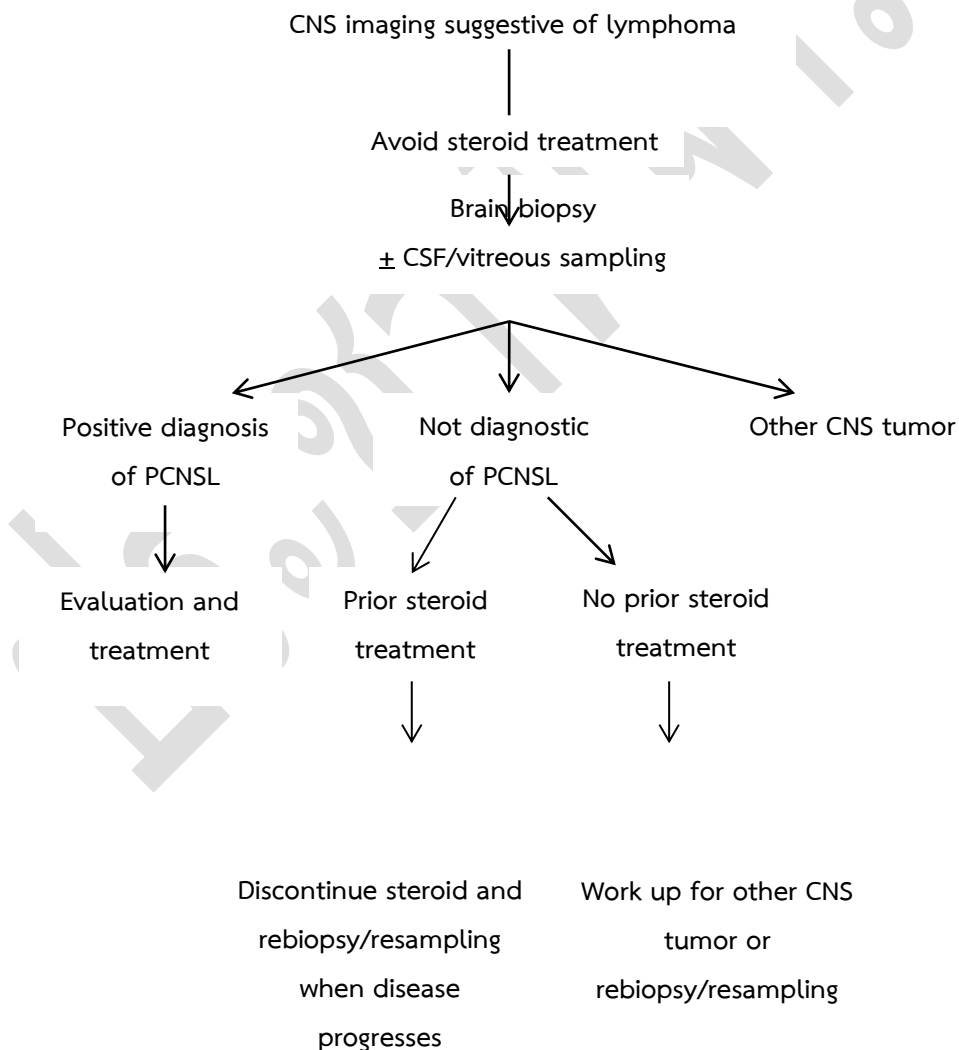


Primary Central Nervous System Lymphoma

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) หมายถึงมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของระบบประสาทที่เป็นเฉพาะที่ได้แก่ intracerebral lymphoma [parenchymal lymphoma (brain, spinal cord) และหรือ leptomeningeal lymphoma หรือ intraocular lymphoma โดยไม่มีหลักฐานของ lymphoma ที่ตำแหน่งอื่นๆ (systemic involvement) เป็นชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่พบได้น้อย พยาธิวิทยาเกือบทั้งหมดเป็นชนิด diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) และส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90) เป็น activated B-cell-like subtype มีหลักฐานเชื่อมโยงการเกิดโรคระหว่าง PCNSL และ EBV infection ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยเฉพาะ HIV infection เป็นปัจจัยส่งเสริมการเกิดโรค ปัจจุบันพบความผิดปกติระดับโมเลกุลของ B-cell receptor (BCR) signaling axis และ NFkB ซึ่งเกิดจาก mutation ที่พบบ่อยในตำแหน่ง MYD88 และ CD79B โดย mutation ดังกล่าวทำให้เกิด active BCR signaling ซึ่งเป็น survival signal ของ PCNSL¹

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการวินิจฉัย (นำหน้าคำแนะนำ A)

