

## 眼付属器原発 MALT リンパ腫

谷本一樹, 金子明博, 鈴木茂伸, 関口直宏,  
丸山大, 金成元, 渡辺隆, 小林幸夫,  
加賀美芳和, 前島亜希子, 松野吉宏, 飛内賢正

臨床血液 第49巻第1号 別刷

(2008年1月)

## 眼付属器原発 MALT リンパ腫

谷本一樹<sup>1</sup>, 金子明博<sup>2</sup>, 鈴木茂伸<sup>2</sup>, 関口直宏<sup>1</sup>,  
丸山大<sup>1</sup>, 金成元<sup>1</sup>, 渡辺隆<sup>1</sup>, 小林幸夫<sup>1</sup>,  
加賀美芳和<sup>3</sup>, 前島亜希子<sup>4</sup>, 松野吉宏<sup>4</sup>, 飛内賢正<sup>1</sup>

Key words : Ocular adnexal MALT lymphoma, MALT lymphoma, Observation, Heterogeneity

### 1. はじめに

粘膜関連リンパ組織に発生する節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫) は, 1983 年に Isaacson らにより提唱された疾患群で, その後に提唱された REAL 分類および WHO 分類で, 独立した疾患群として分類された<sup>1~3)</sup>。MALT リンパ腫は, 緩徐な臨床経過を示す低悪性度 B 細胞リンパ腫で, 患者の多くが限局性の病変を示すという特徴がある<sup>4,5)</sup>。眼付属器に発生する悪性リンパ腫は稀であり, 節外性リンパ腫の約 8% を占めるといわれており<sup>6)</sup>, その多くは MALT リンパ腫である<sup>7~12)</sup>。また, 眼付属器に発生するリンパ腫の中で, REAL 分類または WHO 分類で MALT リンパ腫と診断された患者は, 他の病理組織型の患者に比べて良好な予後を示すことが知られている<sup>9~12)</sup>。

眼付属器に発生する悪性リンパ腫は, 大半が眼球結膜, 眼瞼結膜, 涙腺, 眼窩から発生するもので, これらのいずれか, あるいは複数の部位にリンパ腫病変が認められる。病変の広がりについて, Knowles らは 108 例中 90 例 (83%), White らは 80 例中 49 例 (61%) が限局性であったと報告しており, 限局性の広がりを出す患者が多いといえる<sup>7,8)</sup>。臨床症状としては, 病変部の腫脹や眼球突出が主訴になることが多く, その他, 眼瞼に腫瘍がある場合などには眼瞼下垂や複視の症状が見られる<sup>7)</sup>。涙腺や眼瞼の病変は腫瘍として認識されることが多いが, 眼球結膜の病変は多くの場合サーモンピンクの腫瘤性病変を結膜上に確認できる。治療は, 多くの患者が限局性の病変を呈することや病理組織学的に MALT リンパ腫が

多いことより, 放射線療法が広く行われており, その局所制御効果は 80~100% と良好である<sup>13~18)</sup>。また発生部位による治療法, 予後に関して詳細な検討の報告は乏しい。

これまでの諸家の報告により, 眼付属器 MALT リンパ腫の臨床像はある程度推測することができる。限局性で緩徐な臨床経過をたどり, 放射線療法が有効であると思われる。しかし, 発症頻度の低い疾患であることや, 今までの報告の多くが MALT リンパ腫全体の中での部分的な解析, もしくは眼付属器悪性リンパ腫症例全体の中での部分的な解析のみであり, 少数患者での検討が大部分であり, 本疾患に限っての検討は十分でない。

今回我々は, 単一施設で診療対象となった眼付属器原発 MALT リンパ腫のみの臨床的および基礎的な検討を行った。本総説では, 自験例の検討結果を中心に, 諸家の報告と比較検討しながら本疾患の特徴を述べる。

### 2. 臨床像

眼付属器原発 MALT リンパ腫は, 低悪性度 B 細胞リンパ腫の中の 1 つの独立した疾患単位と認識され, 一般的に限局性で緩徐な臨床経過をたどるとされている。しかし, 今までの諸家の検討の多くは, 眼付属器リンパ腫の中で種々の組織型を一緒に検討しているため, 眼付属器原発 MALT リンパ腫のみの検討が少なく, その臨床的特徴は十分に検討されていない。

