/Abdomen/Becken vor Therapie sowie nach 3 und 6 vollendeten Therapiezyklen, je nach Entscheidung des behandelnden Arztes auch häufiger. Bei zusätzlichem Meningealbefall Liquorzytologie vor Beginn der Therapie und vor jedem folgenden Therapiezyklus.

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN (UAW)

Als "unerwünscht" gilt jedes ungünstige gesundheitliche Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, wobei nicht notwendigerweise ein Kausalzusammenhang mit der Behandlung bestehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) kann deshalb jedes ungünstige oder unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich auffälliger Laborbefunde), Symptom oder jede Erkrankung sein, die in zeitlichem

Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 11 von 18

Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird. Ein UE, für das ein Kausalzusammenhang mit dem applizierten Arzneimittel angenommen wird bzw. der Verdacht für einen Kausalzusammenhang besteht, bezeichnet man als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) oder als Nebenwirkung bzw. als Verdachtsfall einer UAW oder einer Nebenwirkung. Eine UAW oder Nebenwirkung ist im Gegensatz zu einem unerwünschten Ereignis (UE) also dadurch gekennzeichnet, dass ein Zusammenhang zwischen der aufgetretenen Nebenwirkung und einem oder mehreren Arzneimitteln gesehen wird. Alle im Verlauf der Anwendung Therapie beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden auf einem Dokumentationsbogen der Beobachtungsstudie erfasst.

Beim Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) ist der behandelnde Arzt verpflichtet, dieses binnen 24 Stunden an

***Dr. med. Kristoph Jahnke
Medizinische Klinik m. S. Hämatologie und Onkologie (CC14)
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel.: 030-8445-2337
Fax: 030-8445-4468***

zu melden, und zwar mittels des speziellen SUE-Formulars am Ende der Dokumentationsmappe. Falls weitere Formulare dieser Art benötigt werden, können sie bei der o. g. Stelle angefordert werden.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) liegt vor, wenn bei irgendeiner Dosis mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Letales (zum Tode führendes) Ereignis (*Hinweis*: der Tod ist die Folge, nicht das Ereignis selbst)
- Lebensbedrohliches Ereignis (*Hinweis*: der Begriff "lebensbedrohlich" bezieht sich auf ein Ereignis, bei dem der Patient zum Zeitpunkt des Eintritts des Ereignisses in Lebensgefahr schwebte, nicht aber auf ein Ereignis, das zum Tode hätte führen können, wenn es schwerwiegender gewesen wäre)
- Notwendigkeit der stationären Aufnahme oder der Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes eines Patienten
- Zu bleibender oder erheblicher Behinderung führendes Ereignis
- Angeborene Anomalie/Geburtsfehler

Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 12 von 18

- Medizinisch bedeutsames Ereignis oder Ereignis, das einen Eingriff erfordert, um eine der oben aufgeführten Folgeerscheinungen zu verhindern.

Danach wird die Schwere eines unerwünschten Ereignisses weitgehend durch die Folge des Krankheitsgeschehens bestimmt. Als Kriterium für „schwerwiegend“ ist jedoch auch eine erhebliche Behinderung oder ein Dauerschaden zu verstehen. Dazu zählt insbesondere die Arbeitsunfähigkeit als Folge einer bleibenden Schädigung der Gesundheit. Diese schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie Verdachtsfälle werden entsprechend der gesetzlichen Bestimmungen durch die Abteilung Arzneimittelsicherheit bei den betreffenden Herstellerfirmen und an die zuständigen Bundesbehörden innerhalb der 15-Tage-Frist berichtet. Der teilnehmende Arzt verpflichtet sich, alle benötigten Hintergrundinformationen zur weiteren Abklärung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung mitzuteilen. Befunde, die eindeutig auf die Progression der Tumorerkrankung zurückzuführen sind, sind nicht als unerwünschtes Ereignis zu dokumentieren.