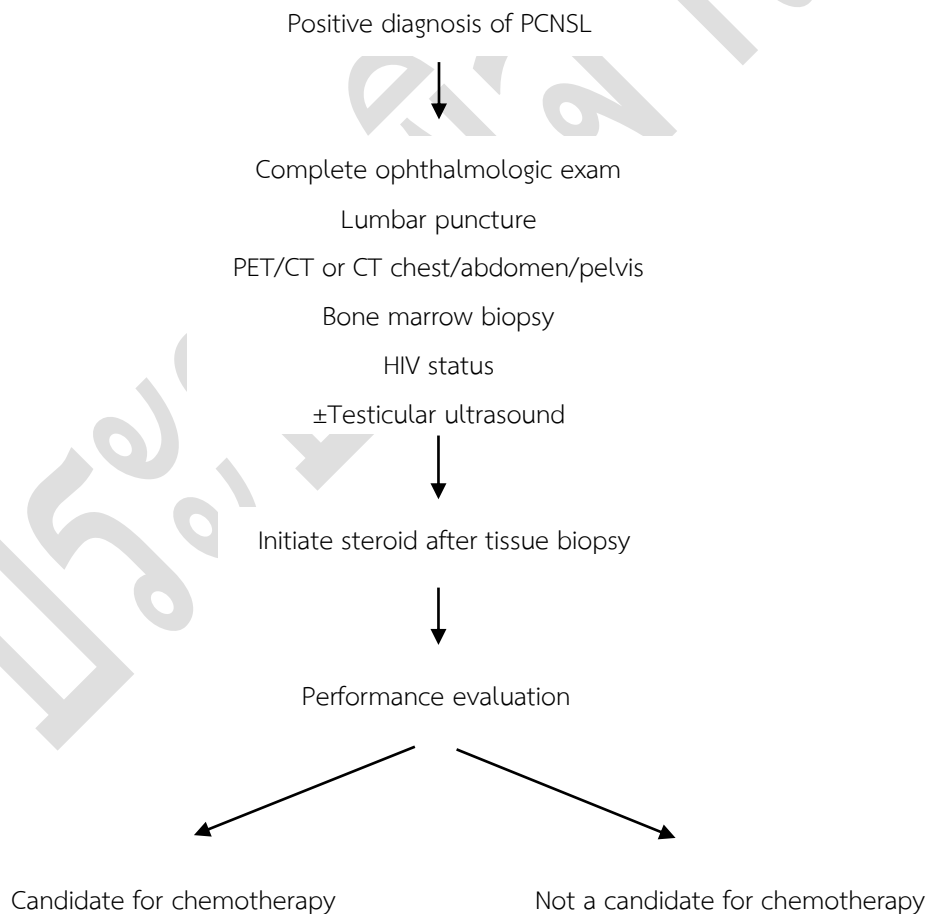


การวินิจฉัย

CNS MRI (gadolinium enhanced) เป็นการตรวจทางรังสีที่มีความไวสูงสุดสำหรับ PCNSL การวินิจฉัยอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อและหรือ CSF/vitreous sampling ควรหลีกเลี่ยงการวินิจฉัย PCNSL จากผลการตรวจ CNS MRI/CT ร่วมกับการตอบสนองจาก steroid เนื่องจากมี CNS lesions อื่น ๆ ได้แก่ multiple sclerosis, sarcoidosis และ glioma บางชนิดที่ให้ลักษณะทางรังสีคล้ายคลึงกับ PCNSL และตอบสนองต่อ steroid เช่นเดียวกัน^{2,3} และควรหลีกเลี่ยงการใช้ steroid ก่อนทำ tissue biopsy เนื่องจาก PCNSL ตอบสนองต่อ steroid เร็วมาก การให้ steroid อาจทำให้ผลทางพยาธิวิทยาเปลี่ยนไปจนไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้^{2,3}

การทำ brain biopsy ควรเลือกทำ stereotactic brain biopsy หากสามารถทำได้^{2,3} ควรทำ lumbar puncture ทุกรายเพื่อตรวจ CSF ในรายที่ไม่มีข้อห้าม โดยส่งตรวจ cytology, flow cytometry และอาจพิจารณาส่งตรวจ EBV DNA, immunoglobulin heavy chain gene rearrangement หากสามารถทำได้ (lumbar puncture ไม่ควรทำในผู้ป่วยที่มีก้อนขนาดใหญ่ในกะโหลกศีรษะ หรือผู้ป่วยที่ได้รับยา anticoagulant) หากหลักฐานจาก CSF ร่วมกับ CNS imaging สามารถให้การวินิจฉัย PCNSL ได้ อาจไม่มีความจำเป็นต้องทำ brain biopsy

แผนภูมิที่ 2 แนวทางการหาขอบเขตของโรคและการประเมินผู้ป่วย (น้ำหนักคำแนะนำ A)