国立がんセンター中央病院単施設での検討結果を示す<sup>19)</sup>。1970 年から 2003 年までに, 当院で診療された 114 名の患者を後方視的に検討した。男性 71 名 (62%), 女性 43 名 (38%) で, 年齢中央値 57.5 歳 (15~90)。107 名 (94%) が I/II 期の限局期で, 7 名 (6%) が進展期であり, 17 名 (15%) が両側性であった。100 名 (88%) が International Prognostic Index (IPI) で低リスクに属した。

<sup>1</sup> 国立がんセンター中央病院 血液内科

<sup>2</sup> 国立がんセンター中央病院 眼科

<sup>3</sup> 国立がんセンター中央病院 放射線治療部

<sup>4</sup> 国立がんセンター中央病院 臨床検査部

診断後の経過を示す。観察中央値 5.7 年 (0.6 年から 34 年) で全生存期間の中央値は、18.4 年であり、5 年、10 年、15 年での推定全生存割合は、各々 96%、92%、71%であった (Fig. 1)。画像上もしくは診察上で明らかに腫瘍の増大が見られたもの、または他部位への進展を認めたものを増悪と定義すると、無増悪生存期間の中央値は 11 年であり、5 年、10 年、15 年での推定無増悪生存割合は、各々 77%、57%、39%であった (Fig. 1)。

初期治療は、局所放射線照射単独が 58 名 (51%)、化学療法単独が 15 名 (13%)、化学療法と放射線療法の併用が 5 名 (4%)、無治療経過観察が 36 名 (32%)、であった。これら治療群間の全生存割合および無増悪生存割合の比較を示す (Table 1)。これら治療群間で全生存割合に有意差を認めなかった。一方、無増悪生存割合に

ついては、放射線治療群で良好な傾向を認めた。

全生存割合および無増悪生存割合に影響する臨床的予後因子を検討した。全生存割合については、年齢 (60 歳以上か未満か) が有意であったが、病変部位の違いも含めて他に有意な予後因子は認められなかった。無増悪生存割合では有意な因子は認められなかった。本検討では、初期治療に無治療経過観察を行った患者も含めて検討しているので、無治療経過観察群の予後因子解析への影響の可能性を考慮し、即時治療を行った患者に限定して同様の検討を行ったが、有意な予後因子は認められなかった。

観察期間内で 114 名中 13 名 (11%) が死亡した。死因は、3 名が原病の進展であり、他は原病に直接関連しないものであった。具体的には、2 名が膵臓がん、2 名

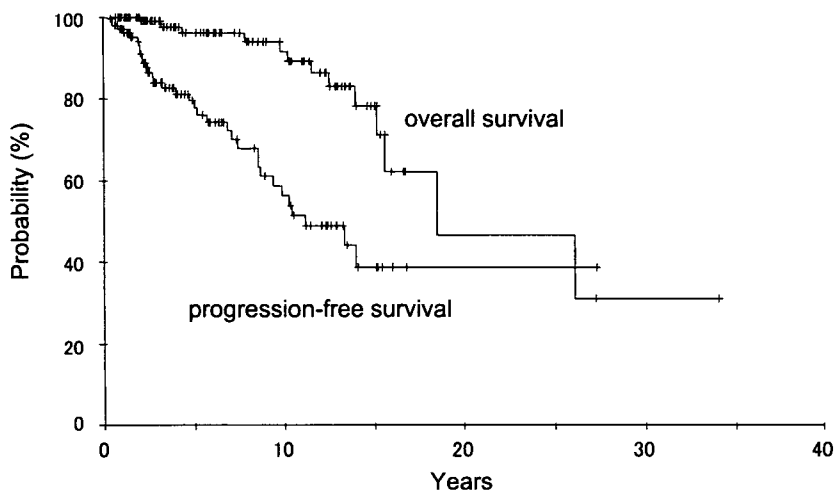


Fig. 1 Overall survival and progression-free survival in all patients with primary ocular adnexal MALT lymphoma. Adapted from Tanimoto et al. with modifications<sup>19)</sup>.

