

Prospektive Beobachtungsstudie zur Behandlungspraxis des ZNS-Befalls maligner Lymphome in der klinischen Routine (SZNSL Register)

Zuständigkeiten:

Projektleiter und wissenschaftliche Leiter:

Dr. med. Felicitas Strehlow
PD Dr. med. Agnieszka Korfel
Studienleitung der Deutschen Studiengruppe Primäre ZNS Lymphome (G-PCNSL-SG)
im Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML)
Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Med. Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel: 030 450-513447
Fax: 030 8445 2896
felicitas.strehlow@charite.de
agnieszka.korfel@charite.de

Datenmanagement:

Frau Brigitta Niemer
Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Med. Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel: 030 450-513447
Fax: 030 8445 2896
brigitta.niemer@charite.de

Rationale

Lymphombefall im ZNS ist insgesamt selten, die Inzidenz beträgt entsprechend diverser retrospektiver Studien etwa 5%, kann jedoch abhängig von Histologie und Risikokollektiv bis zu 26% betragen (Alvarnas *et al*, 2000;Colocci *et al*, 2004;Feugier *et al*, 2004;Kasamon *et al*, 2005;van Besien *et al*, 1998;Williams *et al*, 1994a;Hollender *et al*, 2002;Keldsen *et al*, 1996;Bishop *et al*, 1999;Liang *et al*, 1990;Montserrat *et al*, 1996). ZNS-Rezidive aggressiver Lymphome treten überwiegend im ersten Jahr nach Diagnosestellung auf und manifestieren sich zumeist in einem meningealen oder parenchymalen Befall (Kasamon *et al*, 2005;van Besien *et al*, 1998), während ein kombinierter Befall beider Kompartimente eher seltener ist (Haoun *et al*, 2000;Hollender *et al*, 2002;Tilly *et al*, 2003;van Besien *et al*, 1998). Die Angaben zur Häufigkeit eines gleichzeitigen systemischen Rezidives bzw. Progresses variieren, allerdings tritt ein systemischer Progress in der Mehrzahl der Fälle im weiteren Verlauf ein und wird als häufige Todesursache angesehen (Alvarnas *et al*, 2000;Bokstein *et al*, 2002;Bollen *et al*, 1997;Colocci *et al*, 2004;van Besien *et al*, 1998;Feugier *et al*, 2004;Johnson *et al*, 1984). Die Prognose gilt als sehr ungünstig mit medianen Überlebenszeiten von unter 6 Monaten.

Therapie

Die optimale Therapie ist bisher nicht etabliert. Zur Verfügung stehen:

- Bestrahlung
- intrathekale Therapie
- systemische Chemotherapie.

Abgesehen von 3 kleinen prospektiven Studien (Phase II Methotrexat/Procarbacin/Cytarabin, Vergleich von MTX und Thiotepa intrathekal sowie von Cytarabin und liposomalem Cytarabin intrathekal) (Bokstein *et al*, 2002-Glantz *et al*, 1999;Grossman *et al*, 1993), liegen nur retrospektive Studien oder Fallberichte zur Therapie der SZNSL vor. Meist bestand hier die Behandlung aus intrathekaler Chemotherapie und/oder Radiatio. Zwar konnte in den meisten Studien bei z.T. erheblichem Anteil der Patienten eine Besserung der Symptome und "Sanierung" des Liquorraumes (definiert als kompletter Rückgang der Tumorzellen im Liquor) erreicht werden, das Ansprechen war allerdings nur kurz, was sich in den medianen Überlebenszeiten von maximal 6 Monaten widerspiegelte (Bashir *et al*, 1991;Bokstein *et al*, 2002;Bollen *et al*, 1997;Hoerni-Simon *et al*, 1987;Recht *et al*, 1988;van Besien *et al*, 1998;Zinzani *et al*, 1999;Colocci *et al*, 2004). In der eigenen retrospektiven Analyse konnte ein Langzeitüberleben nur bei intensiv systemisch behandelten Patienten beobachtet werden (Jahnke *et al*, 2005).

Prospektive Studien zur Therapie der SZNSL, die über den palliativen Ansatz hinausgehen, fehlen weitgehend. Erst kürzlich wurde eine deutsche Phase II Studie der G-PCNSL-SG beendet, deren endgültige Auswertung noch aussteht (siehe unten).

