

Oral Non Hodgkin's Lymphoma : Case Report

Abstract

Krongthip Sekteera, D.D.S.*, Kraisorn Sappayatosok, D.D.S.,Ph.D**,
Sorasun Rungsiyanont, D.D.S.,Ph.D***, Paisan Boonsakan, M.D.****

Non Hodgkin's lymphoma is common malignancy seen in HIV patient. This case report presents NHL case in Thai patient who came to see the dentist with complaint of "mass in the mouth". The dentist assumes a main role in detecting early stage this manifestation. This report also reveals a diagnostic approach of NHL subtype using immunohistochemistry and in situ hybridization of EBV. Complete follow up of case is also presented.

*Department of Dentistry, Phra Nakhon Si Ayutthaya Hospital, Phra Nakhon Si Ayutthaya Province

**Faculty of Dental Medicine Rangsit University, Pathumthani

***Faculty of Dentistry Srinakharinwirot University, Bangkok

****Faculty of Medicine-Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok

รายงานผู้ป่วย : Oral Non Hodgkin's Lymphoma

บทคัดย่อ

กรองทิพย์ เสกธีระ, ท.บ.*, ไกรสร ทรัพย์ะโตษก, ท.บ.**,
สรสนธ์ รังสิยานนท์, ท.บ.***, ไพศาล บุญสะก้นต์, พ.บ.****

รายงานผู้ป่วยฉบับนี้ เป็นชายไทยคู่ มาพบทันตแพทย์ด้วยอาการมีก้อนในช่องปากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NHL ชนิด Diffuse Large B cell lymphoma (DLBCL) ร่วมกับการติดเชื้อ HIV โดยรายงานการวินิจฉัยชนิดย่อยของ NHL ด้วยเทคนิคอิมมูโนฮิสโตเคมี และอินไซทูไฮบริไดเซชัน ไวรัส อีวีบี

*กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา, จังหวัดพระนครศรีอยุธยา

**คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต, จังหวัดปทุมธานี

***คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ, กรุงเทพฯ

****คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพฯ

บทนำ

Lymphomas เป็นมะเร็งของ lymphopoietic portion ซึ่งพบได้เป็นอันดับสองในช่องปากรองจาก oral squamous cell carcinoma^(1,2) Lymphoma อาจมีจุดกำเนิดมาจาก B- หรือ T- lymphocytic cell lines ก็ได้ ขึ้นกับระยะของการพัฒนาของโรค โดยทั่วไปเราสามารถแบ่ง lymphoma ออกเป็นสอง

ชนิดย่อยคือ Hodgkin's lymphoma (HL) และ non Hodgkin's lymphoma (NHL) โดยอาศัยความแตกต่างในทางจุลพยาธิวิทยาและพฤติกรรมของโรคเป็นหลัก⁽³⁾ โดยลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่สำคัญของ Hodgkin's lymphoma คือ การมี Reed-Stenberg cells ซึ่งมีลักษณะเป็น binucleated หรือ multinucleated ที่มี nuclei ใหญ่และชัดเจน รวมทั้ง

มีสีเข้มเหมือนตานกฮูกหรือที่เรียกว่า “owl's eyes” ซึ่งไม่พบใน NHL⁽⁴⁾

อุบัติการณ์การเกิด lymphoma ในคนไทย นั้นน้อยมากเมื่อเทียบกับ world standard โดยอัตราส่วนการเกิด NHL ต่อ HL ในเพศชายและหญิงไทย เท่ากับ 1.5:1 และ 3.2:1 ตามลำดับ และพบ NHL 11.3 และ 24.9 เท่าของ HL ในผู้หญิงและผู้ชายตามลำดับ และอายุเฉลี่ยในการเกิด lymphoma ในช่องปากประมาณ 47 ปี⁽⁵⁾

นอกจากลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาแล้ว จุดที่แตกต่าง อีกอย่างหนึ่งคือ NHL มักจะมีการแสดงของโรคนอก lymphoid system เช่น ผิวหนัง ปอด ระบบประสาทส่วนกลาง และในช่องปาก โดยมีอุบัติการณ์ในช่องปากประมาณ 0.1% ถึง 5%^(6,4) ลักษณะทางคลินิกของ NHL ในช่องปากนั้นมักพบว่าเป็นก้อนที่มีลักษณะนิ่ม ปกคลุมด้วย normal หรือ ulcerated mucosa ก็ได้^(4,7)

สาเหตุของการเกิด NHL นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อกันว่าอาจเกิดจากการติดเชื้อไวรัส เช่น Epstein Barr Virus (EBV), Human immunodeficiency virus (HIV) หรือในกรณีของ immunosuppressive diseases⁽⁸⁾ นอกจากนี้ยังพบว่ามีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ อีกหลายชนิดที่มีความเกี่ยวข้องกับ NHL เช่น Autoimmune diseases⁽⁹⁾ การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน การสัมผัสกับสารเคมีที่เป็นพิษ⁽¹⁰⁾

นอกจาก Kaposi's sarcoma แล้ว NHL ก็เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยมากในผู้ป่วย HIV มีการประมาณเอาไว้ว่า 8.5% ของผู้ป่วย HIV ชาวไทย จะพบว่าเป็น NHL โดยเป็นชนิด B และ T cell NHL 76.9 และ 13.8% ตามลำดับ^(11,12) มีรายงานว่า การเกิด NHL ในผู้ป่วย HIV จะมากกว่าผู้ป่วยปกติถึง 400 เท่า และที่น่าสนใจ คือ มีรายงานว่าอุบัติการณ์ การเกิด NHL ในผู้ป่วย HIV อาจไม่ลดลงเลย แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (HAART)⁽⁸⁾

NHL บริเวณศีรษะและลำคอ รวมทั้งบริเวณ

ช่องปากนั้น มักมีต้นกำเนิดมาจาก B cell และชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดตามการจัดแบ่งรอยโรคขององค์การอนามัยโลก คือ diffuse large cell และมีหลายรายงานที่พบว่า มีการแสดงออกของ EBV ใน NHL ของผู้ป่วย HIV ซึ่งแตกต่างกับ lymphomas ในบริเวณจมูก ลิ้นและต่อมทอนซิลที่มักจะไม่มีพบ EBV^(13,14)

สิ่งสำคัญที่สุดอย่างหนึ่งในการให้การวินิจฉัย lymphoma ตาม Modified WHO classification คือจำเป็นต้องใช้เทคนิค immunohistochemistry (IHC) มาช่วย ซึ่งจะทำให้เราสามารถทราบพยาธิกำเนิดของ lymphoma ทำให้ทราบถึงลักษณะของ immunophenotype ใน lymphoma การใช้ marker ต่างๆ หลายๆ ชนิด ในทาง IHC นั้นสามารถที่จะให้ morphologic differential diagnosis ของ lymphoma ได้เช่น leukocyte common antigen (LCA), B-cell markers (CD20 and CD79a), T-cell markers (CD3 and CD5) และ marker อื่นๆ เช่น CD23, bcl-2, CD10, cyclinD1, CD15, CD30, ALK-1, CD138 อย่างไรก็ตามสิ่งที่สำคัญที่สุด คือ ไม่มี antibody ใดที่มีความเฉพาะเจาะจงในการให้การวินิจฉัย lymphoma ดังนั้นการแปลผลจำเป็นต้องอาศัยความรู้และประสบการณ์ในการวินิจฉัยระดับหนึ่ง^(15,16)