Table 1 Univariate analysis of initial management affecting overall survival and progression free survival. Adapted from Tanimoto et al. with modifications<sup>19)</sup>.

therapy	probability (%)			
	10-year overall survival	p-value	10-year progression free survival	p-value
<b>Initial management</b>				
radiation	92.3	0.284	72.2	0.053
chemotherapy	77.1		41.6	
chemotherapy with radiation	100.0		50.0	
observation	93.5		46.1	
radiation containing	93.3	0.091	70.7	0.016
no radiation containing	89.6		45.1	

が肺がん、その他、食道がん、脳梗塞、心不全、腎不全、肺炎、詳細不明が1名ずつであった。また、経過中失明などの重篤な合併症を併発した患者はいなかった。

我々の検討では、多くの患者の病変は限局性であり、IPIも低リスクの患者が大部分であった。この結果は、諸家の報告と同様である<sup>8-12, 19, 20</sup>。

我々の検討では、多くの患者が緩徐な臨床経過を示し、長期生存が望める結果であった。この結果は諸家の報告とほぼ同様であった<sup>8-18</sup>。注目すべきは、無治療で長期観察を行った患者のうち、半数弱の患者が増悪したことである。これは、本疾患は緩徐な経過をたどるものの、ゆっくりと増悪することを示しており、一般的な低悪性度リンパ腫の特徴を示していると考えられる。また長期観察により、全生存割合と無増悪生存割合に一定の乖離が認められた。これは、増悪しても、その後の治療によって病勢のコントロールが比較的容易であり、また、有病であっても死亡には至らない患者が多いことを反映していると考えられる。

我々の検討では、初期治療として放射線療法が選択された患者が最も多かったが、約半数の患者で他の治療法が選択された。治療法別の比較では、全生存割合では治療群間の差は認められなかった。一方、無増悪生存割合は、放射線療法群で良好な傾向が認められた。一般的に限局期低悪性度リンパ腫の初期治療は局所放射線療法が標準的なため、これまでの諸家の報告では、放射線療法のみでの検討がほとんどであり、他の治療法との比較検討はほとんど行われていない<sup>13-18</sup>。初期治療の選択には、患者の病状、年齢、年代、担当医の考え方など各種の要因が影響した可能性が示唆されるが、全生存割合において治療法による差を認めなかったことは興味深い。初期治療としては放射線療法が標準的であるが、十分なエビデンスではないものの、病状、患者の希望などを踏まえて無治療経過観察も治療選択肢となりうることを示唆される<sup>19, 22</sup>。

予後因子は今回の検討では見いだせなかった。諸家の報告でも、予後因子は十分に検討されておらず、眼付属器リンパ腫患者に限定した予後因子は十分に解明されていない。

### 3. 無治療経過観察

無治療経過観察は、一般的に進行期の低悪性度B細胞リンパ腫、特に濾胞性リンパ腫において許容されている治療選択の一つである<sup>23, 24</sup>。一方、最近スタンフォード大学より、限局期濾胞性リンパ腫患者においても無治療経過観察が治療選択の一つになりうることを報告された<sup>25</sup>。眼付属器MALTリンパ腫の放射線治療には白内障、dry eyeなどの合併症があり、濾胞性リンパ腫より

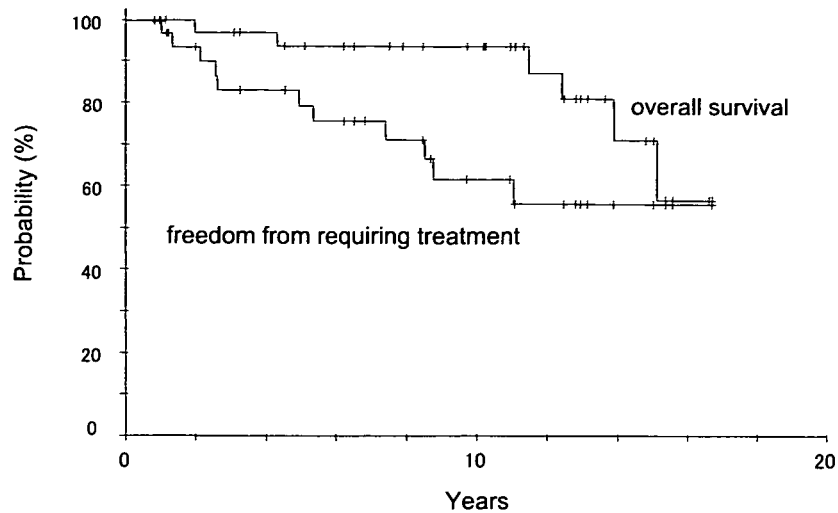
緩徐な経過を示す疾患であることを考慮すると、無治療経過観察が治療選択肢の一つになる可能性があると考えた。

