

## Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanında kayıtlı erişkin Hodgkin lenfoma olgularının epidemiyolojik ve genel sağ kalım özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

*Retrospective evaluation of the epidemiological and overall survival characteristics of adult Hodgkin lymphoma cases registered to Ege University Hospital database*

Derya Demir<sup>1</sup>  Mine Hekimgil<sup>1</sup>  Emre Demir<sup>2</sup>  Hale Bülbül<sup>3</sup>   
Yusuf Ulusoy<sup>3</sup>  Nur Akad Soyer<sup>3</sup>  Yavuz Anacak<sup>4</sup>  Güray Saydam<sup>3</sup>   
Fahri Şahin<sup>3</sup>  Nazan Özsan<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Hodgkin lenfoma (HL) sıklığı ve mortalite oranları tüm dünyada değişkenlik göstermektedir. Bu çalışmada, HL olgularının epidemiyolojik ve genel sağ kalım analizlerinin, global sonuçlarla karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi veri tabanına kayıtlı, 1992-2017 yıllarında HL tanısı alan 972 erişkin olgu retrospektif olarak değerlendirilmiş, CANREG-4 ile kaydedilen veriler SPSS'e aktarılmıştır.

**Bulgular:** Olguların %59,9'u erkek olup, ortalama tanı yaşı 41,8 ve medyan tanı yaşı 39 idi. Olguların %94,4'ü klasik Hodgkin lenfoma (KHL) tanısı aldı. Alt tiplerine baktığımızda %42,1 nodüler sklerozan (NS)-KHL, %31,0 mikst sellüler (MS)-KHL, %5,2 lenfositten zengin (LZ)-KHL, %2,9 lenfositten fakir (LF)-KHL olarak değerlendirildi. Erkeklerde kadınlara göre anlamlı yüksekti. Nodüler lenfosit predominant HL olgularının tamamı EBV negatif iken; KHL olgularının %52,7'si pozitif (p<0,0001). Ayrıca %59 lokalize, %16,4 bölgesel, %24,7 yaygın hastalık oluşturmaktaydı. Sağ kalım analizleri bilinen 971 olgunun sağkalımı 1 yıllık %92, 5 yıllık %81, 10 yıllık %70, 15 yıllık %62, 25 yıllık %43 idi. Kemik iliği lokalizasyonundan tanı alan olguların sağ kalımının kısa olduğu saptandı (p<0,0001).

**Sonuç:** HL, en sık görülen ikinci lenfoma tipi olup, erkeklerde kadınlara göre daha sık karşımıza çıkmaktadır. NSKHL en sık görülen alt tip olmakla birlikte, gelişmiş ülkelere göre biraz daha az görüldüğü, MSKHL ve LFKHL alt tiplerinin ise daha ön plana çıktığı dikkatimizi çekmektedir. Ayrıca olgularımızda EBV görülme oranları, gelişmiş ülkelere kıyaslandığında fazla olup, Asya ve Latin Amerika'ya göre daha düşüktür. Erkeklerde, kemik iliği tutulumu olanlarda ve yaygın hastalık oluşturanlarda sağ kalım daha kısa bulunmuştur. Prognostik açıdan, cinsiyet ve hastalık evresi bizim çalışmamızda da öne çıkan önemli parametreler arasında saptanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Hodgkin lenfoma, EBV, epidemiyoloji, insidans, sağ kalım.

### Abstract

**Aim:** Hodgkin lymphoma (HL) shows different incidence and mortality rates all over the world. The aim of this study was to evaluate the epidemiological and overall survival analysis of HL patients and compare them with global findings.

Sorumlu yazar: Derya Demir  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye  
E-posta: dr.derya.demir@gmail.com

**Materials and Methods:** The data of HL, including 972 adult patients diagnosed within 1992-2017 and recorded at Ege University Cancer Control and Research Center by CANREG-4 program, were evaluated retrospectively with SPSS.

**Results:** 59.9% of the patients were male; the mean age was 41.8, and the median age was 39. Of all the patients, 94.4% were diagnosed as CHL. The subtypes of CHL were evaluated as 42.1% nodular sclerosis (NS)-CHL, 31.0% mixed cellular (MC)-CHL, 5.2% lymphocyte-rich (LR)-CHL, 2.9% lymphocyte-depleted (LD)-CHL. The disease was significantly predominant in males. While EBV was negative in all nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma patients, 52.7% of CHL patients were positive with EBV ( $p<0.0001$ ). Also, 59% of the patients had localized, 16.4% regional, 24.7% disseminated disease. Overall survival rates for 1, 5, 10, 15, 25-year were 92%, 81%, 70%, 62%, 43% respectively. The patients those had been diagnosed with the bone marrow biopsy had been detected to have poor prognosis ( $p<0.0001$ ).