การหาขอบเขตของโรคและการประเมินผู้ป่วย

ผู้ป่วยทุกรายควรพิจารณาทำ lumbar puncture หากไม่มีข้อห้าม^{2,3} ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการตรวจตาเพื่อหา รอยโรค^{2,3} เนื่องจากสามารถพบ occult systemic disease ได้ตั้งแต่ร้อยละ 3.9-12.5^{4,5} ในผู้ป่วยที่คิดว่าเป็น isolated PCNSL จึงควรทำการตรวจหารอยโรคนอก CNS โดยส่งตรวจ whole body PET/CT หรือ CT chest/ abdomen/pelvis และส่งตรวจ bone marrow study รวมถึง testicular ultrasound ในผู้ป่วยที่ตรวจร่างกายพบหรือสงสัย testicular mass^{2,3}

การประเมินผู้ป่วยอาศัย performance status อายุ และ co-morbidity ของผู้ป่วยเป็นสำคัญ ควรใช้ performance status ที่ดีที่สุดภายหลังเริ่มการรักษาด้วย steroid เป็นส่วนประกอบในการตัดสินใจวางแผนการรักษา โดยการให้ induction therapy ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 แนวทางตามแผนภูมิที่ 3

การรักษา

ในระยะแรก ผู้ป่วย PCNSL ส่วนใหญ่จะได้รับการรักษาด้วย whole brain radiation (WBRT) เพียงอย่างเดียว ซึ่งได้ median overall survival (OS) 12-18 เดือน⁶ ในขณะที่การให้ cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisolone (CHOP) ร่วมกับ WBRT ไม่ได้เพิ่ม OS⁷ ต่อมาจึงพบว่า high-dose methotrexate เป็นยาเคมีบำบัดชนิดเดียวที่ช่วยเพิ่ม survival เมื่อนำมาใช้ร่วมกับ WBRT โดยสามารถเพิ่ม OS เป็น 30-60 เดือน ดังนั้นการรักษาผู้ป่วย PCNSL ในระยะต่อมา จึงเป็นการรักษาด้วย combination therapy ระหว่าง high-dose methotrexate-based regimen ร่วมกับ WBRT⁸⁻¹⁰

ในรายงานการศึกษาที่ผ่านมา มีการใช้ high-dose methotrexate ในขนาดที่แตกต่างกันตั้งแต่ 1 g/m² จนถึง 8 g/m² เนื่องจากลักษณะของผู้ป่วยและ treatment protocol ในแต่ละการศึกษาที่แตกต่างกัน จึงไม่สามารถเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพของยาในขนาดต่างกันได้โดยตรง อย่างไรก็ตาม พบว่าผลการรักษาในภาพรวมของผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาด 1 g/m² ไม่แตกต่างจากขนาด 8 g/m² ^{8,11} รายงานส่วนใหญ่ให้ในขนาด 3-3.5 g/m² ในเวลา 2-3 hour infusion^{9,10} เนื่องจากขนาด ยาตั้งแต่ 3 g/m² ขึ้นไป สามารถผ่าน blood brain barrier ได้แน่นอน และมีระดับยาใน CSF ในระดับที่ใช้ฆ่าเซลล์มะเร็งได้¹²⁻¹⁴ จึงไม่มีความจำเป็นต้องให้ intrathecal chemotherapy ร่วมด้วยกรณีพบหลักฐานของ leptomeningeal involvement ใน CSF¹⁴ อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยไม่สามารถรับ high-dose methotrexate ได้ และมีความจำเป็นต้องให้ การรักษาผู้ป่วยโดยใช้ WBRT เพียงอย่างเดียว ควรพิจารณาให้ intrathecal chemotherapy ร่วมด้วยหากตรวจพบ leptomeningeal involvement ควรพิจารณา focal spinal irradiation หากพบความผิดปกติใน spinal MRI และควรให้ globe irradiation กรณีพบรอยโรค lymphoma ในลูกตา การใช้ high-dose methotrexate มีข้อควรระวังในผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ผู้ป่วยทุกรายควรมีค่า creatinine clearance อย่างน้อย 50 ml/min^{15,16}

การเลือกใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ high-dose methotrexate ใน induction therapy ควรเป็นยาที่สามารถผ่าน blood brain barrier ได้ดี และหรือมีประสิทธิภาพในการรักษา systemic lymphoma โดยมี toxic profile แตกต่างจาก methotrexate High-dose cytarabine เป็นยาเคมีบำบัดที่มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial¹⁷ เปรียบเทียบ การใช้ high-dose cytarabine ร่วมกับ high-dose methotrexate และ high-dose methotrexate อย่างเดียวพบว่า สามารถเพิ่มอัตรา complete remission จากร้อยละ 18 เป็น 46 (p=0.006) และมี failure-free survival ที่ 3 ปี เพิ่มขึ้น จากร้อยละ 21 เป็น 38 (p=0.01) แต่มี toxicity สูงกว่า และยังไม่สามารถเพิ่ม OS ได้¹⁷ ในส่วนของ vincristine แม้จะไม่ สามารถผ่าน blood brain barrier ปกติได้ แต่อาจเข้าถึงตำแหน่งของ bulky disease ซึ่งมีการฉีกขาดของ blood brain barrier จากเซลล์มะเร็งได้ และเนื่องจากออกฤทธิ์ต่อ lymphoma cell ได้ดี และมี toxicity profile แตกต่างจากยาชนิดอื่น จึงเป็นยาเคมีบำบัดอีกชนิดหนึ่งที่น่าจะพิจารณาเลือกใช้^{10,14} สำหรับ rituximab เนื่องจากเป็นยาที่สามารถเพิ่ม OS ในการ

รักษา DLBCL ซึ่งเป็นชนิดพยาธิวิทยาที่พบส่วนใหญ่ของ PCNSL ประกอบกับมี toxicity ไม่มาก จึงมีหลายการศึกษานำมาใช้ในการรักษาร่วมกับ high-dose methotrexate แม้ว่ายาจะสามารถผ่าน blood brain barrier ได้น้อยมาก เพียงร้อยละ 0.1-4.4²⁰ เมื่อใช้ยาในขนาด 375-800 mg/m² มีรายงานการศึกษาที่ใช้ rituximab เป็นยาชนิดเดียวในการรักษาผู้ป่วย relapse/refractory PCNSL 12 ราย พบว่ามี overall response ถึงร้อยละ 36¹⁸ และมีการศึกษาแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบสูตรการรักษา high-dose methotrexate ร่วมกับ cytarabine (group A), high-dose methotrexate ร่วมกับ cytarabine และ rituximab (group B) และ high-dose methotrexate ร่วมกับ cytarabine, thiotepa และ rituximab (MATRix) (group C) พบว่าการใช้ rituximab ช่วยให้ overall response ระหว่าง group A และ group B เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 53 เป็น 74 (p = 0.01) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ progression-free survival (PFS)(group A ร้อยละ 36, group B ร้อยละ 46, hazard ratio 0.52, p = 0.051) และ OS ที่ 2 ปี (group A ร้อยละ 42, group B ร้อยละ 56, hazard ratio 0.63, p = 0.095)¹⁹ อย่างไรก็ตามการศึกษาแบบ randomized controlled trial ระยะที่ 3 กลับไม่พบความแตกต่างทั้ง overall response, PFS และ OS จากการเพิ่ม rituximab ในสูตรการรักษาที่ประกอบด้วย high-dose methotrexate, carmustine, teniposide และ prednisolone²¹ ดังนั้นผลของการใช้ rituximab ใน induction therapy จึงยังมีข้อขัดแย้ง และต้องการการศึกษาเพิ่มเติม การศึกษาที่ผ่านมาได้มีการใช้ ifosfamide ร่วมกับ high-dose methotrexate ใน randomized controlled trial เพื่อเปรียบเทียบการใช้และไม่ใช้ WBRT (ไม่ได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ ifosfamide โดยตรง) พบว่าในกลุ่มที่ให้การรักษาด้วย high-dose methotrexate ร่วมกับ ifosfamide ได้ median OS 37.1 เดือน²² นอกจากนี้ยังมีการใช้ oral alkylating agent ซึ่งผ่าน blood brain barrier ได้ดี และมี toxicity profile ที่เหมาะสม ได้แก่ procarbazine^{14, 23-25} และ temozolomide²⁶ ในสูตรการรักษา สูตรการให้ induction therapy ด้วย high-dose methotrexate-based regimen ที่แนะนำแสดงดังตารางที่ 1