我々が行った無治療経過観察36名の検討結果を示す<sup>22</sup>。対象患者は、1973年より2003年までに当院で診断後、3ヶ月以上無治療で経過観察された36名で、これらの患者を後方視的に解析した。年齢中央値63歳(22~84)で全患者がI期(片側31名、両側5名)であった。治療決定の時点で複視や眼球運動異常などの眼症状を有する患者はいなかった。初期治療として無治療経過観察を選択した理由は、患者自身の選択によるものが7名(19%)、医療者側の判断によるものが28名(78%)、1名(3%)が高齢のためであった。特に医療者側の判断の根拠になったものは、症状を有していなかったこと、摘出術で十分もしくは大部分の腫瘍が摘出されていたこと、判断時にはMALTリンパ腫の概念がなく、その当時は良性の可能性も考慮に入れたこと等であった。観察期間中央値7.1年で17名(47%)が増悪を示したが、増悪した6名を含め25名(69%)が最終観察時点で無治療経過観察を継続中であった。増悪した17名のうち、増悪後に抗腫瘍療法が実施された11名(31%)の診断から抗腫瘍療法開始までの期間の中央値は4.8年であった。6名(17%)が死亡したが、原病による死亡は2名(6%)のみで、内1名で組織学的進展を確認した。臨床的増悪を17名(47%)に認めたが組織学的進展は1名(3%)のみであった。5年、10年、15年の推定全生存割合は94%、94%、71%であった(Fig. 2)。また5年、10年、15年の無治療経過観察可能割合は、80%、63%、57%であった(Fig. 2)。また、無増悪生存割合、無治療経過観察可能割合ともに、年齢、病変部位、切除度などの臨床因子による有意差を認めなかった。また、全生存割合でも同様の結果であった。

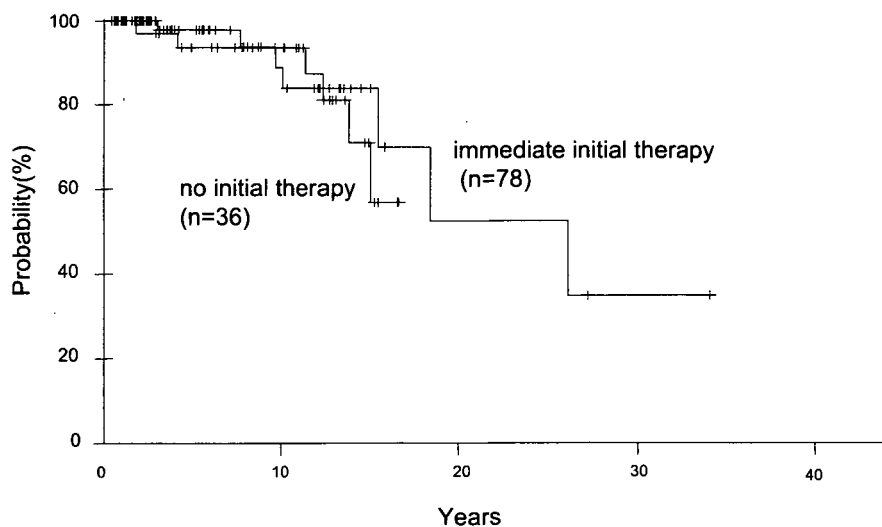
今回の検討結果から、限局期の眼付属器MALTリンパ腫の一部の患者においては、無治療経過観察も治療選択の一つとなりうると思われる。われわれの検討では、無治療経過観察を行った患者の約70%が無治療での長期経過観察が可能であった。また、診断後即時放射線療法を行った諸家の報告と比較してみても、無治療経過観察を受けた患者の全生存割合は劣っていなかった<sup>13-18</sup>。

更に、自施設での114名の検討において、無治療経過観察群と即時治療群との比較を行った<sup>19</sup>。全生存割合では両群間に有意差を認めなかった( $p=0.499$ )(Fig. 3)。無増悪生存割合では、即時治療群で長い傾向を認めたが、有意差は認めなかった( $p=0.073$ )。

今回の検討では、生存期間、無増悪生存期間ともに、年齢、病変部位、切除度などの臨床因子による有意差を認めなかった。切除度において、完全切除群と部分切除



**Fig. 2** Overall survival and freedom from requiring treatment in patients who were managed with no initial therapy. Adapted from Tanimoto et al. with modifications<sup>22)</sup>.