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 48 ปี อาชีพพระเอกลิเก มาพบทันตแพทย์เนื่องจากมีก้อนที่เหงือกบริเวณฟันหน้าล่างมาประมาณ 3 อาทิตย์ ไม่มีอาการใดๆ รู้สึกว่าก้อนโตขึ้นเรื่อยๆ จึงมาพบทันตแพทย์เพื่อทำการตรวจรักษา จากการซักประวัติ ผู้ป่วยปฏิเสธการมีโรคประจำตัวและการแพ้ยา แต่สูบบุหรี่และดื่มสุราเป็นประจำ

การตรวจภายนอกช่องปากไม่พบความผิดปกติใดๆ ไม่มี lymphadenopathy



ภาพที่ 1 การตรวจภายในช่องปากพบ irregular red mass ขนาด $4.0 \times 1.5 \times 0.5$ cm² ที่บริเวณเหงือกด้านแก้ม ตั้งแต่ด้านไกลกลางของฟันซี่ 32 ไปจนถึงด้านไกลกลางของฟันซี่ 42 และรอยโรคไม่มีการลุกลามไปยังด้านลิ้น ผู้ป่วยมีอนามัยช่องปากไม่ดี มีการสะสมของคราบจุลินทรีย์และหินน้ำลาย โดยทั่วไปไม่พบความผิดปกติของเยื่อเมือกแก้ม ฟันปาก เพดานปาก ลิ้นและเนื้อเยื่ออ่อนบริเวณอื่นๆ

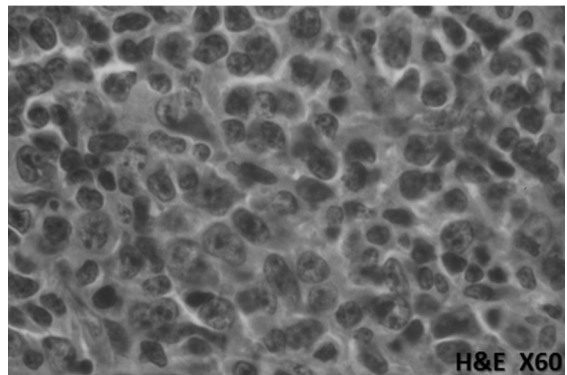


ภาพที่ 2 ภาพรังสีพานอรามิกพบว่า zygomatic processes, maxillary sinus และ nasal cavity ทั้งสองข้างปกติ Condyle ทั้งทางด้านขวาและซ้าย มีรูปร่างกลมไม่พบการละลายตัวของ condyle ขอบล่างของกระดูก mandible มีความต่อเนื่องและปกติ พบรอยโรครอบปลายรากของฟัน 31 และ 41

ผู้ป่วยได้รับการตัดเนื้อเยื่อออกตรวจ โดยใช้วิธีการ excisional biopsy นำเนื้อเยื่อแช่ใน 10% buffer formalin และนำส่งตรวจทางจุลพยาธิวิทยา Macroscopic examination พบเนื้อเยื่ออ่อนสีน้ำตาล ขนาด $3.0 \times 1.3 \times 0.4$ cm³ เนื้อเยื่อถูกตัด

แบ่งครึ่งตามยาว ตั้งฉากกับเยื่อเมือก และถูกนำไปเตรียมสไลด์เพื่อย้อมด้วย Hematoxylin and eosin stain (H&E stain)

การตรวจทางจุลพยาธิวิทยา พบ exophytic mass ที่ประกอบด้วย hyperplastic parakeratinized stratified squamous epithelium ภายในเนื้อเยื่อยึดต่อข้างใต้พบว่าถูก infiltrate ด้วย round cells ขนาดใหญ่ที่มีการเรียงตัวกันเป็นแผ่น มีลักษณะ hyperchromatic nuclei ชัดเจน พบ pleomorphism ของเซลล์ และ mitosis กระจายทั่วไป และพบเซลล์ขนาดเล็กและขนาดกลางที่มีลักษณะคล้าย lymphocyte กระจายทั่วไป มีลักษณะ small to medium hyperchromatic nuclei และมี round cytoplasm เช่นกัน