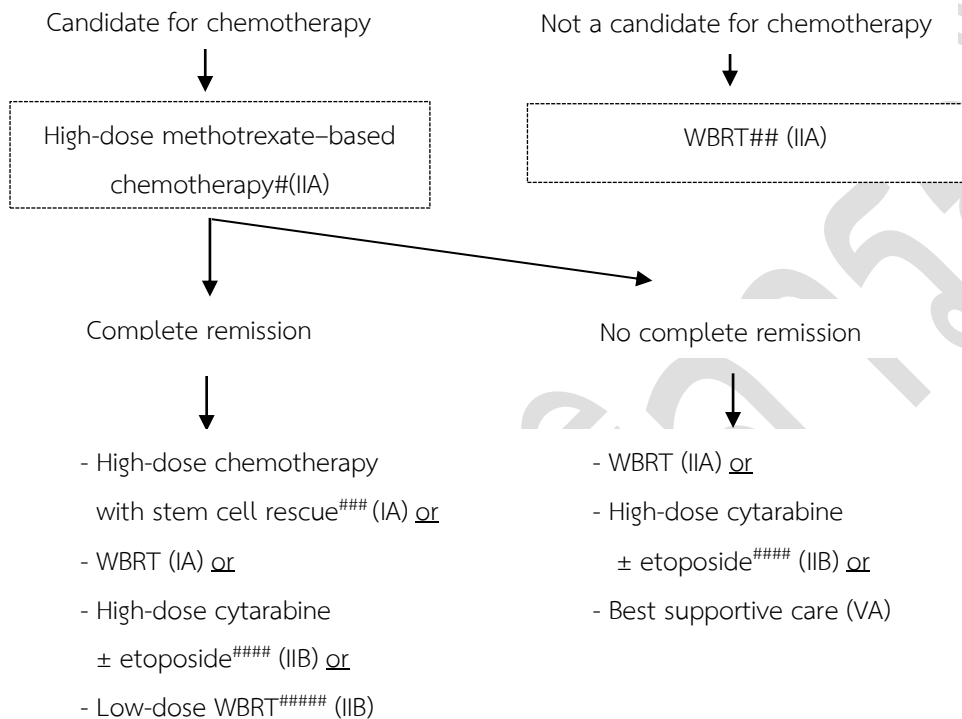
ตารางที่ 1 High-dose methotrexate-based regimen ที่แนะนำเป็น induction therapy

regimen
methotrexate (3.5 g/m ²) every 2-3 weeks x 4 cycles ⁹
methotrexate (3.5 g/m ²) (day 1) + cytarabine (2 g/m ²) twice a day (day 2 – day 3) every 3 weeks x 4 cycles ¹⁷
methotrexate (4 g/m ²) (day 1) + ifosfamide (1.5 g/m ²) (day 3 – day 5) every 2 weeks x 6 cycles ²²

การเกิด delayed neurotoxicity จากผลของ consolidation therapy ด้วย WBRT เป็นปัญหาที่พบบ่อยถึงร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี²⁷ หลายการศึกษาจึงใช้ high-dose methotrexate เพียงอย่างเดียวโดยพยายามหลีกเลี่ยง WBRT โดยพบว่าสามารถลด delayed neurotoxicity อย่างมีนัยสำคัญ แต่ผู้ป่วยกลับมี disease relapse มากขึ้น มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบการใช้ high-dose methotrexate-based regimen ร่วมกับ WBRT และ high-dose methotrexate-based regimen เพียงอย่างเดียว จาก intention to treat analysis พบว่า WBRT ช่วยเพิ่ม PFS แต่ OS ไม่แตกต่างกัน²² แสดงให้เห็นว่า WBRT มีบทบาทสำคัญในการควบคุมโรค แต่ไม่ได้ช่วยเพิ่ม OS และมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ neurotoxicity ดังนั้นหลายการศึกษาจึงมักเลือก consolidation therapy วิธีอื่น โดยพยายามหลีกเลี่ยง WBRT มีการศึกษาที่ใช้ low-dose WBRT ร่วมกับ cytarabine เป็น consolidation therapy ภายหลังได้ complete response จาก high-dose methotrexate-based regimen โดยใช้ขนาดรังสีรวมไม่เกิน 23.4 Gy จากเดิมที่ใช้ 45 Gy ไม่พบว่ามี การลดลงของ neurocognitive function อย่างไรก็ดี ยังจำเป็นต้องใช้เวลาติดตามผู้ป่วยนานกว่านี้^{24, 25}

ปัจจุบันมีหลายการศึกษารายงานประสิทธิภาพของการให้ consolidation treatment ด้วย high-dose therapy ร่วมกับ autologous stem cell transplantation โดยเฉพาะการใช้ thiotepa-based conditioning regimen เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้ WBRT ข้อมูลล่าสุดจาก randomized controlled trial ระยะที่ 2 เปรียบเทียบ consolidation therapy ด้วย WBRT (36 Gy + 9 Gy boost) และ high-dose therapy (carmustine + thiotepa) ร่วมกับ autologous stem cell transplantation พบว่ามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน โดยมี PFS ที่ 2 ปี ของ WBRT และ high-dose therapy ร้อยละ 80 และ 69 ตามลำดับ โดยพบ cognitive function ที่ลดลงบางการทดสอบในกลุ่ม WBRT²⁸