**ORGANISATORISCHE
DURCHFÜHRUNG**

Die Register-Unterlagen können entweder durch die G-PCNSL-SG-Studiengruppe der Charité bezogen werden oder von der Internetseite des KML heruntergeladen werden:

<http://www.lymphome.de/Gruppen/G-PCNSL-SG/Protokolle/index.jsp>

Bei beiden Verfahren ist gewährleistet, dass die teilnehmenden Ärzte namentlich identifiziert sind und gemäß ggf. den zuständigen Behörden gemeldet werden können.

**Die vollständig ausgefüllten Dokumentationsbögen sollten immer umgehend an das
STUDIENBÜRO DER G-PCNSL-SG
(z. Hd. Herrn Dr. med. Kristoph Jahnke)
mit Nummer 030-8445-4468 gefaxt werden.**

Die vollständig ausgefüllten Dokumentationsmappen sollen im Anschluss an die durchgeführten Untersuchungen mit Stempel und Unterschrift des behandelnden Arztes versehen werden. Eine Kopie des vom Arzt auszufüllenden Bogens sollte dieser zu seinen Unterlagen nehmen. Das oben genannte Studienzentrum führt eine Konsistenzprüfung der Dokumentationsmappen und im Falle gravierender Widersprüche oder Auslassungen in den Daten schriftliche Rückfragen bei den dokumentierenden Ärzten durch.

**BIOMETRIE/ AUS-
WERTUNG**

Die Auswertung der Beobachtungsstudie wird deskriptiv durch die G-PCNSL-SG durchgeführt (deskriptive Analyse der prätherapeutischen Charakteristika und aller während der Therapie erhobenen quantitativen und qualitativen Variablen, Ansprechraten, Überlebenszeiten,

Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 13 von 18

Toxizitäten und ECOG-Scores).

**ZUSTÄNDIGKEITEN/
UNTERSCHRIFTEN**

Projektleiter an der Charité:

Dr. med. Kristoph Jahnke
Medizinische Klinik m. S. Hämatologie und Onkologie (CC14)
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel.: 030-8445-2337
Fax: 030-8445-4468
E-mail: kristoph.jahnke@charite.de

Berlin, den
(Dr. med. Kristoph Jahnke)

Berlin, den
(PD Dr. med. Agnieszka Korfel)

LITERATUR

Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. 1998. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*, 16:859-63.

Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, et al. 2003. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. *J Clin Oncol*, 21:4151-6.

Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. 2005. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*, 23:5034-43.

Akpek EK, Ahmed I, Hochberg FH, et al. 1999a. Intraocular-central nervous system lymphoma. Clinical features, diagnosis and outcome. *Ophthalmology*, 106:1805-10.

Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al. 2003a. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol*, 21:1044-9.

Batchelor TT, Kolak G, Ciordia R, et al. 2003b. High-dose methotrexate for intraocular lymphoma. *Clin Cancer Res*, 9:711-5.

Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 14 von 18

Baumann MA, Ritch PS, Hande KR, et al. 1986. Treatment of intraocular lymphoma with high-dose Ara-C. *Cancer*, 57:1273-5.

Bechrakis NE, Foerster MH, Bornfeld N. 2002. Biopsy in indeterminate intraocular tumors. *Ophthalmology*, 109:235-42.

Buggage RR, Chan CC, Nussenblatt RB. 2001. Ocular manifestations of central nervous system lymphoma. *Curr Opin Oncol*, 13:137-42.

Cassoux N, Merle-Beral H, Leblond V, et al. 2000. Ocular and central nervous system lymphoma: clinical features and diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm*, 8:243-50.

Cassoux N, Merle-Beral H, Lehoang P, et al. 2001. Interleukin-10 and intraocular-central nervous system lymphoma. *Ophthalmology*, 108:426-7.

Chan CC, Whitcup SM, Solomon D, et al. 1995. Interleukin-10 in the vitreous of patients with primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol*, 120:671-3.