**Fig. 3** Overall survival according to their initial treatment: immediate initial therapy cohort versus no initial therapy cohort. Adapted from Tanimoto et al. with modifications<sup>19)</sup>.

群で生存期間、無治療経過観察可能期間ともに有意差を認めなかったことは興味深い。

我々の検討のほかに無治療経過観察が行われた報告は、結膜に発生した MALT リンパ腫の少数患者での検討のみである<sup>26)</sup>。今回の検討結果は、無治療経過観察が一部の患者において許容しうる治療選択肢の一つであることを示唆する。ただし、今回の検討はあくまでも後方視的な検討であり、無治療経過観察が即時治療に比べて不利益のない選択かどうかは、今後の前方向視的検討により明らかにする必要がある。

#### 4. 染色体異常および病理組織像

MALT リンパ腫では、 $t(11;18)$  や  $t(1;14)$ 、トリソミー 3, 7, 12, 18 などの染色体異常が報告されている<sup>27-31)</sup>。また IgH 遺伝子と MALT1 遺伝子の融合を生じる  $t(14;18)(q32;q21)$  が報告され、最近  $t(3;14)(p14;q32)$  が同様に MALT リンパ腫で認められることが報告された<sup>32, 33)</sup>。興味深いことに Streubel らの報告では、これらの染色体転座は、発生臓器ごとに頻度が異なっていた<sup>34)</sup>。 $t(11;18)$  は肺、胃に多く見られ、肺では 15 例中 8 例 (53%)、胃

では71例中17例(24%)に認めた。t(14;18)は眼付属器、皮膚、唾液腺に多く見られ、各々37例中9例(24%)、51例中7例(14%)、42例中5例(12%)に認めた。t(1;14)は252例中4例に認め、腸に2例、肺、唾液腺に1例ずつ認めた。一方MALTリンパ腫の病理形態所見の特徴は多彩な腫瘍細胞から構成されることである<sup>2,3)</sup>。具体的には、中心細胞様細胞(centrocyte like cell)、単球様細胞(monocytoid cell)、小型リンパ球、少数の免疫芽球や中心芽球様細胞(centroblast like cell)が混在しており、種々の程度に形質細胞分化を認めるのが一般的である。それら多様な細胞成分の出現程度は個々の患者で一様とはいえない。これらは、MALTリンパ腫が細胞遺伝学および病理形態学的に多様な集団である可能性を示唆しており、眼付属器原発MALTリンパ腫も同様に多様な集団の可能性があると我々は考えた。

眼付属器原発MALTリンパ腫34名を対象とした我々の検討結果を示す<sup>35)</sup>。染色体異常は、間期核 fluorescence in situ hybridization (FISH)法により検討した。FISH法で染色体転座および染色体数の異常を検出するとともに、病理形態に基づく分類を試みた。さらに、これらの結果と臨床所見との関連を検討した。

染色体異常は、転座はt(14;18)陽性患者の1名(3%)のみで、染色体数の異常として、トリソミー3を21名(62%)に、トリソミー18を16名(47%)に認めた(Table 2)。また病理形態に関して、出現細胞及び出現の程度は患者ごとに多様であった。MALTリンパ腫でよく見られる形態のうち、形質細胞分化を認めたものは34名

**Table 2** Result of interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis.  
Adapted from Tanimoto et al. with modifications<sup>35)</sup>.

	No. of patients (%)
t(11;18)	0 (0%)
t(14;18)	1 (3%)
trisomy 3*	21 (62%)
trisomy 7	2 (6%)
trisomy 12	0 (0%)
trisomy 18**	16 (47%)
trisomy 3 and trisomy 18	8 (24%)
MALT 1 gene amplification	1 (3%)
normal	6 (18%)

\* There were eleven patients with trisomy 3 alone, eight with trisomy 3 and trisomy 18, one with t(14;18)(q32;q21), and one with MALT 1 gene amplification.

\*\* There were eight patients with trisomy 18 alone and eight with trisomy 18 and trisomy 3.