Strahlentherapie

Lokale Strahlentherapie radiologisch sichtbarer Lymphommanifestationen wird insbesondere bei Patienten mit fokalen neurologischen Defiziten angewendet mit dem Erfolg einer passageren symptomatischen Besserung bei bis zu 1/3 der Fälle. Eine Bestrahlung der gesamten Neuroachse wurde in den letzten Jahren seltener verwendet, nicht zuletzt wg. der ausgeprägten Hämatotoxizität. Eine Ganzhirnbestrahlung zusammen mit einer Hochdosis-Chemotherapie führte zu einem medianen Gesamtüberleben von 10 Monaten und einem 2J EFS von 40%, allerdings mit einer schweren Neurotoxizität bei 1/3 der Patienten (Williams 1994). Aufgrund dieser Erfahrung wird heutzutage die Ganzhirnbestrahlung bei SZNSL eher als Zweitlinienbehandlung nach Versagen systemischer Chemotherapie angesehen (Magrath 1996).

Intrathekale Therapie

Eine intrathekale Therapie wird im Allgemeinen als Bestandteil der Therapie der SZNSL angesehen, insbesondere beim Vorliegen eines meningealen Befalls. Es ist nicht geklärt, ob bei systemischer Anwendung von Zytostatika, die das ZNS penetrieren, auf die intrathekale Therapie nicht verzichtet werden kann. Eine alleinige intrathekale Chemotherapie ist für eine

längerfristige Krankheitskontrolle sicher nicht ausreichend. Als Standard gilt die intrathekale Applikation von MTX und Cytarabin (mit oder ohne einem Kortikosteroid), verabreicht aufgrund der kurzen Halbwertszeit alle 3 Tage. Eine Diffusion in den gesamten Liquorraum ist bei lumbaler Punktion wegen kurzer Halbwertszeit und möglicher Liquorzirkulationsstörungen trotzdem oft nicht gewährleistet (Fleischhack *et al*, 2005). Die Applikation des liposomalen Cytarabins Depocyte ist aufgrund seiner langen Halbwertszeit nur alle 2 Wochen notwendig. Dabei ist Depocyte in der Behandlung meningealer NHL-Rezidive in Bezug auf Ansprechen freiem Cytarabin bei vergleichbarer Nebenwirkungsrate überlegen (Glantz *et al*, 1999).

In einer kleinen Phase I Studie wurde die Effektivität und Toxizität von Rituximab intrathekal geprüft. Dosen bis 25 mg wurden ohne nennenswerte Nebenwirkungen toleriert, während 50 mg zu Übelkeit, Erbrechen, arterieller Hypertension, Doppelbildern und Tachypnoe führte. Objektivierbares Ansprechen wurde bei der Hälfte der Patienten erreicht, allerdings war es zumeist nur von kurzer Dauer (Rubenstein 2007).

Konventionell dosierte systemische Chemotherapie

Üblicherweise werden dabei Substanzen mit der Fähigkeit das ZNS zu penetrieren verwendet, wie Hochdosis Methotrexat (HDMTX), Ifosfamid, Thiotepa und Cytarabin verwendet (Chatelut *et al*, 1991; Furlanut & Franceschi, 2003; Glantz *et al*, 1998; Milano *et al*, 1990; Millot *et al*, 1994, Heideman *et al*, 1989; Slevin *et al*, 1983, Caballero *et al*, 1997; Philip *et al*, 1991). In einer retrospektiven Analyse von Patienten mit isoliertem ZNS Befall war die Verwendung von HDMTX signifikant mit längerem Überleben assoziiert (Doolittle 2008). Allerdings war in einer kleinen Studie mit HDMTX + Procarbazin oder AraC i.th. das mediane PFS im ZNS nur 5 Mo, systemisch 2 Mo, med. Gesamtüberleben 6 Mo und 2J OS 15% (Bokstein 2002). In einer retrospektiven Studie mit ZNS-Rezidiven systemischer (n=13) und primärer ZNS-Lymphome (n=7) konnte mit einer Kombination aus HD-MTX sowie Ifosfamid ein gutes PFS von 8.9 Monaten erreicht werden (Fischer *et al*. 2009). Die konventionell dosierte Chemotherapie stellt beim SZNSL allerdings weiter nur eine palliative Option dar.

Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Bei rezidiviertem aggressivem Lymphom ist für das Erreichen einer langanhaltenden Remission eine Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation nötig (Philip *et al*, 1995). Die Gültigkeit dieses Prinzips ist für ZNS-Rezidive zu postulieren. Bei der Wahl der Konditionierungstherapie bei SZNSL ist wahrscheinlich die ZNS-Gängigkeit der Zytostatika von Bedeutung. Beim primären ZNS-Lymphom wurde über eine nur geringe Effektivität des BEAM-Protokolls im Vergleich zu BCNU, Thiotepa oder Busulfan enthaltenden Protokollen berichtet (Abrey 2003, Illerhaus 2006, Soussain 2008). Dieser Unterschied könnte damit erklärt werden, dass Bestandteile des BEAM-Protokolls im Vergleich zu Thiotepa oder Busulfan nur eine geringe ZNS-Gängigkeit besitzen (Busulfan und Thiotepa 80% des Serumspiegels, Carmustin 50–80%, Etoposid 5%, AraC 6–22%, Melphalan 10%; Wiebe 1992).

In 3 retrospektiven Studien wurde die Wirksamkeit der Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei SZNSL untersucht. Dabei zeigte sich neben der Verlängerung von progressionsfreiem und Gesamtüberleben für einen Teil der Patienten eine langfristige Remission (Alvarnas *et al*, 2000; Kasamon *et al*, 2005; Williams *et al*, 1994b). In der retrospektiven Auswertung der EBMT fand sich ein entscheidender Einfluss des Remissionsstatus vor der Hochdosischemotherapie für das *outcome* der Patienten mit 5J PFS von 42% für Patienten mit Remission und nur 9% für Patienten mit aktiver ZNS-Erkrankung (Williams 1994).

In der kürzlich abgeschlossenen Phase II Studie der G-PCNSL-SG wurden Patienten ≤ 65 J. mit ZNS-Rezidiven aggressiver Lymphome mit folgendem Schema behandelt:

1-2 Zyklen
HDMTX 4g/m² (Tag 1)
Ifosfamid 2g/m² (Tag 3-5)

Depocyte 50mg ith. (Tag 6)
Dexamethason 2x4 mg (Tag 6-10)

1-2 Zyklen
HDARA-C 3g/m² (Tag 1-2)
Thiotepa 40mg/m² (Tag 2)
Depocyte 50mg ith. (Tag 3)
Dexamethason 2x4mg (Tag 3-7)

gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit:

BCNU 400mg/m² (Tag -5)
Thiotepa 2x5mg/kg (Tag -4 bis -3)
Etoposid 150mg/m² (Tag -5 bis -3)

und autologer Stammzelltransplantation.

Vorläufige Ergebnisse sind sehr ermutigend. Durch die Induktionstherapie konnten 22 der insgesamt 30 (73%) Patienten eine Remission erreichen. Die HD-ASCT wurde bisher bei 23 Patienten durchgeführt und eine komplette Remission ist bei 11 erreicht worden (7 Patienten wurden bisher bezüglich des Ansprechens auf die HD-ASCT nicht evaluiert). Das 12-Mo PFS liegt bei 60%.

Studie

Diese Therapiebeobachtung ist eine prospektive Studie (prospektives Register). Aus diesem Grund werden weder diagnostische noch therapeutische Maßnahmen vorgeschrieben.

Beobachtungsziel

Ziel der Beobachtung ist die Erfassung und Dokumentation von Daten zu Behandlungsstrategien bei SZNSL in der klinischen Routine, unabhängig davon, ob diese im Rahmen von klinischen Studien oder außerhalb von Studien gewonnen werden. Insbesondere werden folgende Fragestellungen spezifiziert:

- Welche Therapieansätze werden verfolgt?
- Wie ist das klinische Ergebnis der verschiedenen Behandlungsoptionen?
- Wie ist die Frequenz schwerer unerwünschter Ereignisse bei den jeweiligen Therapieansätzen?

Zu diesem Zweck soll in der vorliegenden Untersuchung die routinemäßige Therapie und Diagnostik von SZNSL 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. Die pathologische Diagnose sollte durch einen der Referenzpathologen des Kompetenznetzes maligne Lymphome (KML) überprüft werden. Die Patienten werden ebenfalls um Ihre Zustimmung zur wissenschaftlichen Untersuchungen am Gewebe (Blut, Tumorgewebe und ggf. daraus entnommenem genetischen Material), sofern für die Diagnosestellung nicht mehr benötigt, gebeten.