แผนภูมิที่ 3 แนวทางการรักษา PCNSL รายใหม่



#high-dose methotrexate-based regimen อาจพิจารณาให้ intrathecal chemotherapy ร่วมด้วยกรณีพบหลักฐานของ leptomeningeal involvement ใน CSF โดยเฉพาะเมื่อให้ MTX ในขนาดน้อยกว่า 3 g/m² (VB) หรืออาจพิจารณาให้ focal spinal irradiation กรณีพบความผิดปกติใน spinal MRI (VB) และพิจารณา globe irradiation หรือ intraocular chemotherapy กรณีพบรอยโรค lymphoma ในลูกตาซึ่งไม่ตอบสนองต่อ systemic chemotherapy (VB)

##WBRT ขนาดรังสี 24-36 Gy ตามด้วยการฉายเฉพาะตำแหน่งของก้อนให้ได้ขนาดรังสีรวม 45 Gy ควรพิจารณาให้ intrathecal chemotherapy กรณีที่พบหลักฐานของ leptomeningeal involvement ใน CSF³ (VA) ควรพิจารณา focal spinal irradiation หากพบความผิดปกติใน spinal MRI³ (VA) และควรให้ globe irradiation กรณีพบรอยโรค lymphoma ในลูกตา³ (VA)

พิจารณาในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี และมีร่างกายแข็งแรง เพื่อลดโอกาสการเกิด cognitive impairment จาก WBRT ในระยะยาว และควรใช้ thiotepa*-based conditioning therapy

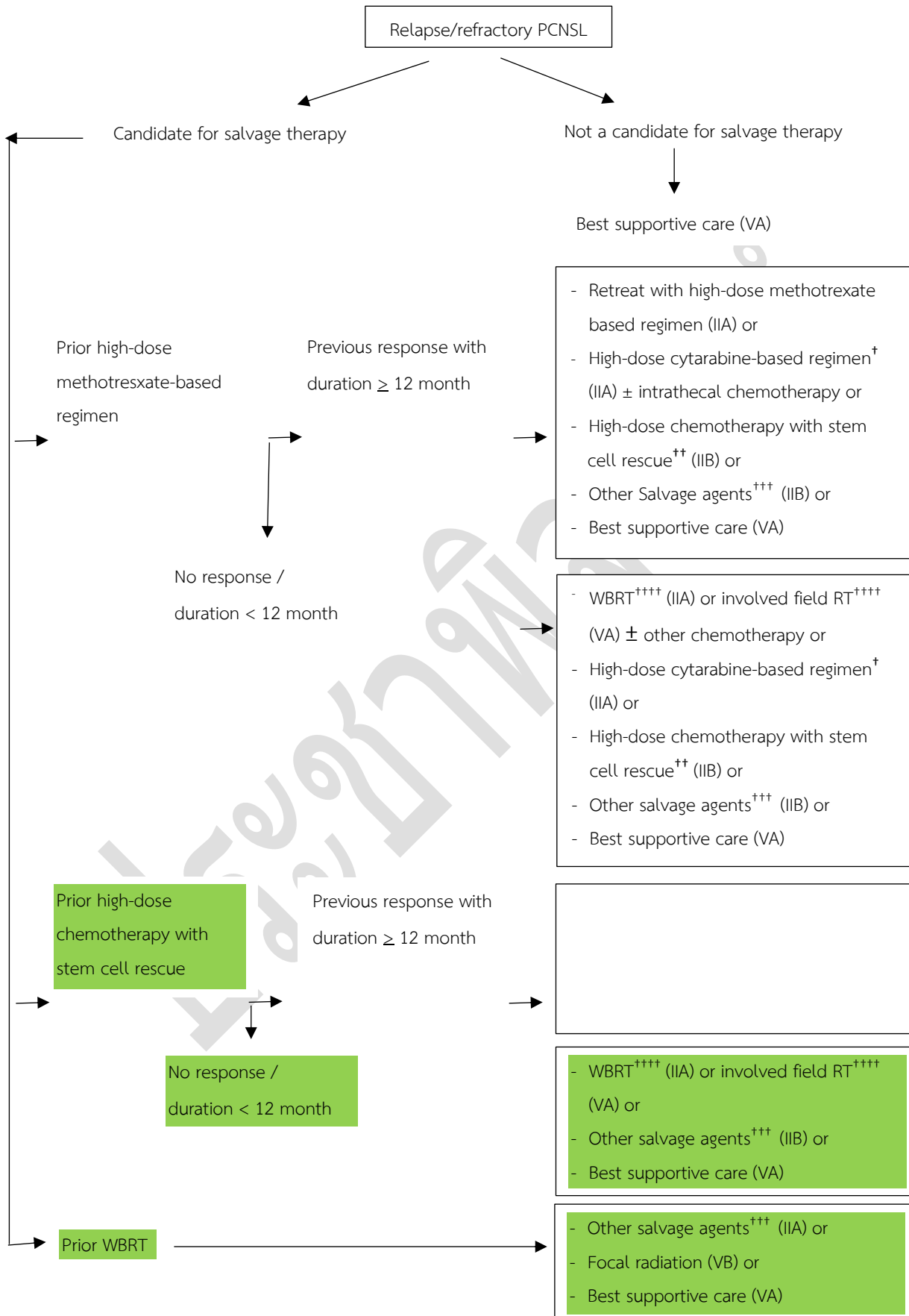
####high-dose cytarabine^{24, 25} ± etoposide²⁶ กรณีไม่เคยได้ high-dose cytarabine หรือ etoposide จาก induction therapy

