

H. Helbig¹ · Th. Cerny² · M. D. de Smet³

¹Klinik für Augenkrankheiten, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz

²Fachbereich Onkologie, Department Innere Medizin, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz

³Augenklinik, Akademisches Medizinisches Zentrum (AMC), Universität Amsterdam, Niederlande

Intravitreale Chemotherapie bei okulozerebralem Lymphom

Zusammenfassung

Das okulozerebrale Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) wird heute meist primär mit systemischer Chemotherapie behandelt. Nach initial guter Tumor-Regression sind Rezidive aber häufig. Zur Behandlung von Rezidiven kann eine Strahlentherapie eingesetzt werden. Nach primär gutem Ansprechen ist aber auch nach Radiatio häufig erneutes Tumorwachstum zu beobachten. Wegen radiogener Komplikationen an Zerebrum und Auge kann die Radiatio nur einmalig eingesetzt werden. Bei okulärem Rezidiv eines okulozerebralen NHL kann eine intravitreale Chemotherapie (Methotrexat 0,4 mg und Dexamethason 0,4 mg, einmal wöchentlich für 4 Wochen, danach einmal monatlich als Erhaltungstherapie) durchgeführt werden. Innerhalb weniger Wochen kann nach dieser Therapie ein Einschmelzen der Tumormassen mit evtl. erheblicher Visusbesserung erreicht werden. Bis fast 2 Jahre nach Beginn der intravitrealen Injektionen wurde Rezidivfreiheit beschrieben. Die intravitreale Chemotherapie stellt eine wirksame Behandlungsstrategie für okuläre Rezidive des okulozerebralen NHL nach Chemotherapie und Radiatio dar.

Schlüsselwörter

Okulozerebrales Non-Hodgkin-Lymphom · Intravitreale Chemotherapie · Methotrexat · Dexamethason

Am Auge unterscheiden wir zwei verschiedene Formen von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Okuläre Manifestationen eines generalisierten Lymphoms finden sich meistens in der Orbita, aber auch intraokular in der Aderhaut. Häufiger finden wir intraokulär das okulozerebrale NHL, welches primär Gehirn, Meningen, Rückenmark und Netzhaut befällt (primäres ZNS-NHL). Selbst in späten Stadien manifestiert es sich nur selten an anderen Organen. Symptome dieser Erkrankung am Auge sind ein langsam progredienter, schmerzloser Visusverlust mit zelligen Glaskörpertrübungen und Netzhautinfiltraten. Die Diagnose dieser Malignome ist schwierig zu stellen, weil das klinische Bild ausgesprochen variabel ist. Selbst die Histologie bietet keine Sicherheit und falsch negative histologische Ergebnisse an Vitrektomie-Präparaten sind in rund 30% zu erwarten [21, 29]. Diagnostische Hilfe bieten der Nachweis von „Gene-Rearrangements“ mittels PCR [32] und das Verhältnis der Konzentration von Interleukin-10 zu Interleukin-6 [30].

Behandlung des okulozerebralen NHL

Die primäre Behandlung des okulozerebralen NHL besteht heute meistens aus einer systemischen Chemotherapie [7, 21]. Nach Chemotherapie findet sich in den meisten Fällen eine Remission. Die Überlebensrate liegt inzwischen im Median bei 5 Jahren, die Zeit bis zur erneuten Progression aber nur bei 16 Monaten [24].