Auswahl der Prüfer Die Beobachtungsstudie soll in Kliniken, Ambulanzen und bei niedergelassenen onkologisch tätigen Ärzten durchgeführt werden. Die Prüfer werden durch die deutsche G-PCNSL-SG-Studiengruppe bzw. das 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 Alle Patienten mit SZNSL 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 SZNSL handelt. Mit der Durchführung der Beobachtungsstudie

ist keine Intervention hinsichtlich Auswahl und Durchführung des konkreten Therapieschemas, der Diagnostik und Untersuchungsfrequenz während und nach der Behandlung verbunden.

Patientenzahl Es wird geschätzt, dass bis 2017 ca. 200 Patienten, in der darauffolgenden Zeit ca. 30 Patienten pro Jahr prospektiv eingeschlossen werden.

Ablauf und Umfang des Registers Zur Dokumentation der Therapie und Befunde erhält jeder teilnehmende Arzt für jeden Patienten einen Zugang zu einer elektronischen Eingabemaske bzw. einer online abrufbaren Dokumentationsmappe mit dem Titel **"Prospektive Beobachtungsstudie zur Behandlungspraxis der ZNS-Rezidive in der klinischen Routine"**

Folgende Angaben sollen dokumentiert werden:

- Demographische und anamnestische Daten des Patienten
- Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und des ZNS-Befalls
- Vortherapie
- Allgemeinzustand
- Therapieschema für den ZNS-Befall
- Ansprechen
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Verträglichkeit der Therapie: Akuttoxizität
- Chronische Therapietoxizität, insbesondere späte Neurotoxizität
- Zeit bis zum Therapieversagen (Rezidiv bzw. Progress)
- Tod jeglicher Ursache

Unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen (UAW) einschließlich Verdachtsfälle

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) oder Symptom der Erkrankung sein, die in zeitlichem 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 auf 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 (UE) werden auf dem Dokumentationsbogen der Beobachtungsstudie erfasst.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis 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*
- *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 Der behandelnde Arzt meldet den Patienten schriftlich bei der Studienzentrale. Dabei wird der Studienzentrale die vom Patienten unterschriebene Einverständniserklärung per Fax zugestellt. Nach Prüfung durch die Studienzentrale legt die Studienzentrale die Dokumentation dieses Patienten an, informiert den behandelnden Arzt und erteilt ihm einen Zugang zu den elektronischen Register-Unterlagen. Alternativ können diese in Papierform von der Internetseite des KML heruntergeladen werden. Bei beiden Verfahren ist gewährleistet, dass die teilnehmenden Ärzte namentlich identifiziert sind und gemäß ggf. den zuständigen Behörden gemeldet werden können.

Die vollständig ausgefüllten Dokumentationsmappen sollen im Anschluss an die durchgeführten Untersuchungen mit (elektronischer) Unterschrift des behandelnden Arztes versehen werden. Bei Papierdokumentation verbleibt die Durchschrift des vom Arzt auszufüllenden Bogens bei seinen Unterlagen. Die Studienzentrale führt eine Konsistenzprüfung der Dokumentationsmappen und im Falle gravierender Widersprüche oder Auslassungen in den Daten schriftliche Rückfragen bei den dokumentierenden Ärzten durch.

Gesamtdauer der Beobachtungsstudie Der Rekrutierungszeitraum ist unbegrenzt; es wird eine Nachbeobachtung des individuellen Patienten von mind. 3 Jahren angestrebt.

Biometrie /Auswertung Die Auswertung der Beobachtungsstudie wird deskriptiv durch die G-PCNSL-SG-Studiengruppe durchgeführt.

Wissenschaftliche Untersuchungen Um Kenntnisse über die Pathogenese des SCNSL zu gewinnen, wird angestrebt, die im Rahmen der Behandlung entnommenen Proben (Blut/Gewebe- und die hieraus ggf. entnommenen genetischen Materialien), die nicht mehr für Diagnostik und Therapie benötigt werden, unter Wahrung des Datenschutzes im Hinblick auf biologische Risikofaktoren, die evtl. mit der Pathogenese und Verlauf assoziiert sind, zu untersuchen.