**Conclusion:** In our study, HL is the second most common lymphoma type; the incidence is more common in males than females. Although among our patients NSCHL is the most common subtype of CHL, it has a bit less percentage than developed countries, MCCHL and LDCHL subtypes are also prominent in our country. Also, our EBV incidence is higher compared with developed countries but lower than in Asia and Latin America. Overall survival is found lower in patients with male gender, bone marrow involvement, and disseminated disease. Gender and stage of the disease were found to be among the most important prognostic parameters in our study.

**Keywords:** Hodgkin lymphoma, EBV, epidemiology, incidence, survival.

## Giriş

Hodgkin lenfomalar (HL) sıklıkla lenf nodüllerini tutan, lenfoid hücrelerden köken alan neoplazilerdir. Tümörün morfolojik ve immunfenotipik özellikleri yanı sıra mikroçevresine göre "nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL)" ve "klasik Hodgkin lenfoma (KHL)" olmak üzere iki büyük grup tanımlanmıştır. KHL'lar tüm HL'in yaklaşık %90'ını oluşturur. Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma (NSKHL), lenfositlen zengin klasik Hodgkin lenfoma (LZKHL), mikst sellüler klasik Hodgkin lenfoma (MSKHL) ve lenfositlen fakir klasik Hodgkin lenfoma (LFKHL) olmak üzere dörde ayrılır(1). Onbeş-35 yaşları arasında ve hayatın ileri döneminde olmak üzere iki kez pik yapar (1,2). Hastalığın gelişiminden sorumlu risk faktörleri tartışmalı olmakla birlikte, ailesel faktörler, viral maruziyet ve immun supresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). EBV enfeksiyonu bu hastalığın patogenezinde önemli rol oynar (2,4). Özellikle mikst sellüler ve lenfositlen fakir KHL alt tiplerinde karşımıza çıkar. Olguların %98'inden fazlasında germinal merkezden köken alan matür B hücrelerinden gelişir ve klonal immunglobulin gen yeniden düzenlenimi gösterir. KHL alt tipleri, morfolojik görünüşleri yanı sıra klinik özellikleri, risk faktörleri ve EBV ilişkisi açısından birbirinden ayrılır. Gelişmekte olan ülkelerde ve tropikal bölgelerde EBV görülme oranı belirgin artış gösterir (1,4).

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (EÜTFH) veri tabanına kayıtlı, 1992-2017 yıllarında Hodgkin lenfoma tanısı alan ve tedavisi yapılan 972 erişkin olgunun epidemiyolojik ve genel sağ kalım analizlerinin yapılması, global sonuçlarla karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

EÜ Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi (EÜKAM)'nin özel eğitimli ve sertifikalı kanser kayıt elemanları tarafından 1992-2017 yıllarında, EÜTFH'de 1.293 Hodgkin lenfoma tanısı alan hasta kaydı yapılmıştır. Çocuk hastalar (18 yaş altı) pediatri grubunda ele alınacağı için bu çalışmadan dışlanarak, 972 erişkin HL hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalar hastanemizde tanı ve/veya tedavi almışlardır. Sınıflandırmalarda ve sağ kalım analizlerinde DSÖ ve SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) verileri göz önüne alınarak gruplandırılmış; tümörün histolojik tipi, tanı yaşı, cinsiyet, tümör yerleşim yeri, EBV varlığı, kemik iliği tutulumu, yayılımı, tedavisi ve sağ kalım analizleri açısından değerlendirilmiştir (1). Tümörün histolojik tipi açısından, KHL ve NLPHL olmak üzere ikiye, KHL'da NSKHL, MSKHL, LZKHL ve LFKHL olarak dört alt tipe ayrılmıştır (1). EBV varlığı açısından hastanemizde histopatolojik doku örneklerinde çalışılan kromojenik in situ hibridizasyon ile EBER incelemesi ve /veya immunohistokimyasal

olarak EBV-LMP1 boyamaları ile değerlendirilmiş; EBV pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Kemik iliği tutulumu açısından hastanemizde tanı almış ve Kİ (kemik iliği) biyopsisi yapılmış hastalar değerlendirilmiştir. CANREG 4 programı ile kaydedilen veriler SPSS (23.0 versiyonu) programına aktarılmıştır. İstatistiksel analizlerde Ki-kare, doğrusal modellemeler, student T-test, Mann Whitney-U, Fischer-exact test ve Kaplan-Meier sağ kalım analizi yanı sıra Log-rank, cox regresyon analizi uygulanmış, p <0,05 değeri anlamlı kabul edilmiştir. Bu çalışma için, Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır.