中29名(85%)、単球様細胞(monocytoid cell)を認めたものは28名(82%)、lymphoepithelial lesion (LEL)を認めたものは評価可能13名中9名(69%)であった。また病変部位による一定の特徴を認めた。例えば、結膜病変では結節像が少なく(逆に言えば他部位では大半に結節像を認める)、多核細胞の出現を全ての患者に認めた。また、涙腺病変では全てに結節像を認め、大型リンパ球が多く見られ、反応性のT細胞も多く見られるといった特徴があった。

臨床像、形態像と染色体異常との関連では、トリソミー18を認めた患者に一定の特徴を認めた。その病理形態の特徴として、LELを認め、びまん性病変が多く、臨床的特徴として、結膜病変に多い傾向があり、女性及び50歳未満の若年者での比率が高い傾向を認めた。5名が再燃したが、すべてトリソミー18を認めた患者であった。

我々の検討では、転座陽性はt(14;18)の1名のみであった。Streubelらは、眼付属器MALTリンパ腫37名中9名(24%)にt(14;18)(q32;q21)を認め、1名にt(11;18)(q21;q21)を認めたと報告しており、我々の検討の結果とは異なっている<sup>34)</sup>。我々はその理由として、地域差や人種差の存在を推測している。地域差に関しては、我々は濾胞性リンパ腫に関して既に報告しており、t(14;18)が欧米患者に多く検出されるのに対して、わが国の患者の検討では、その相対頻度が低かった<sup>36)</sup>。対照的に、染色体数の異常は、他の報告と比較して高頻度に認められ、約半数の患者にトリソミー3もしくは18を認めた<sup>30,31,34)</sup>。我々はこの理由を染色体数の異常の検出方法に起因するものと考えている。他の報告の多くは従来の染色体分染法の検討結果であり、我々の検討はFISH法による検討結果である。FISH法は、従来の染色体分染法に比べて異常の検出感度が高いと考えられる。また、眼付属器MALTリンパ腫は大部分が低悪性度で腫瘍細胞の増殖速度の遅い疾患であることも、間期核FISH法が染色体異常を検出するのにより適切な方法である一因である。ただし、今回の我々の検討はまだ少数患者での検討結果であり、より多くの患者での検討が必要である。

病理形態像の検討では、出現細胞の程度は多様であり、病変部位による形態的差異を認めた。大型細胞、多核細胞及びLELの出現程度や、結節像の程度は、病変部位により異なっていた。異なる部位に発生したMALTリンパ腫が異なる形態を示すことは、自然なことと思われるが、発生機序の違いを反映している可能性もあり興味深い。

トリソミー18を認めた患者には臨床的かつ形態的に一定の特徴を認めた。これらの事実は、トリソミー18を認めるものは、眼付属器原発MALTリンパ腫のなかで、一つの特徴ある疾患群である可能性を示している。我々

は、胃 MALT リンパ腫における t(11;18) 転座陽性者との類似性を推測している。t(11;18) 転座陽性例は、臨床所見や予後、形態的特徴において、胃の MALT リンパ腫の中で特異な一群を構成していると考えられているためである<sup>37, 38)</sup>。

我々は、細胞遺伝学および病理形態学には眼付属器原発 MALT リンパ腫は多様な集団であるが、トリソミー 18 を認めるものは特徴ある一群である可能性を考えている。ただしトリソミー 18 を認める眼付属器 MALT リンパ腫に認められた特徴ある所見の生物学的意義は不明である。現在これらの解明のために、遺伝子発現やゲノム解析などの更なる解析を進めている<sup>39)</sup>。

## 5. クラミジアとの関連

最近になり、眼付属器 MALT リンパ腫にクラミジア (*Chlamydia psittaci*) 感染が関与しており、さらに抗菌剤投与による治療効果が報告された<sup>40, 41)</sup>。その後、他地域の多くの研究者による追試がなされたが、概してクラミジアとの関連を認めない報告が多い<sup>42~50)</sup>。この原因としては、施設間の検出方法の差による感度の違いや、クラミジア感染の地域差によるものが一因ではないかと考察されているが、詳細は不明である<sup>51)</sup>。本邦での検討の報告も見られるが、クラミジアとの関連は確認されなかった<sup>43, 46, 47)</sup>。

## 6. まとめ

自験例の検討結果を中心に、眼付属器原発 MALT リンパ腫に関する研究結果を概括した。本疾患は、限局性で緩徐な経過をたどり、長期予後は良好である。放射線感受性が高い腫瘍であることもあって、放射線療法が最も広く施行されている治療と推定されるが、一部の患者においては無治療経過観察も許容しうる治療選択肢の一つであることが示唆される。一方、本疾患の発症機序にかかわると思われる染色体異常やクラミジア感染などに関する検討が進められており、本疾患の多様性が明らかにされつつある。今後の研究の進展が臨床に還元されることを期待する。