Das okulozerebrale NHL ist zwar primär sehr strahlensensibel, nach alleiniger Strahlentherapie lag die 5-Jahres-Überlebensrate durch praktisch obligate

Rezidive nur bei 3% [1]. Darüber hinaus ist nach Bestrahlung des Schädels mit der Entwicklung von neurologischen radiogenen Störungen zu rechnen, besonders in Kombination mit Chemotherapie und bei älteren Patienten. Bis zu 50% dieser Patienten entwickeln eine schwere Demenz [7]. Die Radiotherapie des Auges ist kompliziert durch das Risiko einer Strahlenretinopathie oder Optikopathie. Vorderabschnittskomplikationen der Bestrahlung wie Katarakt und oberklärlische Keratitis lassen sich durch geeignete Wahl des Bestrahlungsfeldes reduzieren. Wegen der radiotoxischen Nebenwirkungen wurden Zytostatikaprotokolle ohne Radiatio entwickelt [7]. Eine primäre Strahlentherapie zusätzlich zur Chemotherapie verbessert die Überlebensraten nicht, möglicherweise weil die Radiatio die Wirksamkeit der Chemotherapie verringert [2]. Die Radiatio bleibt heute meistens Rezidiven vorbehalten. Eine Wiederholung der Strahlentherapie ist wegen der radiogenen Komplikationen im Allgemeinen nicht möglich.

Zirka 10% der Fälle mit okulozerebralem NHL sind primär therapierefraktär und 30–60% entwickeln sekundär Rezidive [20]. Für diese Patienten sind nach Chemotherapie und Radiatio die konventionellen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft. Die optimale Therapie für diese Situation ist unklar [20]. In Einzelfällen fand sich ein gutes Ansprechen auf chimäre Anti-CD20-An-

© Springer-Verlag 2003

Priv.-Doz. Dr. H. Helbig
Klinik für Augenkrankheiten,
Kantonsspital St. Gallen, CH-9007 St. Gallen
E-Mail: horst.helbig@kssg.ch

H. Helbig · Th. Cerny · M. D. de Smet

Intravitreal chemotherapy for intraocular lymphoma

Abstract

Primary CNS and intraocular non-Hodgkin's lymphoma is currently mostly treated with systemic chemotherapy. After initially successful tumor regression, recurrence is common and usually treated with radiotherapy. However, after good primary therapeutic response, new tumor growth is frequently observed. Because of actinic complications, radiotherapy can be applied only once. For an intraocular recurrence of primary CNS and intraocular lymphoma, intravitreal chemotherapy (0.4 mg methotrexate and 0.4 mg dexamethasone weekly for 4 weeks and once a month thereafter) can be performed. A few weeks after initiation, regression of intraocular tumors and eventually improvement of vision can be achieved. Eyes remained free of recurrence up to 2 years after initiation of intravitreal injections. Intravitreal chemotherapy is an effective treatment for ocular recurrence of primary CNS and intraocular lymphoma after systemic chemotherapy and radiotherapy.

Keywords

Intraocular non-hodgkin's lymphoma · Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) · Intravitreal chemotherapy · Methotrexate · Dexamethasone

Das therapeutische Prinzip

tikörper (Rituximab) [23]. Eine andere Möglichkeit stellt die intensive kombinierte Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation dar. Die Hälfte der Fälle mit primär therapierefraktärem oder rezidivierendem Verlauf nach Standard Methotrexat-basierender Chemotherapie erreichte nach intensiver Chemotherapie eine rezidivfreie Überleben über 3 Jahre [27]. Die bei dieser Behandlung eingesetzten Substanzen haben jedoch eine beachtliche Toxizität und das Ansprechen von Manifestationen am Auge ist oft unbefriedigend. Für zerebrale Rezidive stellt die intrathekale Applikation von Chemotherapeutika eine etablierte Methode dar. Bei Rezidiven am Auge ist die intravitreale Chemotherapie zum Erhalt des Sehens eine wirksame Behandlungsstrategie.