Unterschriften



Literatur

Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, et al. 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* 2003, 15, 4151-4156.

Alvarnas,J.C., Negrin,R.S., Horning,S.J., Hu,W.W., Long,G.D., Schriber,J.R., Stockerl-Goldstein,K., Tierney,K., Wong,R., Blume,K.G., & Chao,N.J. (2000) High-dose therapy with hematopoietic cell transplantation for patients with central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma. *Biol.Blood Marrow Transplant.* 6, 352-358.

Bashir,R.M., Bierman,P.J., Vose,J.M., Weisenburger,D.D., & Armitage,J.O. (1991) Central nervous system involvement in patients with diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Am.J.Clin.Oncol*, 14, 478-482.

Bishop,P.C., Wilson,W.H., Pearson,D., Janik,J., Jaffe,E.S., & Elwood,P.C. (1999) CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J.Clin.Oncol*, 17, 2479-2485.

Bokstein,F., Lossos,A., Lossos,I.S., & Siegal,T. (2002) Central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin's lymphoma: results of treatment based on high-dose methotrexate combination chemotherapy. *Leuk.Lymphoma*, 43, 587-593.

Bollen,E.L., Brouwer,R.E., Hamers,S., Hermans,J., Kluin,M., Sankatsing,S.U., Tjak,R.V., Charvat,M.V., & Kluin-Nelemans,J.C. (1997) Central nervous system relapse in non-Hodgkin lymphoma. A single-center study of 532 patients. *Arch.Neurol.*, 54, 854-859.

Caballero,M.D., Rubio,V., Rifon,J., Heras,I., Garcia-Sanz,R., Vazquez,L., Vidriales,B., del Canizo,M.C., Corral,M., Gonzalez,M., Leon,A., Jean-Paul,E., Rocha,E., Moraleda,J.M., & San Miguel,J.F. (1997) BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.*, 20, 451-458.

Chatelut,E., Roche,H., Plusquellec,Y., Peyrille,F., De Biasi,J., Pujol,A., Canal,P., & Houin,G. (1991) Pharmacokinetic modeling of plasma and cerebrospinal fluid methotrexate after high-dose intravenous infusion in children. *J.Pharm.Sci.*, 80, 730-734.

Colocci,N., Glantz,M., & Recht,L. (2004) Prevention and treatment of central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: a review of the literature. *Semin.Neurol.*, 24, 395-404.

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: 1085-1093.

Feugier,P., Virion,J.M., Tilly,H., Haioun,C., Marit,G., Macro,M., Bordessoule,D., Recher,C., Blanc,M., Molina,T., Lederlin,P., & Coiffier,B. (2004) Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Annals of Oncology*, 15, 129-133.

L. Fischer, M. Reiser, A. Röth, B.Metzner, M. Dreyling, R. Möhle, M. Hänel, G. Illerhaus, E. Thiel, A. Korfel (2009) Phase II study with combined systemic and intrathecal chemotherapy followed by high dose chemotherapy for CNS relapse of aggressive lymphomas: an interim analysis. *Onkologie* 32 (Suppl. 4).

Fischer L, Korfel A, Kiewe P, Neumann M, Jahnke K, Thiel E. (2009) Systemic high-dose methotrexate plus ifosfamide is highly effective for central nervous system (CNS) involvement of lymphoma. *Ann Hematol.*, 88(2):133-9. Epub 2008 Aug 5.

Fleischhack,G., Jaehde,U., & Bode,U. (2005) Pharmacokinetics following intraventricular administration of chemotherapy in patients with neoplastic meningitis. *Clin.Pharmacokinet.*, 44, 1-31.

Furlanut,M. & Franceschi,L. (2003) Pharmacology of ifosfamide. *Oncology*, 65 Suppl 2, 2-6.

Glantz,M.J., Cole,B.F., Recht,L., Akerley,W., Mills,P., Saris,S., Hochberg,F., Calabresi,P., & Egorin,M.J. (1998) High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J.Clin.Oncol*, **16**, 1561-1567.

Glantz,M.J., LaFollette,S., Jaeckle,K.A., Shapiro,W., Swinnen,L., Rozental,J.R., Phuphanich,S., Rogers,L.R., Gutheil,J.C., Batchelor,T., Lyter,D., Chamberlain,M., Maria,B.L., Schiffer,C., Bashir,R., Thomas,D., Cowens,W., & Howell,S.B. (1999) Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J.Clin.Oncol*, **17**, 3110-3116.