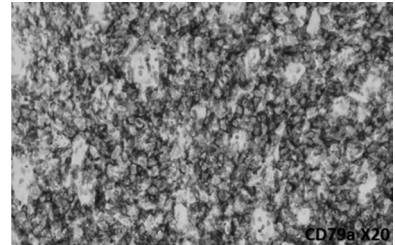
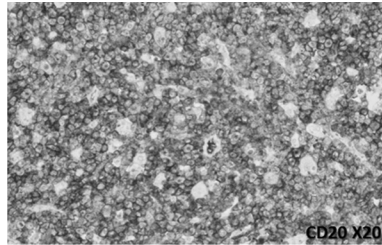
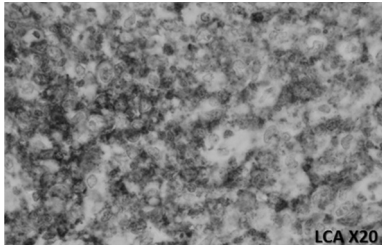
ภาพที่ 3 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา กำลังขยายสูง แสดงให้เห็น pleomorphic large round cell with hyperchromatic nuclei (กำลังขยาย X60; H&E)

เนื่องจากการวินิจฉัยเบื้องต้นจากการตรวจด้วยสไลด์ที่ย้อมด้วย H&E คือ Non Hodgkin's lymphoma จึงได้มีการส่งชิ้นเนื้อไปตรวจด้วยวิธี Immunohistochemistry เพื่อการวินิจฉัยชนิดย่อย (subtype) ตาม Modified WHO classification 2008 ต่อไปด้วย antibody ดังนี้

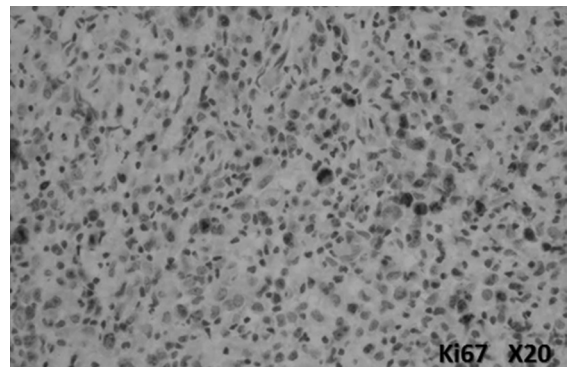
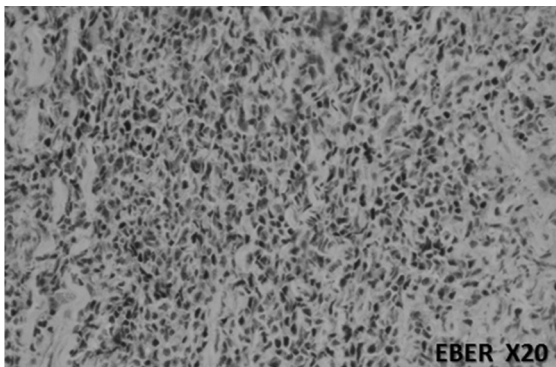
LCA, CD3, CD5, CD10, CD15, CD20, CD21, CD23, CD30, CD35, CD79a, CD138, ALK, Bcl-2 Bcl-6, CyclinD1, Ki-67 และทำ in

situ hybridization เพื่อทดสอบ Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBER) ซึ่งได้ผลดังนี้ เนื้อเยื่อให้ผลบวก ต่อ CD45 (LCA) ซึ่งเป็น marker สำหรับเม็ดเลือดขาวโดยรวม บ่งบอกว่าเซลล์ในเนื้อเยื่อนี้มีจุดกำเนิดมาจาก lymphopoietic tissue เซลล์ที่เป็น medium and large lymphocyte ให้ผลบวกต่อ CD20 และ CD79a ซึ่งเป็น marker ที่