Intravitreale Pharmakotherapie

Die Pharmakotherapie des Augeninneren, insbesondere des Glaskörperraumes wird bei systemischer Medikamentengabe durch die fehlende Vaskularisierung und die Blut-Augen-Schranke erschwert. Normalerweise penetrieren Methotrexat und viele andere Medikamente schlecht in Auge und Gehirn. Bei intraokularem NHL liessen sich nach intravenöser Gabe von Methotrexat therapeutische Konzentrationen sowohl im Liquor als auch im Kammerwasser nachweisen. Intraokular waren die Konzentrationen höher und länger nachweisbar, wahrscheinlich weil die Blut-Augen-Schranke beim intraokularen NHL nicht intakt war [5]. Auch bei ZNS-NHL ist ein spontaner oder induzierter Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke für die Wirksamkeit von systemischem Methotrexat förderlich [8]. Obwohl an entzündeten Augen Störungen der Blut-Augen-Schranke das Eindringen von Medikamenten in das Auge erleichtert, müssen dennoch sehr hohe Konzentrationen systemisch appliziert werden, um intraokulare Wirkspiegel zu erreichen. Dabei müssen systemische Nebenwirkungen und Toxizitäten in Kauf genommen werden, obwohl nur ein winziger Anteil des Wirkstoffes das Auge erreicht. Die direkte intraokulare Gabe von Medikamenten umgeht dieses Problem. Es können hohe Konzentrationen des Wirkstoffes am Ort der gewünschten Wirkung erreicht werden, systemische Ne-

benwirkungen können vermieden werden [19].

In den letzten Jahren hat sich die intravitreale Medikamentengabe in der Ophthalmologie für verschiedene Krankheitsbilder etabliert. Bei der Behandlung der postoperativen Endophthalmitis ist sie Therapie erster Wahl geworden [9]. Für die CMV-Retinitis bei immunsupprimierten Patienten stellt die intravitreale Injektion eine Behandlungsmöglichkeit dar, die die toxischen systemischen Effekte der Virostatika vermeidet [3]. Intraokulares Daunorubicin wurde zur Behandlung der proliferativen Vitreoretinopathie eingesetzt [33]. Steroide wurden zur Behandlung von Entzündungen, Makulaödem und PVR intravitreal appliziert [11, 14, 26, 34]. Zur lokalen Behandlung der okulären Toxoplasmose wurde intravitreales Clindamycin angewandt [16]. Die Entwicklung von implantierbaren „Slow-release“-Medikamententrägern erlaubt die langfristige Aufrechterhaltung von wirksamen Spiegeln ohne zusätzlichen intraokularen Eingriff [18].

Intravitreale Chemotherapie beim okulozerebralen NHL

Die lokale Gabe von Zytostatika ist in der Onkologie an anderen Organen weit verbreitet. Bei leptomeningealem oder zerebralem Befall können Chemotherapeutika intrathekal gegeben werden. Bei Pleura- oder Peritonealkarzinomatose wird ebenfalls palliativ mit Eingabe von Medikamenten in die entsprechende Körperhöhle therapiert [15]. In der Onkologie des Auges wurde beim Retinoblastom bei Versagen anderer Therapieansätze eine Regression der Tumore nach intravitrealer Injektion von Zytostatika erreicht [25].

Beim intraokularen NHL wurden bis jetzt weltweit ca. 20 Fälle mit intravitrealer Chemotherapie publiziert. In allen Fällen wurde eine Regression der Tumoren beobachtet. Es bestehen begrenzte Erfahrungen mit intravitrealer Gabe von Methotrexat [4, 6, 10], Thiotepa [6] und Dexamethason [4]. Als subkonjunktivale Injektion wurden Methotrexat und Cytarabin eingesetzt [22].