## 文 献

- 1) Isaacson PG, Wright D. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer*. 1983; **52**: 1410-1416.
- 2) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994; **84**: 1361-1392.
- 3) Isaacson PG, Muller-Hermelink HK, Piris MA, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated

- lymphoid tissue (MALT lymphoma). Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al, editors. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of haematopoietic and lymphoid tissue. Lyon: IARC Press; 2001: 157-160.
- 4) Thieblemont C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol*. 1997; **15**: 1624-1630.
- 5) Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood*. 2000; **95**: 802-806.
- 6) Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*. 1972; **29**: 252-260.
- 7) Knowles DM, Jakobiec FA, McNally L, Burke JS. Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva, and eyelids): a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Hum Pathol*. 1990; **21**: 959-973.
- 8) White WL, Ferry JA, Harris NL, Groves AS Jr. Ocular adnexal lymphoma. A clinicopathologic study with identification of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Ophthalmology*. 1995; **102**: 1994-2006.
- 9) Nakata M, Matsuno Y, Katsumata N, et al. Histology according to the Revised European-American Lymphoma classification significantly predicts the prognosis of ocular adnexal lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1999; **32**: 533-543.
- 10) Cho EY, Han JJ, Ree HJ, et al. Clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphomas: extranodal marginal zone B-cell lymphoma constitutes the vast majority of ocular lymphomas among Koreans and affects younger patients. *Am J Hematol*. 2003; **73**: 87-96.
- 11) Jenkins C, Rose GE, Bunce C, et al. Histological features of ocular adnexal lymphoma (REAL classification) and their association with patient morbidity and survival. *Br J Ophthalmol*. 2000; **84**: 907-913.
- 12) Auw-Haedrich C, Coupland SE, Kapp A, Schmitt-Graff A, Buchen R, Witschel C. Long term outcome of ocular adnexal lymphoma subtyped according to the REAL classification. Revised European and American Lymphoma. *Br J Ophthalmol*. 2001; **85**: 63-69.
- 13) Bolek TW, Moyses HM, Marcus RB Jr, et al. Radiotherapy in the management of orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; **44**: 31-36.
- 14) Stafford SL, Kozelsky TF, Garrity JA, et al. Orbital lymphoma: radiotherapy outcome and complications. *Radiation Oncol*. 2001; **59**: 139-144.
- 15) Le QT, Eulau SM, George TI, et al. Primary radiotherapy for localized orbital MALT lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; **52**: 657-663.
- 16) Bhatia S, Paulino AC, Buatti JM, Mayr NA, Wen BC. Curative radiotherapy for primary orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; **54**: 818-823.
- 17) Martinet S, Ozsahin M, Belkacemi Y, et al. Outcome and