### Bulgular

1992-2017 yıllarında Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanında kayıtlı 117.139 hastanın, 6.130'u lenfoma tanısı almıştır. Lenfoma tanısı alan olgular, hastanemiz veri tabanında kayıtlı tüm olguların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. HL ise lenfoma tanısı alan olguların yaklaşık %21'ini ve tüm malignitelerin ise %1,1'ini oluşturmaktadır.

### Hodgkin Lenfomada Epidemiyolojik ve Histopatolojik Özellikler

HL tanısı alan toplam 1.293 hasta olup, 972'si erişkin (18 yaş ve üzeri) olgulardır. Olguların %59,9'u (n:582) erkek, %40,1'i (n:390) kadın olup; ortalama tanı yaşı 41,8 (±15,99), medyan tanı yaşı ise 39 (aralık:18-89) idi. Histolojik tiplerine baktığımızda, 918 (%94,4) olgu KHL, 54 (%5,6) olgu NLPHL tanısı aldı. KHL alt tiplerine baktığımızda ise olguların 409'u (%42,1) NSKHL, 301'i (%31) MSKHL, 51'i (%5,2) LZKHL, 28'i (%2,9) LFKHL tanısı alırken, 129'u (%13,3) KHL,

NOS olarak sınıflandırıldı. KHL (n:918) olgularının 546'sı erkek, 372'si kadın olup; erkek kadın oranı 1,5 ve ortalama yaş 41,63±16,09 (aralık:18-89) idi. Olguların histolojik tip ve yaş dağılımları (Tablo-1)'de gösterilmiştir.

NSKHL, kadınlarda erkeklere göre daha fazla ve LFKHL hariç, diğer histolojik tipler de erkeklerde kadınlara göre belirgin yüksekti. Histolojik tiplere göre cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak da anlamlı saptandı (p<0,0001) (Şekil-1).

Histopatolojik doku örneklerinde çalışılan EBV sonucu değerlendirilmiş 508 olgunun, 261'i (%51,4) EBV pozitif, 247'si ise (%48,7) EBV negatif saptandı. Histolojik tiplere baktığımızda, NLPHL olgularının (n:39) tamamı EBV negatif iken; KHL olgularının (n:469) 222'si (%47,3) negatif, 247'si (%52,7) pozitif idi (p<0,0001). Ayrıca KHL'nin iki büyük grubu olan NSKHL ve MSKHL EBV ilişkisi açısından karşılaştırıldı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,0001). Histolojik tiplere göre EBV dağılımı ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir (Şekil-2).

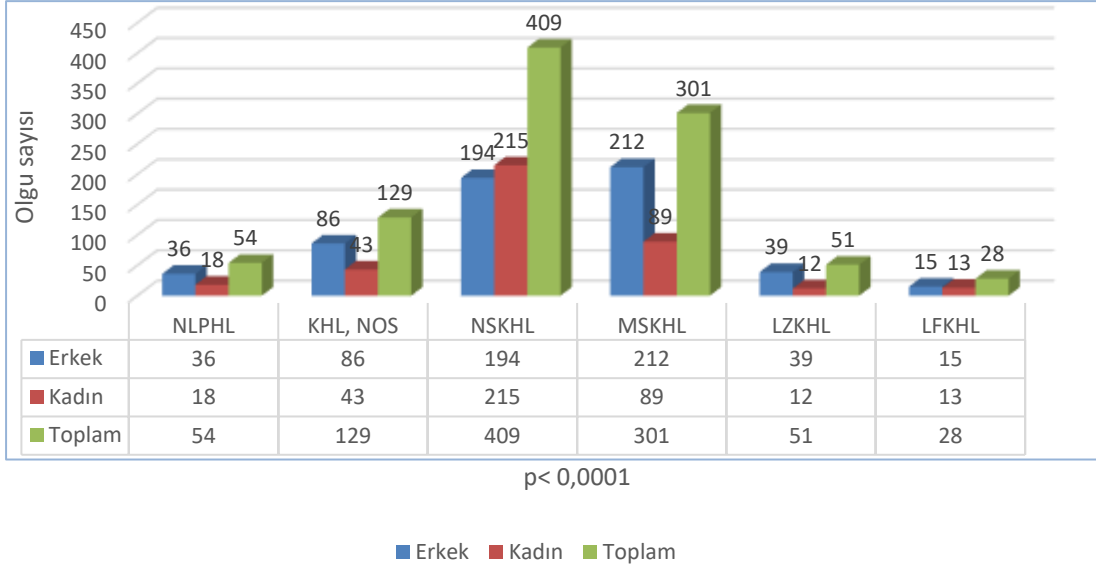
Patoloji raporlarına göre tanı aldığı yerleşim yeri bilinen 707 olgunun 402'si (%56,9) servikal LN, 67'si (%9,5) aksiller LN, 59'u (%8,3) inguinal LN, 16'sı (%2,3) intraabdominal LN, 13'ü (%1,8) intratorasik LN, 40'ı (%5,7) lokalizasyonu bilinmeyen LN, 31'i (%4,4) multiple LN, 61'i (%8,6) ektranodal ve 18'i (%2,5) Kİ yerleşiminden tanı aldı. NLPHL olgularında intratorasik LN, ektranodal lokalizasyon ve Kİ yerleşiminden tanı alan olgu saptanmadı. İntraabdominal yerleşimde ise sadece bir olgu bulunmaktaydı. Histolojik tip ve yerleşim yeri dağılımı (Tablo-2)'de gösterilmiştir.