Chan CC, Shen DF, Whitcup SM, et al. 1999. Detection of human herpesvirus-8 and Epstein-Barr virus DNA in primary intraocular lymphomas. *Blood*, 93:2749-51.

Chan CC, Buggage RR, Nussenblatt RB. 2002. Intraocular lymphoma. *Curr Opin Ophthalmol*, 13:411-8.

Chan CC, Wallace DJ. 2004. Intraocular lymphoma: update on diagnosis and management. *Cancer Control*, 11:285-95.

Char DH, Ljung BM, Deschenes J, et al. 1988a. Intraocular lymphoma: immunological and cytological analysis. *Br J Ophthalmol*, 72:905-11.

Char DH, Ljung BM, Miller T, et al. 1988b. Primary intraocular lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma) diagnosis and management. *Ophthalmology*, 95:625-30.

Cote TR, Manns A, Hardy CR, et al. 1996. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*, 88:675-9.

Coupland SE, Bechrakis NE, Anastassiou G, et al. 2003. Evaluation of vitrectomy specimens and chorioretinal biopsies in the diagnostic of primary intraocular lymphoma in patients with Masquerade syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 241:860-70.

Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE, et al. 2004. Primary intrao-

Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 15 von 18

cular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 242:901-13.

Davis JL, Viciano AL, Ruiz P. 1997. Diagnosis of intraocular lymphoma by flow cytometry. *Am J Ophthalmol*, 124:362-72.

DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. 2002. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol*, 20:4643-8.

De Smet MD, Stark-Vancs V, Kohler DR, et al. 1996. Intraocular levels of methotrexate after intravenous administration. *Am J Ophthalmol*, 121:442-4.

Eby NL, Grufferman S, Flannelly CM, et al. 1988. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the U.S. *Cancer*, 62:2641-65.

Ferreri AJ, Reni M, Zoldan MC, et al. 1996. Importance of complete staging in non-Hodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. *Cancer*, 77:827-33.

Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. 2002. Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphomas. *Ann Oncol*, 13:531-8.

Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. 2003. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol*, 21:266-72.

Fine HA, Mayer RJ. 1993. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med*, 119:1093-104.

Freeman LN, Schachat AP, Knox DL, et al. 1987. Clinical features, laboratory investigations, and survival in ocular reticulum cell sarcoma. *Ophthalmology*, 94:1631-9.

Grimm SA, Pulido JS, Omuro A, et al. 2006. Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) with ocular involvement: an International PCNSL Collaborative Group Report. *Neuro-oncol*, 8:TA-23 (abstract).

Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, et al. 2007. Primary intraocular lymphoma (PIOL): an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol*, 18:1851-5.

Henson JW, Yang J, Batchelor T. 1999. Intraocular methotrexate level after high-dose intravenous infusion. *J Clin Oncol*, 17:1329.

Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 16 von 18

Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, et al. 2002. German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol*, 51:247-52.

Herrlinger U, Kuker W, Uhl M, et al. 2005. NOA-03 trial of high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma: final report. *Ann Neurol*, 57:843-7.

Hochberg FH, Miller DC. 1988. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg*, 68:835-53.

Hormigo A, Abrey L, Heinemann MH, et al. 2004. Ocular presentation of primary central nervous system lymphoma: diagnosis and treatment. *Br J Haematol*, 126:202-8.

Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, et al. 2006. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*, 24:3865-70.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. 2001. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press.

Jahnke K, Bechrakis NE, Coupland SE, et al. 2004. Treatment of primary intraocular lymphoma with oral trofosfamide: report of two cases and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 242:771-6.

Jahnke K, Coupland SE, Na IK, et al. 2005a. Expression of the chemokine receptors CXCR4, CXCR5, and CCR7 in primary central nervous system lymphoma. *Blood*, 106:384-5.