Methotrexat bildet die wesentliche Basis der meisten Therapieschemata beim okulozerebralen NHL. Steroide sind zytotoxisch für Lymphomzellen in allen Zellzyklen [13]. Darüber hinaus reduzieren sie die intraokulare Entzündungsre-

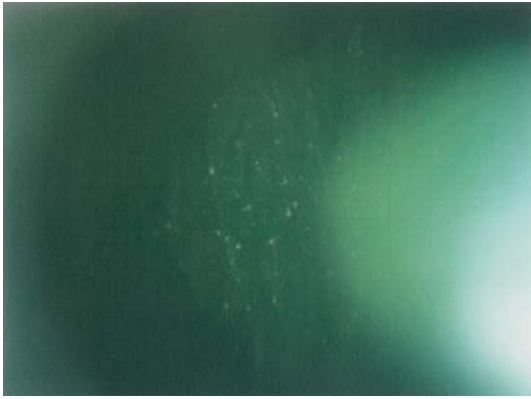


Abb. 1 ◀ Spaltlampenfotografie. Zelliges Glaskörperinfiltrat beim okulozerebralen NHL in hoher Vergrößerung. Als verdächtig (wenn auch nicht spezifisch) für ein Lymphom gelten große, in Schichten und Strängen entlang des Glaskörpergerüsts angeordnete Zellkonglomerate

aktion und Gewebedestruktion, hervorgerufen durch nekrotisches Zellmaterial nach Chemotherapie. Daher wurde basierend auf bisherigen Erfahrungen [4] im hier beschriebenen Fall eine Kombination aus Methotrexat und Dexamethason gewählt.

Die Dosierung der Medikamente basierte auf Erfahrungen mit intrathekalen Gaben. Bei einem Glaskörpervolumen von 4 ml eines emmetropen Auges wird durch die Injektion von 0,4 mg Methotrexat oder Dexamethason eine Anfangskonzentration von 100 µg/ml erreicht. Die minimal wirksame therapeutische Konzentration von Methotrexat liegt bei 1 µM bei einer 50% Wachstumshemmung *in vitro* mit 0,32 µM [28]. Tierexperimentell konnte am Kaninchen gezeigt werden, dass nach Injektion von 0,4 mg Methotrexat in den Glaskörper therapeutische Konzentrationen 2–3 Tage nachweisbar waren. Elektrophysiologie und Histologie zeigten keine Hinweise für Toxizität dieser Konzentrationen [28]. Am Patienten waren wirksame Konzentrationen von Methotrexat im Glaskörper 5 Tage nach intravitrealer Injektion nachweisbar [6]. Dosierungen von Dexamethason intravitreal über 0,5 mg waren toxisch, besonders für die Müller-Zellen der Retina. Die Halbwertszeit von Dexamethason nach intravitrealer Injektion betrug 3,5 h [17].

Indikation und klinischer Verlauf unter intravitrealer Chemotherapie werden im Folgenden anhand einer Fallbeschreibung dargestellt.

Fallbeschreibung

Eine 63-jährige Patientin zeigte im Juni 2000 Symptome einer progredienten Halbseitenparese. Im NMR fand sich

eine Läsion im Corpus callosum, welche neurochirurgisch biopsiert wurde. Der histologische Befund ergab eine entzündliche lymphozytäre Infiltration. Nach systemischer Kortisontherapie besserten sich Klinik und NMR-Befund zunächst. Im Okt 2000 klagte die Patientin über zunehmende bewegliche Trübungen vor beiden Augen. Der Visus betrug 0,6 OD und 1,0 OS. Bei normalen vorderen Augenabschnitten fand sich rechts mehr als links eine zellige Glaskörperinfiltration (Abb. 1). Der Netzhautbefund war normal (Abb. 2a, 3a). Nach erneuter Verschlechterung der neurologischen Symptomatik zeigte ein erneutes NMR

zu diesem Zeitpunkt neue multiple intrakranielle Herde. Die Biopsie einer frontalen Läsion ergab jetzt den Befund eines NHL der B-Zell-Reihe vom blastären Typ (zentroblastischer Subtyp nach Kiel-Klassifikation, diffuse large B-cell lymphoma nach REAL). Eine systemische Chemotherapie mit Methotrexat, Vincristin, Procarbacin in Kombination mit Rituximab (Anti-CD-20) wurde eingeleitet. Glaskörperinfiltration und neurologische Symptomatik sowie NMR-Befunde zeigten eine wesentliche Besserung.