เฉพาะเจาะจงต่อ B cell และยังให้ผลบวกกับ EBER ด้วย นอกจากนี้พบว่ามีเซลล์ประมาณ 5% ที่ให้ผลบวกต่อ Ki67 สำหรับ antibody ตัวอื่นๆ นั้นให้ผลลบ โดยถึงแม้ว่าจะมีบางเซลล์ที่ให้ผลบวกต่อ CD3 (T cell marker) ในเนื้อเยื่อบ้างก็พบว่าเป็นเพียงเซลล์ตัวเล็กเท่านั้น



ภาพที่ 4 ลักษณะจุลพยาธิวิทยาของสไลด์ที่ย้อมด้วยวิธี IHC แสดง pleomorphic large round cell with hyperchromatic nuclei ที่ให้ผลบวกต่อ LCA (CD45), CD20, และ CD79a (กำลังขยาย X20; IHC stained)



ภาพที่ 5 ลักษณะจุลพยาธิวิทยาของสไลด์ ที่ย้อมด้วยวิธี in situ Hybridization แสดง pleomorphic large round cell with hyperchromatic nuclei ที่ให้ผลบวกต่อ EBER (กำลังขยาย X20; IHC stained with anti-EBER)

ภาพที่ 6 ลักษณะจุลพยาธิวิทยาของสไลด์ ที่ย้อมด้วยวิธี IHC แสดงให้เห็นเซลล์ที่ให้ผลบวกต่อ Ki67 ซึ่งพบว่ามีเป็นส่วนน้อย ส่วนใหญ่เป็นเซลล์ที่มีการแบ่งตัว และให้ผลบวกประมาณ 40-55% ของเซลล์ทั้งหมด (กำลังขยาย X20; IHC stained with anti-Ki67)

การวินิจฉัย

Diffuse Large B cell lymphoma (DLBCL)

เมื่อทราบผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาและ IHC จึงนัดผู้ป่วยมาฟังผล (10 วัน) ได้ซักประวัติผู้ป่วยเพิ่มเติมและตรวจทางคลินิก



ภาพที่ 7 พบว่ารอยโรคเกิดขึ้นมาใหม่อย่างรวดเร็ว และมีขนาดใหญ่มาก ขยายขนาดไปถึงฟันซี่ 33 และ 43 ขอบบนของรอยโรคเจริญไปจนเกือบปิดปลายฟันหน้าล่าง ขอบล่างขยายขนาดไปจนถึง vestibule และมีการขยายขนาดของรอยโรคผ่านช่องว่างระหว่างฟันหน้าล่างไปยังเหงือกด้านลิ้นด้วย ได้นำให้ผู้ป่วยตรวจการติดเชื้อ HIV ผู้ป่วยยินยอมผลการตรวจพบว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อ HIV ค่าเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 อยู่ที่ 88 cells/mm³ ไม่พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ผู้ป่วยได้รับการส่งต่อไปรักษาตามสิทธิคือที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ได้รับการตรวจร่างกายเพิ่มเติม ไม่พบว่ามี lymphoma ที่บริเวณอื่นของร่างกาย ผล เอกซเรย์ปอด เป็นปกติ ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยได้รับยาต้านไวรัส และมีแผนการรักษาโดยใช้เคมีบำบัดในสูตร cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (CHOP) และรังสีรักษา จำนวน 30 ครั้ง แต่ผู้ป่วยเสียชีวิตหลังจากได้รับเคมีบำบัดไปเพียง 2 ครั้ง และได้รับรังสีรักษายังไม่ครบโดสเป็นเวลาเพียง 3 เดือนเท่านั้นหลังการวินิจฉัย โดยสาเหตุการเสียชีวิตคือ ติดเชื้อในกระแสเลือดและขาดสารอาหาร