#####low-dose WBRT^{24, 25} จำกัดขนาดรังสีรวมไม่เกิน 23.4 Gy แบ่งเป็น 1.8 Gy ในแต่ละ fraction

การรักษากรณีกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา

การรักษา relapse/refractory PCNSL ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะบอกว่า salvage therapy วิธีใดที่ได้ผลดีที่สุด การเลือกสูตรการรักษาขึ้นอยู่กับประวัติการตอบสนองต่อ high-dose methotrexate ก่อนหน้านั้นเป็นสำคัญ มีการศึกษาที่ใช้ high-dose methotrexate ซ้ำอีกครั้งในผู้ป่วย relapsed PCNSL 22 รายที่เคยตอบสนองต่อ high-dose methotrexate^{29, 30} พบว่าได้ overall response ถึง ร้อยละ 91 ในจำนวนนี้ได้ complete remission ถึง ร้อยละ 73 median survival 61.9 เดือน ภายหลัง relapse ครั้งแรก²⁹ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการใช้ high-dose cytarabine-based regimen³¹⁻³³ เป็น salvage treatment ในผู้ป่วย relapse/refractory PCNSL 22 ราย พบว่าได้ overall response ร้อยละ 59³¹ สำหรับการให้ high-dose therapy ร่วมกับ stem cell rescue โดยเฉพาะการใช้ thiotepa-based conditioning regimen^{33, 34} มีการศึกษาในผู้ป่วย relapse หรือ refractory PCNSL 43 ราย โดยใช้ high-dose cytarabine และ etoposide เป็น salvage chemotherapy และให้ high-dose therapy ด้วย thiotepa-busulfan-cyclophosphamide ร่วมกับ stem cell rescue ในกลุ่มผู้ป่วย 27 ราย ที่ได้รับ high-dose therapy ร่วมกับ stem cell rescue (15 ราย ตอบสนองต่อ salvage chemotherapy อีก 12 ราย ไม่ตอบสนอง แต่ยังคงได้รับ high-dose therapy ร่วมกับ stem cell rescue) พบว่าได้ PFS ร้อยละ 58 และ OS ร้อยละ 69 ที่ 2 ปี³³ นอกจากนี้ ยังมี salvage agent อื่นหลายชนิดที่มีการนำมาใช้ ทั้งนี้ temozolomide เป็น salvage treatment ที่ได้ผลดีโดยมีผลข้างเคียงน้อย สามารถใช้เป็น monotherapy ได้ (overall response ร้อยละ 31)³⁵ เช่นเดียวกับ ibrutinib (overall response ร้อยละ 77)³⁶ หรือ lenalidomide (overall response ร้อยละ 64)³⁷

แผนภูมิที่ 4 แนวทางการรักษา PCNSL ที่กลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา



†high-dose cytarabine-based regimen เช่น ESHAP: etoposide-methylprednisolone-high-dose cytarabine-cisplatin³¹; DHAP: dexamethasone-high-dose cytarabine-cisplatin³²; EA: etoposide-cytarabine³³

††ในกรณีผู้ป่วยได้ complete response จากการรักษาด้วย salvage chemotherapy และควรใช้ thiotepa*-based conditioning therapy

†††temozolomide*³⁵, ibrutinib*³⁶, lenalidomide*³⁷

††††กรณีไม่เคยใช้ radiation therapy มาก่อน^{38, 39}

หลักสำคัญในการบริหาร high-dose methotrexate

- ผู้ป่วยทุกรายควรมีค่า creatinine clearance อย่างน้อย 50 ml/min ขึ้นไปก่อนให้ยา
- ให้ยาในขนาด 3-3.5 g/m² หยดเข้าเส้นในเวลา 3 ชั่วโมง
- ให้ hydration ให้เพียงพอ
- ให้ leucovorin ภายหลังจากให้ methotrexate 24 ชั่วโมง เพื่อลด methotrexate toxicity (hematologic / gastrointestinal toxicity)
- ควรมีการตรวจวัด methotrexate level ทุกวัน อย่างน้อย 72 ชั่วโมงภายหลังการให้ methotrexate เพื่อป้องกัน methotrexate toxicity ในสถาบันที่ทำการตรวจวัดได้