Im Mai 2001 bemerkte die Patientin eine subakute Visusminderung OS auf FZ. Es fand sich eine Schwellung der Papille und eine Infiltration der peripapillären Netzhaut (Abb. 2b). Gleichzeitig trat ein Rezidivherd im Kleinhirn mit Hirndruckzeichen auf. Eine Radiotherapie von hinterem Augenabschnitt bds. und Schädel mit 44 Gy wurde durchgeführt, welche rasch zu einer Besserung von Klinik und morphologischem Befund an Auge (Visusanstieg auf 0,6, Abb. 2c,d) und Zerebrum führte.

Im Oktober 2001 erlitt die Patientin eine Visusminderung OD auf FZ. Die Funduskopie zeigte subretinale weißliche Infiltrate unter der peripheren Makula (Abb. 3b). Eine intravitreale Chemotherapie mit 0,4 mg Methotrexat und

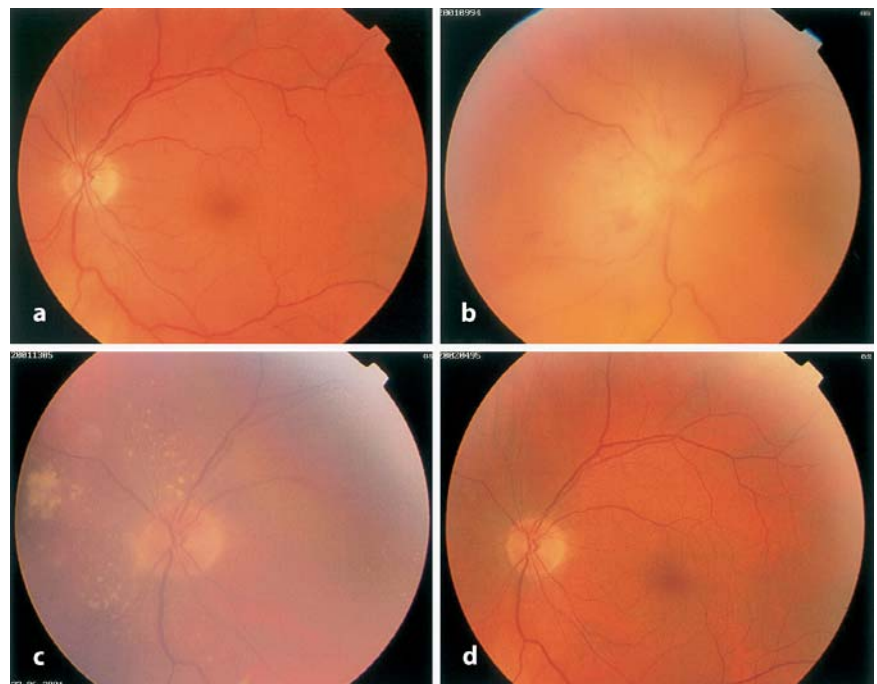


Abb. 2 ▲ Farbfotos mit dem Verlauf des linken Auges. a Nach systemischer Chemotherapie 11/2000, Visus 1,0, b Lymphominfiltrate peripapillär 5/2001, Visus FZ, c 6 Wochen nach Radiatio 6/2001, Visus 0,2, d 9 Monate nach Radiatio 2/2002, Visus 0,6