Grossman,S.A., Finkelstein,D.M., Ruckdeschel,J.C., Trump,D.L., Moynihan,T., & Ettinger,D.S. (1993) Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group. *J.Clin.Oncol*, **11**, 561-569.

Haioun,C., Besson,C., Lepage,E., Thieblemont,C., Simon,D., Rose,C., Tilly,H., Sonet,A., Lederlin,P., Attal,M., Briere,J., & Reyes,F. (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. *Annals of Oncology*, **11**, 685-690.

Heideman,R.L., Cole,D.E., Balis,F., Sato,J., Reaman,G.H., Packer,R.J., Singher,L.J., Ettinger,L.J., Gillespie,A., Sam,J., & . (1989) Phase I and pharmacokinetic evaluation of thiotepa in the cerebrospinal fluid and plasma of pediatric patients: evidence for dose-dependent plasma clearance of thiotepa. *Cancer Res.*, **49**, 736-741.

Hoerni-Simon,G., Suchaud,J.P., Eghbali,H., Coindre,J.M., & Hoerni,B. (1987) Secondary involvement of the central nervous system in malignant non-Hodgkin's lymphoma. A study of 30 cases in a series of 498 patients. *Oncology*, **44**, 98-101.

Hollender,A., Kvaloy,S., Nome,O., Skovlund,E., Lote,K., & Holte,H. (2002) Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Annals of Oncology*, **13**, 1099-1107.

Illerhaus,G., Marks,R., Ihorst,G., Guttenberger,R., Ostertag,C., Derigs,G., Frickhofen,N., Feuerhake,F., Volk,B., & Finke,J. (2006) High-Dose Chemotherapy With Autologous Stem-Cell Transplantation and Hyperfractionated Radiotherapy As First-Line Treatment of Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3865-70.

Jahnke,K., Thiel,E., Martus,P., Schwartz,S., & Korfel,A. (2005) Retrospective study of prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma secondarily involving the central nervous system. *Ann.Hematol*. 2006 Jan;85(1):45-50.

Johnson,G.J., Oken,M.M., Anderson,J.R., O'Connell,M.J., & Glick,J.H. (1984) Central nervous system relapse in unfavourable-histology non-Hodgkin's lymphoma: is prophylaxis indicated? *Lancet*, **2**, 685-687.

Kasamon,Y.L., Jones,R.J., Piantadosi,S., Ambinder,R.F., Abrams,R.A., Borowitz,M.J., Morrison,C., Smith,B.D., & Flinn,I.W. (2005) High-dose therapy and blood or marrow transplantation for non-Hodgkin lymphoma with central nervous system involvement. *Biol.Blood Marrow Transplant.*, **11**, 93-100.

Keldsen,N., Michalski,W., Bentzen,S.M., Hansen,K.B., & Thorling,K. (1996) Risk factors for central nervous system involvement in non-Hodgkins-lymphoma—a multivariate analysis. *Acta Oncol*, **35**, 703-708.

Liang,R., Chiu,E., & Loke,S.L. (1990) Secondary central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the risk factors. *Hematol.Oncol*, **8**, 141-145.

Magrath,I.T., Haddy,T.B., & Adde,M.A. (1996) Treatment of patients with high grade non-Hodgkin's lymphomas and central nervous system involvement: is radiation an essential component of therapy?

Leuk.Lymphoma, **21**, 99-105.

Milano,G., Thyss,A., Serre,D.F., Laureys,G., Benoit,Y., Deville,A., Dutour,C., Robert,A., Otten,J., Behar,C., & . (1990) CSF drug levels for children with acute lymphoblastic leukemia treated by 5 g/m² methotrexate. A study from the EORTC Children's Leukemia Cooperative Group. *Eur.J.Cancer*, **26**, 492-495.

Millot,F., Rubie,H., Mazingue,F., Mechinaud,F., & Thyss,A. (1994) Cerebrospinal fluid drug levels of leukemic children receiving intravenous 5 g/m² methotrexate. *Leuk.Lymphoma*, **14**, 141-144.