High-dose methotrexate protocol

- NSS 150 cc / hr เริ่มก่อน methotrexate 6 hrs
- NSS 100 cc / hr หลังให้ methotrexate และหยุดทั้งหมด methotrexate 48 hrs
- Ondansetron 8 mg IV push 30 min ก่อนให้ methotrexate
- Dexamethasone 8 mg IV push 30 min ก่อนให้ methotrexate
- Methotrexate 3.5 g/m² in 5%DW 500 cc IV drip in 3 hrs on D1 at 9.00 am
- Leucovorin 15 mg PO every 6 hrs X 8-12 doses (เริ่มหลังหมด methotrexate 24 hrs)
start D2 at 12.00 am to D5 at 6.00 am
- Ondansetron 8 mg IV every 8 hrs

เอกสารอ้างอิง

1. Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, et al. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016;42(3):279-90.
2. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5034-43.
3. Central nervous system cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2021. (Accessed April 25, 2022, at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.)
4. Ferreri AJ, Reni M, Zoldan MC, Terreni MR, Villa E. Importance of complete staging in non-Hodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. *Cancer* 1996;77:827-33.

5. O'Neill BP, Dinapoli RP, Kurtin PJ, Habermann TM. 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* 1995;25:67-71.
6. Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al. 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* 1992;23:9-17.
7. Mead GM, Bleeher NM, Gregor A, et al. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 2000;89:1359-70.
8. DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, Kher U. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1992;10:635-43.
9. Glass J, Gruber ML, Cher L, Hochberg FH. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg* 1994;81:188-95.
10. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000;18:3144-50.
11. Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 2003;21:1044-9.
12. Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, et al. Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas. *J Neurosurg* 1999;91:221-30.
13. Vassal G, Valteau D, Bonnay M, Patte C, Aubier F, Lemerle J. Cerebrospinal fluid and plasma methotrexate levels following high-dose regimen given as a 3-hour intravenous infusion in children with nonHodgkin's lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1990;7:71-7.
14. Ferreri AJ, Reni M, Dell'Oro S, et al. Combined treatment with high-dose methotrexate, vincristine and procarbazine, without intrathecal chemotherapy, followed by consolidation radiotherapy for primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Oncology* 2001;60:134-40.
15. Abrey LE. Controversies in primary CNS lymphoma. *Expert Rev Neurother* 2005;5:459-64.
16. Shah GD, DeAngelis LM. Treatment of primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:611-27.
17. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009;374:1512-20.
18. Batchelor TT, Grossman SA, Mikkelsen T, Ye X, Desideri S, Lesser GJ. Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 2011;76:929-30.
19. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the

- first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2016;3(5):e217-27.
20. Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J, et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. *Blood* 2003;101(2):466-8.
 21. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2019;20(2):216-228.
 22. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1036-47.
 23. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood* 2015;125:1403-10
 24. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2013;31:3971-9.
 25. Shah GD, Yahalom J, Correa DD, et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4730-5.
 26. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 2013;31(25):3061-8.
 27. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:859-63.
 28. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(11):e510-23.
 29. Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res* 2004;10(17):5643-6.
 30. Pentsova E, DeAngelis LM, Omuro A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2014;117(1):161-5.
 31. del Rio MS, Choquet S, Hoang-Xuan K, et al. Platine and cytarabine-based salvage treatment for primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2011;105(2):409-14.
 32. McLaughlin P, Velasquez WS, Redman JR, et al. Chemotherapy with dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin for parenchymal brain lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1408-12.

33. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, et al. 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;26(15):2512-8.
34. Kasenda B, Ihorst G, Schroers R, et al. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL study group. *Leukemia* 2017;31(12):2623-2629.
35. Reni M, Zaja F, Mason W, et al. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *Br J Cancer* 2007;96(6):864-7.
36. Grommes C, Pastore A, Palaskas N, et al. Ibrutinib unmasks critical role of bruton tyrosine kinase in primary CNS lymphoma. *Cancer Discov* 2017;7(9):1018-1029.
37. Rubenstein JL, Geng H, Fraser EJ, et al. Phase 1 investigation of lenalidomide/rituximab plus outcomes of lenalidomide maintenance in relapsed CNS lymphoma. *Blood Adv* 2018;2(13):1595-1607.
38. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, Hochberg FH, Batchelor TT, Loeffler JS. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1507-13.
39. Hottinger AF, DeAngelis LM, Yahalom J, Abrey LE. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. *Neurology* 2007;69(11):1178-82.