บทวิจารณ์

เมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น DLBCL แล้ว แพทย์ได้ประเมินว่าช่องปากของผู้ป่วยเป็น primary site ของโรค สามารถเกิดได้ในหลายช่วงอายุ แต่ค่าเฉลี่ยที่มักพบคือช่วงปีที่ 70-80 ปี⁽¹⁷⁾ ในรายงานนี้ ผู้ป่วยอายุ 48 ปี

lymphomas แบ่งได้เป็นสองประเภท คือ HL และชนิด NHL สำหรับกลุ่ม NHL พบใน extranodal site 40% โดยเกิดขึ้นในบริเวณช่องปาก และขากรรไกร 2-3% และมักเป็นชนิด DLBCL ซึ่งคิดเป็น 30% ถึง 68% ของ NHL ในบริเวณช่องปาก ทั้งหมด^(18,10,17)

สำหรับในประเทศไทย ราว 8.5% ของผู้ป่วย HIV มี NHL ชนิด B และ T cell 76.9% และ 13.8% ตามลำดับ ตัวแสดงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วย HIV-related NHL คือ มี CD4 cell count < 100 cells/mm³, stage IV disease, Karnofsky performance score < 70, bone marrow และ meningeal involvement การมีชีวิตอยู่หลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NHL และมีโรค AIDS ของผู้ป่วยอยู่ที่ประมาณ 9 เดือน นอกจากนี้ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ overall survival ยังขึ้นกับ HAART และ extranodal involvement อีกด้วย ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้มีค่า CD4 cell count เพียง 88 cells/mm³ เท่านั้น แม้ว่าจะไม่พบ bone marrow หรือ meningeal involvement หรือไม่พบเกณฑ์อื่นๆ ที่บ่งบอกว่าพยากรณ์โรคจะแย่ ก็พบว่าเนื่องจากมีพฤติกรรมรุนแรงมาก ผู้ป่วยเสียชีวิตภายหลังการวินิจฉัยเพียง 3 เดือน

ในผู้ป่วยรายนี้ การวินิจฉัยโรคอาศัยลักษณะของ histopathological findings และ immunohistochemistry รวมทั้ง in situ hybridization ของ EBER โดยตรวจทั้ง marker ของ B และ T cell พบว่า ขึ้นเนื้อให้ผลบวกต่อ CD20, CD79a และ CD45 (LCA) ซึ่งยืนยันว่าเซลล์มะเร็งส่วนใหญ่

ที่พบซึ่งมีลักษณะเหมือน medium to large lymphocyte นั่นคือ B cell ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Pileri และคณะที่พบว่า 202 ใน 208 และ 73 ใน 110 ราย ของผู้ป่วย DLBCL จะมีผลบวกต่อ CD20 และ CD79a ตามลำดับ⁽¹⁹⁾

การศึกษา NHL ในผู้ป่วย HIV ชาวไทยทุกรายที่นำมาศึกษาให้ผล EBV-positive⁽²⁰⁾ และใน immunoblastic type คนไข้ที่ติดเชื้อ HIV อาจพบได้ถึง 90%^(3,13)

ผู้ป่วยรายนี้พบว่ามี การแสดงออกของ Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBER) ร่วมด้วย ซึ่งยืนยันให้เห็นว่ามีความข้องเกี่ยวกับของการติดเชื้อ EBV และ DLBCL การพบ EBV positivity จะเกี่ยวข้องกับอัตราการเสียชีวิตอย่างมากในสองปีแรก⁽²¹⁾