Montserrat,E., Bosch,F., Lopez-Guillermo,A., Graus,F., Terol,M.J., Campo,E., & Rozman,C. (1996) CNS involvement in mantle-cell lymphoma. *J.Clin.Oncol*, **14**, 941-944.

Papadakis,V., Dunkel,I.J., Cramer,L.D., Kramer,E., Papadopoulos,E., Goldman,S., Packer,R.J., Willoughby,M., Baker,D., Garvin,J., Strandjord,S., Coccia,P., Kaplan,A.M., Klemperer,M., & Finlay,J.L. (2000) High-dose carmustine, thiotepa and etoposide followed by autologous bone marrow rescue for the treatment of high risk central nervous system tumors. *Bone Marrow Transplant.*, **26**, 153-160.

Papadopoulos,K.P., Balmaceda,C., Fetell,M., Kaufman,E., Vahdat,L.T., Bruce,J., Sisti,M., Isaacson,S., De LaPaz,R., Savage,D.G., Troxel,A., Antman,K.H., & Hesdorffer,C.S. (1999) A Phase I Study of High-dose BCNU, Etoposide and Escalating-dose Thiotepa (BTE) with Hematopoietic Progenitor Cell Support in Adults with Recurrent and High-risk Brain Tumors. *Journal of Neuro-Oncology*, **44**, 155-162.

Philip,T., Chauvin,F., Armitage,J., Bron,D., Hagenbeek,A., Biron,P., Spitzer,G., Velasquez,W., Weisenburger,D.D., Fernandez-Ranada,J., & . (1991) Parma international protocol: pilot study of DHAP followed by involved-field radiotherapy and BEAC with autologous bone marrow transplantation. *Blood*, **77**, 1587-1592.

Philip,T., Guglielmi,C., Hagenbeek,A., Somers,R., Van der,L.H., Bron,D., Sonneveld,P., Gisselbrecht,C., Cahn,J.Y., Harousseau,J.L., & . (1995) Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N.Engl.J.Med.*, **333**, 1540-1545.

Recht,L., Straus,D.J., Cirrincione,C., Thaler,H.T., & Posner,J.B. (1988) Central nervous system metastases from non-Hodgkin's lymphoma: treatment and prophylaxis. *Am.J.Med.*, **84**, 425-435.

Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1350–1356.

Slevin,M.L., Piali,E.M., Aherne,G.W., Harvey,V.J., Johnston,A., & Lister,T.A. (1983) Effect of dose and schedule on pharmacokinetics of high-dose cytosine arabinoside in plasma and cerebrospinal fluid. *J.Clin.Oncol*, **1**, 546-551.

Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F, Casasnovas O, Dupriez B, Souleau B, Taksin AL, Gisselbrecht C, Jaccard A, Omuro A, Sanson M, Janvier M, Kolb B, Zini JM, Leblond V; Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2512-8.

Tilly,H., Lepage,E., Coiffier,B., Blanc,M., Herbrecht,R., Bosly,A., Attal,M., Fillet,G., Guettier,C., Molina,T.J., Gisselbrecht,C., & Reyes,F. (2003) Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, **102**, 4284-4289.

Van Besien,K., Ha,C.S., Murphy,S., McLaughlin,P., Rodriguez,A., Amin,K., Forman,A., Romaguera,J., Hagemester,F., Younes,A., Bachier,C., Sarris,A., Sobocinski,K.S., Cox,J.D., & Cabanillas,F. (1998) Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood*, **91**, 1178-1184. .

Wiebe VJ, Smith BR, et al. Pharmacology of agents used in bone marrow transplant conditioning regimens. *Crit Rev Oncol Hematol* 1992; 13: 241–270.

Williams,C.D., Pearce,R., Taghipour,G., Green,E.S., Philip,T., & Goldstone,A.H. (1994a) Autologous bone marrow transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma and CNS involvement: those transplanted with active CNS disease have a poor outcome--a report by the European Bone Marrow Transplant Lymphoma Registry. *J.Clin.Oncol.*, **12**, 2415-2422.

Zinzani,P.L., Magagnoli,M., Frezza,G., Prologo,G., Gherlinzoni,F., Bendandi,M., Albertini,P., Babini,L., D'Alessandro,R., & Tura,S. (1999) Isolated central nervous system relapse in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the Bologna experience. *Leuk.Lymphoma*, **32**, 571-576.