**Tablo-1.** Olguların histolojik tip-yaş dağılımları.

	NLPHL	KHL, NOS	NSKHL	MSKHL	LZKHL	LFKHL	Toplam
Ortanca yaş	<b>42,5</b> (21-76)	<b>44</b> (19-83)	<b>33</b> (18-87)	<b>44</b> (18-89)	<b>41</b> (18-66)	<b>49,5</b> (21-83)	<b>39</b> (18-89)
Ortalama yaş	<b>44,56 ±</b> 14,20	<b>45,6 ±</b> 16,22	<b>37,15 ±</b> 15,16	<b>45,05 ±</b> 16,15	<b>42,8 ±</b> 12,10	<b>49,89 ±</b> 17,85	<b>41,8 ±</b> 15,99
Toplam olgu	<b>54</b>	<b>129</b>	<b>409</b>	<b>301</b>	<b>51</b>	<b>28</b>	<b>972</b>

**Kısaltmalar:** NLPHL: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma, KHL, NOS: Klasik Hodgkin lenfoma, spesifiye edilemeyen, NSKHL: Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma, MSKHL: Mikst sellüler klasik Hodgkin lenfoma, LZKHL: Lenfositten zengin klasik Hodgkin lenfoma, LFKHL: Lenfositten fakir klasik Hodgkin lenfoma.

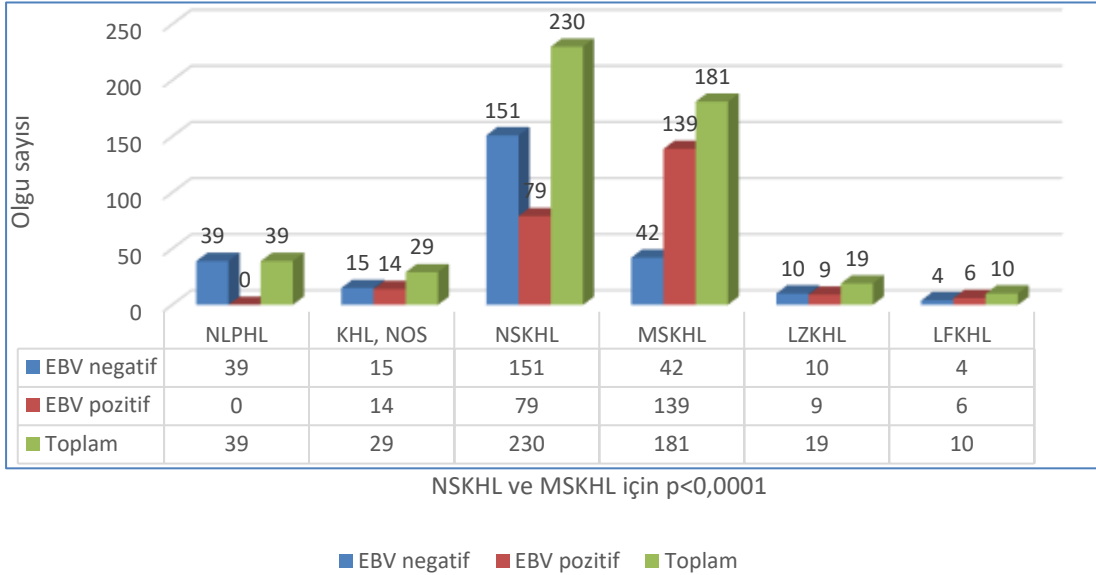
## Histolojik tiplere göre cinsiyet dağılımı