การรักษาที่ถือเป็นมาตรฐานของ DLBCL คือ เคมีบำบัดเป็นส่วนใหญ่และสูตรที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ได้แก่ cyclophosphamide, doxorubicin, oncovin และ prednisolone (CHOP)^(22,23) หรืออาจใช้รังสีบำบัดในช่วงตั้งแต่ 2400-5600cGy (35-40Gy) โดยจะทำการฉาย 180cGy fractions ทุกวัน ซึ่งมีรายงานว่าได้ผลดีมากในรอยโรคระยะแรก⁽²⁴⁾ นอกจากนี้ยังมีการนำ Radio

immunotherapy มาใช้ในรายที่กลับเป็นซ้ำ⁽²⁵⁾ สำหรับเคสปัจจุบันมีการใช้ chemotherapy (CHOP) แต่ไม่ประสบผลสำเร็จเนื่องจากคนไข้เสียชีวิตหลังจากบำบัดไปได้เพียงสองครั้ง

สรุป

การวินิจฉัย lymphoma ในปัจจุบัน ใช้เกณฑ์ของ WHO modified REAL classification 2008 ในการวินิจฉัย ซึ่งมีความจำเป็นที่ต้องใช้เทคนิค IHC เข้ามาช่วยในการระบุ morphology ของเซลล์ การวินิจฉัยที่ถูกต้องจะส่งผลต่อการรักษาที่ถูกต้อง และยังสามารถช่วยการพยากรณ์โรคอีกด้วย นอกจากนี้ lymphoma ที่พบในผู้ป่วย HIV อาจมีลักษณะของ morphology ที่แตกต่างไปจากใน lymphoma ปกติ ซึ่งจำเป็นต้องอาศัยประสบการณ์และการพิจารณาที่ละเอียดรอบคอบด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผศ.ทพ.ดร.เอกรัฐ ภัทรธรรณี และ รศ.ทพ.กิตติพงษ์ ดนุไทย คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สำหรับคำแนะนำในการวินิจฉัย

เอกสารอ้างอิง

1. Epstein, J. B., Epstein, J. D., Le, N. D., & Gorsky, M. Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: a population-based review of 361 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;92(5),519-25. (cite 2015 Jan, 15) Available From: doi: 10.1067/moe.2001.116062
2. Warnakulasuriya, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncol 2009;45(4-5),309-16. (cite 2015 Jan, 15) Available From: doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002
3. Carbone, A., Cesarman, E., Spina, M., Gloghini, A., & Schulz, T. F. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. Blood 2009;113(6),1213-24. (cite 2015 Jan, 9) Available From: doi: 10.1182/blood-2008-09-180315

4. Kemp, S., Gallagher, G., Kabani, S., Noonan, V., & O'Hara, C. Oral non-Hodgkin's lymphoma: review of the literature and World Health Organization classification with reference to 40 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo* 2008;105(2), 194-201. (cite 2015 Jan, 9) Available From: doi: 10.1016/j.tripleo.2007.02.019
5. Etemad-Moghadam, S., Tirgary, F., Keshavarz, S., & Alaeddini, M. Head and neck non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year demographic study of 381 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39(9),869-72. (cite 2015 Jan, 20) Available From: doi: 10.1016/j.ijom.2010.03.029
6. Boulaadas, M., Benazzou, S., Sefiani, S., Nazih, N., Essakalli, L., & Kzadri, M. Primary extranodal non-Hodgkin lymphoma of the oral cavity. *J Craniofac Surg* 2008;19(4),1183-5. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181764b56
7. Ramanathan, A., Rahman Mahmoud, H. A., Hui, L. P., Mei, N. Y., Valliappan, V., & Zain, R. B. Oral Extranodal Non Hodgkin's Lymphoma: Series of Forty Two Cases in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(4),1633-7.
8. Epstein, J. B. Oral malignancies associated with HIV. *J Can Dent Assoc* 2007;73(10), 953-6.
9. Cuttner, J., Spiera, H., Troy, K., & Wallenstein, S. Autoimmune disease is a risk factor for the development of non-Hodgkin's lymphoma. *J Rheumatol* 2005;32(10),1884-7.
10. Fisher, S. G., & Fisher, R. I. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004;23(38),6524-34. (cite 2015 Feb, 2) Available From: doi: 10.1038/sj. onc.1207843
11. Kiertiburanakul, S., Likhitpongwit, S., Ratanasiri, S., & Sungkanuparph, S. Malignancies in HIV-infected Thai patients. *HIV Med* 2007;8(5),322-23. (cite 2015 Feb, 2) Available From: doi: 10.1111/j.1468-1293.2007.00471.x
12. Nisa Makruasi, Pimjai Niparuck, Somnuek Sungkanuparph, Artit Ungkanont, Wasana Kanoksil, Paisarn Boonsakan et al, Non Hodgkin's Lymphoma (NHL) in HIV Infected Patients in Thailand 2011 *J INFECT DIS ANTIMICROB AGENTS* 2011;(Jan.-April), 5-14.
13. Carbone, A., & Gloghini, A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol* 2005;130(5),662-70. (cite 2015 Feb, 2) Available From: doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05613.x
14. Gaidano, G., & Carbone, A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol* 1995;90(2),235-43.
15. Sharma, M., Mannan, R., Madhukar, M., Navani, S., Manjari, M., Bhasin, T. S., & Gill, K. S. Immunohistochemical (IHC) Analysis of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Spectrum According to WHO/REAL Classification: A Single Centre Experience from Punjab, India. *J Clin Diagn Res* 2014;8(1),46-9. (cite 2015 Feb, 8) Available From: doi: 10.7860/JCDR/2014/8173.3988