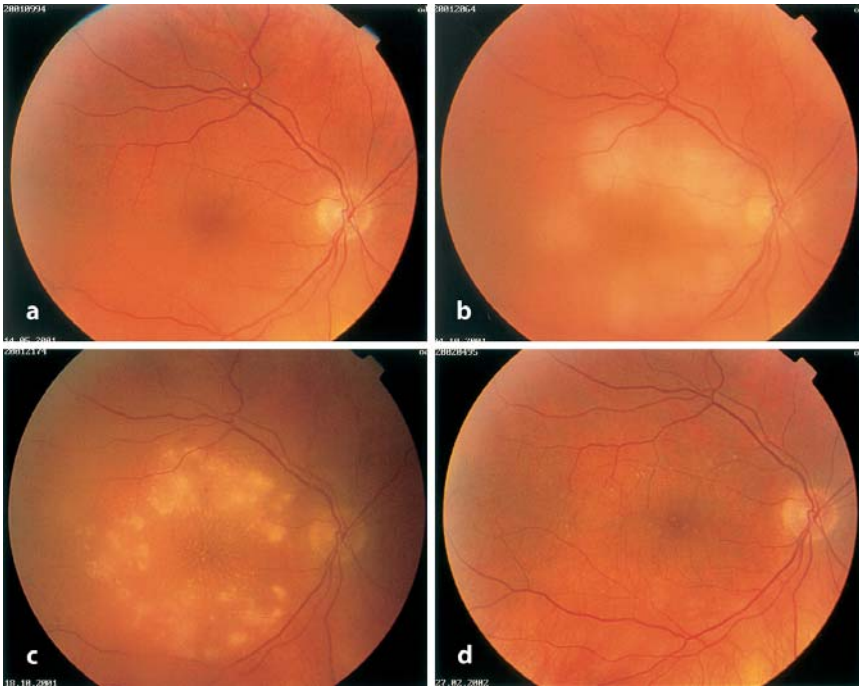


Abb. 3 ▲ Farbfotos mit dem Verlauf des rechten Auges. a Nach systemischer Chemotherapie und Radiatio 5/2001, Visus 1,0, b Subretinale Lymphominfiltrate unter der Makula 10/2001, Visus FZ, c 10 Tage nach Beginn der intravitrealen Chemotherapie 10/2001, Visus 0,2, d 5 Monate nach Beginn der intravitrealen Chemotherapie 2/2002, Visus 0,8p

0,4 mg Dexamthason (in je 0,1 ml Volumen mit Vorderkammerpunktion zur Druckentlastung) wurde begonnen. Die ersten 4 Injektionen erfolgten in wöchentlichem Abstand, danach in monatlichen Intervallen. In den ersten Wochen zeigte sich eine Keratitis superficialis punctata, welche sich spontan besserte. Bereits nach wenigen Tagen veränderte sich die Morphologie, aus den flauschigen subretinalen Infiltraten entwickelten sich schollig weiße Plaques, die vermutlich nekrotisches Tumormaterial repräsentierten. Dieses Material resorbierte sich langsam und der Visus stieg auf knapp 0,8 an (Abb. 3c,d). Im Juni 2002 ist die Patientin neurologisch und visuell fast beschwerdefrei.

Diskussion

Die hier beschriebene Falldarstellung zeigt exemplarisch häufige Probleme bei der Diagnose und Therapie des okulozerebralen NHL auf. Die richtige Diagnose wurde erst bei der zweiten Histologie gestellt. Auf die Behandlung zunächst mit systemischer Chemotherapie und beim ersten Rezidiv mit Strahlentherapie sprachen die Tumore zwar gut an, es kam aber zu erneutem Tumor-

wachstum am Auge. Für diese Konstellation bietet sich die intravitreale Chemotherapie an, die innerhalb kurzer Zeit zur Tumorregression führt.

Potenzielle Komplikationen der intravitrealen Chemotherapie umfassen die Risiken eines intraokularen Eingriffes. Auch minimale Eingriffe können zu einer bakteriellen Endophthalmitis führen [12]. Glaskörperblutungen, meist geringer Ausprägung wurden gelegentlich beschrieben, traten aber im vorliegenden Fall nicht auf. Die Entwicklung einer Katarakt nach Radiatio und intraokularer Gabe hoher Steroiddosen wäre nicht überraschend, war aber im Beobachtungszeitraum nicht zu finden. Schwerwiegende Komplikationen intravitrealer Injektionen traten weder im vorliegenden Fall auf, noch sind sie in der Literatur für das okulozerebrale NHL beschrieben. Die hier und in der Literatur [10] beobachtete oberflächliche Keratopathie trat initial bei höheren Injektionsfrequenzen auf und besserte sich spontan.