Jahnke K, Wagner T, Bechrakis NE, et al. 2005b. Pharmacokinetics and efficacy of ifosfamide or trofosfamide in patients with intraocular lymphoma. *Ann Oncol*, 16:1974-8.

Jahnke K, Hummel M, Korfel A, et al. 2006a. Detection of subclinical systemic disease in primary CNS lymphoma by polymerase chain reaction of the rearranged immunoglobulin heavy-chain genes. *J Clin Oncol*, 24:4754-7.

Jahnke K, Korfel A, Komm J, et al. 2006b. Intraocular lymphoma 2000-2005: results of a retrospective multicentre trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 244:663-9.

Kitzmann AS, Pulido JS, Mohney BG, et al. 2007. Intraocular use of rituximab. *Eye*, epub ahead of print.

Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 17 von 18

Levy-Clarke GA, Chan CC, Nussenblatt RB. 2005. Diagnosis and management of primary intraocular lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 19:739-49.

Margolis L, Fraser R, Lichter A, et al. 1980. The role of radiation therapy in the management of ocular reticulum cell sarcoma. *Cancer*, 45:688-92.

Mason JO, Fischer DH. 2003. Intrathecal chemotherapy for recurrent central nervous system intraocular lymphoma. *Ophthalmology*, 110:1241-4.

McAllister LD, Doolittle ND, Guastadisegni PE, et al. 2000. Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurgery*, 46:51-60.

Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al. 1992. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 23:9-17.

O'Neill BP, Dinapoli RP, Kurtin PJ, et al. 1995. Occult systemic non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in patients initially diagnosed as primary central nervous system lymphoma (PCNSL): how much staging is enough? *J Neurooncol*, 25:67-71.

Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, et al. 2003. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol*, 21:4489-95.

Peterson K, Gordon KB, Heinemann MH, et al. 1993. The clinical spectrum of ocular lymphoma. *Cancer*, 72:843-9.

Rothova A, Ooijman F, Kerkhoff F, et al. 2001. Uveitis masquerade syndromes. *Ophthalmology*, 108:386-99.

Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, et al. 2007. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol*, 25:1350-6.

Shen DF, Zhuang Z, LeHoang P, et al. 1998. Utility of microdissection and polymerase chain reaction for the detection of immunoglobulin gene rearrangement and translocation in primary intraocular lymphoma. *Ophthalmology*, 105:1664-9.

Beobachtungsplan: PIOL-R
Studienleiter: Dr. med. Kristoph Jahnke

Version 1.0 vom 27.12.2007

Seite 18 von 18

Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, et al. 2002. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology*, 109:1709-16.

Smith JR, Brazier RM, Paoletti S, et al. 2003. Expression of B-cell-attracting chemokine 1 (CXCL13) by malignant lymphocytes and vascular endothelium in primary central nervous system lymphoma. *Blood*, 101:815-21.

Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, et al. 2001. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol*, 19:742-9.

Strauchen JA, Dalton J, Friedman AH. 1989. Chemotherapy in the management of intraocular lymphoma. *Cancer*, 63:1918-21.

Tuaille N, Chan CC. 2001. Molecular analysis of primary central nervous system and primary intraocular lymphomas. *Curr Mol Med*, 1:259-72.

Ursea R, Heinemann MH, Silverman RH, et al. 1997. Ophthalmic, ultrasonographic findings in primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Retina*, 17:118-23.

Van Dongen JJ, Langerak AW, Bruggemann M, et al. 2003. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia*, 17:2257-317.

Whitcup SM, de Smet MD, Rubin BI, et al. 1993. Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis. *Ophthalmology*, 100:1399-406.

Whitcup SM, Stark-Vancs V, Wittes RE, et al. 1997. Association of interleukin 10 in the vitreous and cerebrospinal fluid and primary central nervous system lymphoma. *Arch Ophthalmol*, 115:1157-60.

Wolf LA, Reed GF, Buggage RR, et al. 2003. Vitreous cytokine levels. *Ophthalmology*, 110:1671-2.