**Şekil-1.** Histolojik tiplere göre cinsiyet dağılımı.

**Kısaltmalar:** NLPHL: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma, KHL, NOS: Klasik Hodgkin lenfoma, spesifiye edilemeyen, NSKHL: Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma, MSKHL: Mikst sellüler klasik Hodgkin lenfoma, LZKHL: Lenfositten zengin klasik Hodgkin lenfoma, LFKHL: Lenfositten fakir klasik Hodgkin lenfoma.

## Histolojik tiplere göre EBV dağılımı



**Şekil-2.** Histolojik tiplere göre EBV dağılımı.

**Kısaltmalar:** NLPHL: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma, KHL, NOS: Klasik Hodgkin lenfoma, spesifiye edilemeyen, NSKHL: Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma, MSKHL: Mikst sellüler klasik Hodgkin lenfoma, LZKHL: Lenfositten zengin klasik Hodgkin lenfoma, LFKHL: Lenfositten fakir klasik Hodgkin lenfoma, EBV: Epstein Barr Virus.

**Tablo-2.** Olguların histolojik tip-yerleşim yeri dağılımları.

	NLPHL	KHL, NOS	NSKHL	MSKHL	LZKHL	LFKHL	Toplam
LN, lokalizasyonu bilinmeyen	4 (%7,55)	3 (%5,77)	21 (%6,67)	9 (%3,72)	3 (%10,34)	0 (%0)	40 (%5,7)
Servikal LN	26 (%49,06)	9 (%17,30)	183 (%58,1)	162 (%66,94)	17 (%58,62)	5 (%31,25)	402 (%56,9)
İnguinal LN	8 (%15,09)	2 (%3,85)	16 (%5,08)	28 (%11,57)	3 (%10,34)	2 (%12,5)	59 (%8,3)
Aksiller LN	11 (%20,75)	0 (%0)	34 (%10,79)	18 (%7,44)	2 (%6,9)	2 (%12,5)	67 (%9,5)
İntraabdominal LN	1 (%1,89)	2 (%3,85)	4 (%1,27)	6 (%2,48)	0 (%0)	3 (%18,75)	16 (%2,3)
İntratorasik LN	0 (%0)	2 (%3,85)	6 (%1,9)	5 (%2,07)	0 (%0)	0 (%0)	13 (%1,8)
Multiple LN	3 (%5,66)	2 (%3,85)	17 (%5,4)	6 (%2,48)	1 (%3,45)	2 (%12,5)	31 (%4,4)
Ekstranodal	0 (%0)	15 (%28,84)	34 (%10,79)	8 (%3,3)	2 (%6,9)	2 (%12,5)	61 (%8,6)
Kemik iliği	0 (%0)	17 (%32,69)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%3,45)	0 (%0)	18 (%2,5)
<b>Toplam</b>	<b>53 (%100)</b>	<b>52 (%100)</b>	<b>315 (%100)</b>	<b>242 (%100)</b>	<b>29 (%100)</b>	<b>16 (%100)</b>	<b>707 (%100)</b>

**Kısaltmalar:** NLPHL: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma, KHL, NOS: Klasik Hodgkin lenfoma, spesifiye edilemeyen, NSKHL: Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma, MSKHL: Mikst sellüler klasik Hodgkin lenfoma, LZKHL: Lenfosit zengin klasik Hodgkin lenfoma, LFKHL: Lenfosit fakir klasik Hodgkin lenfoma, LN: Lenf nodülü.

**Tablo-3.** Histolojik tiplere göre hastalığın yaygınlığı.

	NLPHL	KHL	Toplam
Lokalize	29 (%78,38)	399 (%57,9)	428 (%59)
Bölgesel	2 (%5,4)	117 (%17)	119 (%16,4)
Yaygın	6 (%16,22)	173 (%25,1)	179 (%24,7)
<b>Toplam</b>	<b>37 (%100)</b>	<b>689 (%100)</b>	<b>726 (%100)</b>