Das gute Ansprechen auf initial wöchentliche Injektionen im hier beschriebenen und in publizierten Fällen [4] zeigt, dass diese Frequenz ausreichend ist und dass 2-mal wöchentliche Injek-

tionen [6, 10] nicht unbedingt erforderlich sind. Dies stimmt mit pharmakokinetischen Daten am Patienten überein [6]. Ob und wie lange eine intravitreale Erhaltungstherapie notwendig ist, ist unklar. Nach frühzeitigem Abbruch der intravitrealen Behandlung wurden Rezidive beschrieben, die gut auf Reinstitution der intravitrealen Methotrexat-Therapie reagierten [4]. Nach monatlicher Injektion von Methotrexat über ein Jahr fanden sich bei 4 Patienten keine Rezidive im Beobachtungszeitraum bis 7 Monate über die Injektionen hinaus [10]. Bei einem anderen Fall reichten Injektionen über 5 Monate aus und der Patient blieb weitere 18 Monate rezidivfrei [6]. Manche Patienten verstarben vorzeitig an zerebralen Rezidiven [4]. Die intravitreale Chemotherapie kann nur die lokale okuläre Manifestation des Tumors kontrollieren. Subklinische Mikrofoci an anderen Orten im Zerebrum werden dadurch nicht mitbehandelt. Mit jedem Rezidiv verringern sich die therapeutischen Optionen und die Nebenwirkungen der Behandlung nehmen zu. Neue Behandlungsansätze wie die im beschriebenen Fall eingesetzten chimmären Anti-CD-20-Antikörper [23, 31] stimmen optimistisch, dass das therapeutische Arsenal langfristig erweitert werden wird. Inwieweit diese neuen Behandlungsformen die Standardtherapien verändern werden, bleibt abzuwarten.

Fazit

Das hier vorgestellte Therapieschema mit intravitrealer Gabe von Methotrexat und Dexamethason erwies sich als sehr wirksam und gut verträglich. Es bietet in Fällen mit rezidivierenden intraokularen NHL nach systemischer Chemotherapie und Radiotherapie eine Option zum Erhalt oder sogar zur erheblichen Besserung der Sehfähigkeit.