- prognostic factors in orbital lymphoma: a Rare Cancer Network Study on 90 consecutive patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; **55**: 892-898.
- 18) Uno T, Isobe K, Shikama N, et al. Radiotherapy for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue originating in the ocular adnexa: a multi-institutional, retrospective review of 50 patients. *Cancer.* 2003; **98**: 865-871.
  - 19) Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, et al. Primary ocular adnexal MALT lymphoma: a long-term follow-up study of 114 patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2007; **37**: 337-344.
  - 20) Lee JL, Kim MK, Lee KH, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type of the orbit and ocular adnexa. *Ann Hematol.* 2005; **84**: 13-18.
  - 21) Charlotte F, Doghmi K, Cassoux N, et al. Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma: a clinical and pathologic study of 23 cases. *Virchows Arch.* 2006; **448**: 506-516.
  - 22) Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, et al. Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma. *Ann Oncol.* 2006; **17**: 135-140.
  - 23) Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1984; **311**: 1471-1475.
  - 24) Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2003; **362**: 516-522.
  - 25) Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol.* 2004; **22**: 1454-1459.
  - 26) Matsuo T, Yoshino T. Long-term follow-up results of observation or radiation for conjunctival malignant lymphoma. *Ophthalmology.* 2004; **111**: 1233-1237.
  - 27) Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, et al. t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol.* 1997; **8**: 979-985.
  - 28) Ott G, Katzenberger T, Greiner A, et al. The t(11;18)(q21;q21) chromosome translocation is a frequent and specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT-) type. *Cancer Res.* 1997; **57**: 3944-3948.
  - 29) Wotherspoon AC, Pan LX, Diss TC, Isaacson PG. Cytogenetic study of B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer Genet Cytogenet.* 1992; **58**: 35-38.
  - 30) Wotherspoon AC, Teresa MF, Isaacson PG. Trisomy 3 in low-grade B-cell Lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood.* 1995; **85**: 2000-2004.
  - 31) Ott G, Kalla J, Steinhoff A, et al. Trisomy 3 is not a common feature in malignant lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Am. J. Pathol.* 1998; **153**: 689-694.
  - 32) Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, et al. T(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood.* 2003; **101**: 2335-2339.
  - 33) Streubel B, Vinatzer U, Lamprecht A, Raderer M, Chott A. T(3;14)(p14.1;q32) involving IGH and FOXP1 is a novel recurrent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Leukemia.* 2005; **19**: 652-658.
  - 34) Streubel B, Simonitsch-Klupp I, Mullauer L, et al. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. *Leukemia.* 2004; **18**: 1722-1726.
  - 35) Tanimoto K, Sekiguchi N, Yokota Y, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis of primary ocular adnexal MALT lymphoma. *BMC Cancer.* 2006; **6**: 249.
  - 36) Sekiguchi N, Kobayashi Y, Yokota Y, et al. Follicular lymphoma subgrouping by fluorescence in situ hybridization analysis. *Cancer Sci.* 2005; **96**: 77-82.
  - 37) Liu H, Ye H, Dogan A, et al. T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. *Blood.* 2001; **98**: 1182-1187.
  - 38) Liu H, Ruskon-Formestruux A, Laverigne-Slove A, et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to Helicobacter pylori eradication therapy. *Lancet.* 2001; **357**: 39-40.
  - 39) \*Sekiguchi N, Tanimoto K, Ohta T, et al. Oligonucleotide Microarray Analysis of Ocular Adnexal MALT Lymphoma with Trisomy 18. *Blood.* 2006; **108**: 2423a.
  - 40) Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, et al. Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst.* 2004; **96**: 586-594.
  - 41) Ferreri AJ, Ponzoni M, Guidoboni M, et al. Regression of ocular adnexal lymphoma after Chlamydia psittaci-eradicating antibiotic therapy. *J Clin Oncol.* 2005; **23**: 5067-5073.
  - 42) Yoo C, Ryu MH, Huh J, et al. Chlamydia psittaci infection and clinicopathologic analysis of ocular Adnexal lymphomas in Korea. *Am J Hematol.* 2007; **82**: 821-823
  - 43) Yakushijin Y, Kodama T, Takaoka I, et al. Absence of Chlamydia infection in Japanese patients with ocular adnexal lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Int J Hematol.* 2007; **85**: 223-230.
  - 44) Zhang GS, Winter JN, Variakojis D, et al. Lack of an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2007; **48**: 577-583.
  - 45) Gracia E, Froesch P, Mazzucchelli L, et al. Low prevalence of Chlamydia psittaci in ocular adnexal lymphomas from Cuban patients. *Leuk Lymphoma.* 2007; **48**: 104-108.
  - 46) Liu YC, Ohyashiki JH, Ito Y, et al. Chlamydia psittaci in ocular adnexal lymphoma: Japanese experience. *Leuk Res.* 2006; **30**: 1587-1589.
  - 47) Daibata M, Nemoto Y, Togitani K, et al. Absence of Chlamydia psittaci in ocular adnexal lymphoma from Japanese patients. *Br J Haematol.* 2006; **132**: 651-652.
  - 48) Mulder MM, Heddema ER, Pannekoek Y, et al. No evidence for an association of ocular adnexal lymphoma with



- Chlamydia psittaci in a cohort of patients from the Netherlands. *Leuk Res.* 2006; **30**: 1305-1307.
- 49) Vargas RL, Fallone E, Felgar RE, et al. Is there an association between ocular adnexal lymphoma and infection with Chlamydia psittaci? The University of Rochester experience. *Leuk Res.* 2006; **30**: 547-551.
- 50) Rosado MF, Byrne GE, Ding F, et al. Ocular adnexal lymphoma: a clinicopathologic study of a large cohort of patients with no evidence for an association with Chlamydia psittaci. *Blood.* 2006; **107**: 467-472.
- 51) Chanudet E, Zhou Y, Bacon CM, et al. Chlamydia psittaci is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions. *J Pathol.* 2006; **209**: 344-351.