16. van der Waal, R. I., Huijgens, P. C., van der Valk, P., & van der Waal, I. Characteristics of 40 primary extranodal non-Hodgkin lymphomas of the oral cavity in perspective of the new WHO classification and the International Prognostic Index. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34(4),391-5. (cite 2015 Feb, 8) Available From: doi: 10.1016/j.ijom.2004.08.009
17. Souto, G. R., Pereira, T. S., Castro, A. F., & Mesquita, R. A. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified of the palate: A case report. *J Clin Exp Dent* 2013; 5(5),e287-90. (cite 2015 Feb, 8) Available From: doi: 10.4317/jced.51127
18. Bulut, E., Bekcioglu, B., Gunhan, O., & Sener, I. Diffuse large B-cell lymphoma with oral manifestations. *J Craniofac Surg* 2011;22(3),1144-7. (cite 2015 Feb, 8) Available From: doi: 10.1097/SCS.0b013e318210b940
19. Pileri, S. A., Dirnhofer, S., Went, P., Ascani, S., Sabattini, E., Marafioti, T., et al. Diffuse large B-cell lymphoma: one or more entities? Present controversies and possible tools for its subclassification. *Histopathology* 2002;41(6),482-509.
20. Iamaroon, A., Pongsirwet, S., Mahanupab, P., Kitikamthon, R., & Pintong, J. (1982). Oral non-Hodgkin lymphomas: studies of EBV and p53 expression. *Oral Dis* 1982;9(1),14-8.
21. Chadburn A, Chiu A, & JY, L. (2009). Immunophenotypic analysis of AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma and clinical implications in patients from AIDS Malignancies Consortium clinical trials 010 and 034. *J Clin Oncol*, 27, 27:5039-48.
22. Shimizu, K., Hara, K., & Kunii, A. Weekly CHOP for the treatment of advanced intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol* 1989;12(3),195-200
23. Tirelli, U., Errante, D., Van Glabbeke, M., Teodorovic, I., Kluin-Nelemans, J. C., Thomas, J., et al. (1998). CHOP is the standard regimen in patients > or = 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(1),27-34.
24. Kamath, S. S., Marcus, R. B., Jr., Lynch, J. W., & Mendenhall, N. P. The impact of radiotherapy dose and other treatment-related and clinical factors on in-field control in stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(3),563-8.
25. Whelton, S. Radioimmunotherapy in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Nurse Pract* 2007;32(12),35-8. (cite 2015 Feb, 8) Available From: doi: 10.1097/01.NPR.0000300826.51593.f4