Literatur

1. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J (1998) Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 16:859–63
2. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM (2000) Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 18:3144–50
3. Cochereau-Massin I, Lehoang P, Lautier-Frau M et al. (1991) Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 98:1348–55
4. de Smet MD (2001) Management of non Hodgkin's intraocular lymphoma with intravitreal methotrexate. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 91–5
5. de Smet MD, Stark-Vancs V, Kohler DR, Smith J, Wittes R, Nussenblatt RB (1996) Intraocular levels of methotrexate after intravenous administration. *Am J Ophthalmol* 121:442–4
6. de Smet MD, Vancs VS, Kohler D, Solomon D, Chan CC (1999) Intravitreal chemotherapy for the treatment of recurrent intraocular lymphoma. *Br J Ophthalmol* 83:448–51
7. DeAngelis LM (1999) Primary CNS lymphoma: treatment with combined chemotherapy and radiotherapy. *J Neurooncol* 43:249–57
8. DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, Kher U (1992) Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 10:635–43
9. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group (1995) Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. *Arch Ophthalmol* 113:1479–96
10. Fishburne BC, Wilson DJ, Rosenbaum JT, Neuwelt EA (1997) Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. *Arch Ophthalmol* 115:1152–6
11. Hainsworth DP, Pearson PA, Conklin JD, Ashton P (1996) Sustained release intravitreal dexamethasone. *J Ocul Pharmacol Ther* 12:57–63
12. Helbig H, Noske W, Kleineidam M, Kellner U, Foerster MH (1995) Bacterial endophthalmitis after anterior chamber paracentesis. *Br J Ophthalmol* 79:866
13. Homo-Delarche F (1984) Glucocorticoid receptors and steroid sensitivity in normal and neoplastic human lymphoid tissues: a review. *Cancer Res* 44:431–7
14. Jonas JB, Sofker A (2001) Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 132:425–7
15. Keizer HJ, Pinedo HM (1985) Cancer chemotherapy: alternative routes of drug administration. A review. *Cancer Drug Deliv* 2:147–69
16. Kishore K, Conway MD, Peyman GA (2001) Intravitreal clindamycin and dexamethasone for toxoplasmic retinochoroiditis. *Ophthalmic Surg Lasers* 32:183–92
17. Kwak HW, D'Amico DJ (1992) Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol* 110:259–66
18. Martin DF, Parks DJ, Mellow SD et al. (1994) Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. A randomized controlled clinical trial. *Arch Ophthalmol* 112:1531–9
19. Peyman GA, Schulman JA (1989) Intravitreal drug therapy. *Jpn J Ophthalmol* 33:392–404
20. Reni M, Ferreri AJ (2001) Therapeutic management of refractory or relapsed primary central nervous system lymphomas. *Ann Hematol* 80 [Suppl 3]:B113–7
21. Rohrbach JM, Zierhut M (2001) Intraokuläres (okulozerebrales) Non-Hodgkin-Lymphom. *Ophthalmologie* 98:495–505
22. Rootman J, Gudauskas G (1985) Treatment of ocular leukemia with local chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 69:119–22
23. Ruhstaller TW, Amsler U, Cerny T (2000) Rituximab: active treatment of central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma? *Ann Oncol* 11:374–5
24. Sandor V, Stark-Vancs V, Pearson D, Nussenblatt R, Whitcup SM, Brouwers P, Patronas N, Heiss J, Jaffe E, deSmet M, Kohler D, Simon R, Wittes R (1998) Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 16:3000–6
25. Seregard S, Kock E, af Trampe E (1995) Intravitreal chemotherapy for recurrent retinoblastoma in an only eye. *Br J Ophthalmol* 79:194–5
26. Shah GK, Stein JD, Sharma S et al. (2000) Visual outcomes following the use of intravitreal steroids in the treatment of postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 107:486–9
27. 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
28. Velez G, Yuan P, Sung C et al. (2001) Pharmacokinetics and toxicity of intravitreal chemotherapy for primary intraocular lymphoma. *Arch Ophthalmol* 119:1518–24
29. Whitcup SM, de Smet MD, Rubin BI et al. (1993) Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis. *Ophthalmology* 100:1399–406
30. Whitcup SM, Stark-Vancs V, Wittes RE, Solomon D, Podgor MJ, Nussenblatt RB, Chan CC (1997) Association of interleukin 10 in the vitreous and cerebrospinal fluid and primary central nervous system lymphoma. *Arch Ophthalmol* 115:1157–60
31. White CA, Weaver RL, Grillo-Lopez AJ (2001) Antibody-targeted immunotherapy for treatment of malignancy. *Annu Rev Med* 52:125–45
32. White VA, Gascoyne RD, Paton KE (1999) Use of the polymerase chain reaction to detect B- and T-cell gene rearrangements in vitreous specimens from patients with intraocular lymphoma. *Arch Ophthalmol* 117:761–5
33. Wiedemann P, Hilgers RD, Bauer P, Heimann K (1998) Adjunctive daunorubicin in the treatment of proliferative vitreoretinopathy: results of a multicenter clinical trial. Daunomycin Study Group. *Am J Ophthalmol* 126:550–9
34. Young S, Larkin G, Branley M, Lightman S (2001) Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 29:2–6