P=0,039

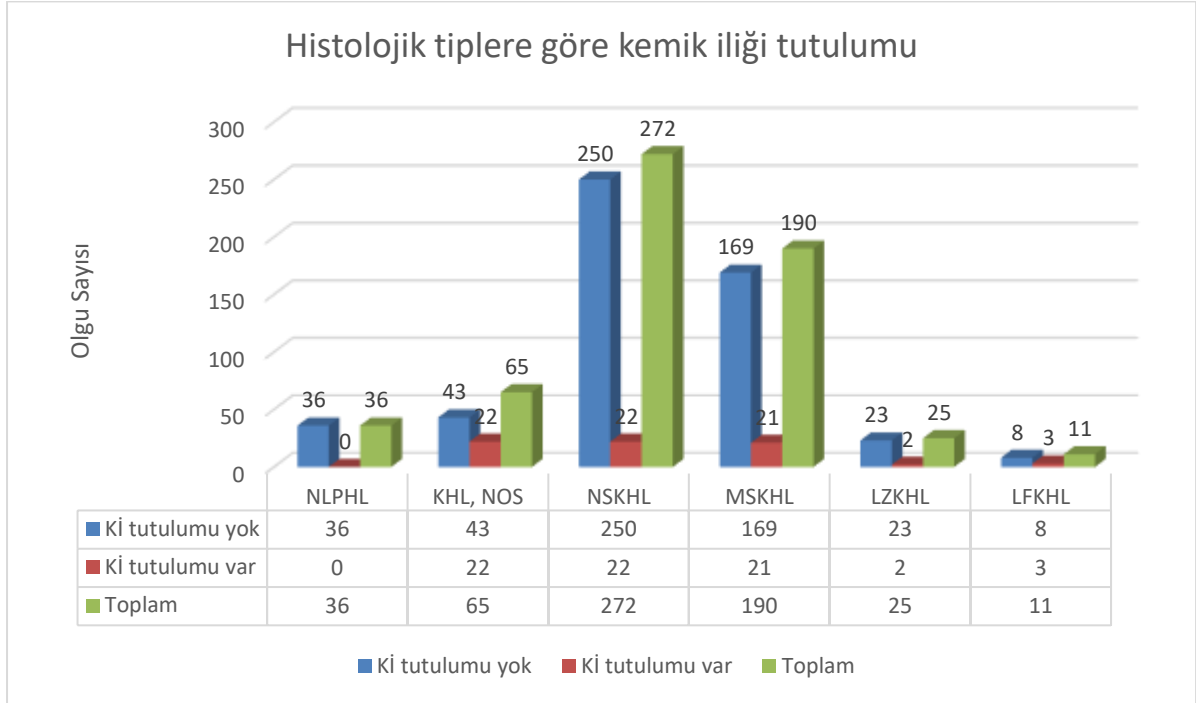
Ayrıca 972 HL hastasının topografi kodu dağılımlarına baktığımızda; C07.9 parotis 1 (%0,1), C09.9 tonsil, BBT 5 (%0,5), C11.9 nazofarinks, BBT 6 (%0,6), C16.9 mide, BBT 2 (%0,2), C17.9 ince barsak, BBT 1 (%0,1), C22.0 karaciğer 6 (%0,6), C34.9 akciğer, BBT 7 (%0,7), C38,1 ön mediasten 24 (%2,5), C41,2 omurga/vertebra 2 (%0,2), C42.2 dalak 1 (%0,1), C49.0 baş, yüz, boyun yumuşak dokular 2 (%0,2), C50.9 meme, BBT 1 (%0,1), C77.0 baş, yüz, boyun lenf düğümü 419 (%43,1), C77.1 göğüs içi/intratorasik lenf düğümü 22 (%2,3), C77.2 karın içi/intraabdominal lenf düğümü 22 (%2,3), C77.3 aksilla ya da kol lenf düğümü 64 (%6,6), C77.4 inguinal bölge ve bacak lenf düğümü 52 (%5,3), C77.5 pelvik lenf düğümleri 2 (%0,2), C77.8 multiple alanların lenf düğümleri 209 (%21,5), C77.9 lenf düğümü, BBT 103

(%10,6), C80.9 primer yeri bilinmeyen 2 (%0,2) olgu olduğu görüldü.

599 olguda evreleme amacıyla Kİ biyopsisi yapılmış olup, 529 (%88,3) olguda Kİ tutulumu izlenmez iken, 70 (%11,7) olguda Kİ tutulumu saptandı. NLPHL olgularının (n:36) hiçbirinde Kİ tutulumu gözlenmedi. KHL (n:563) olgularının %12,4'ünde (n:70) Kİ tutulumu saptandı (Şekil-3).

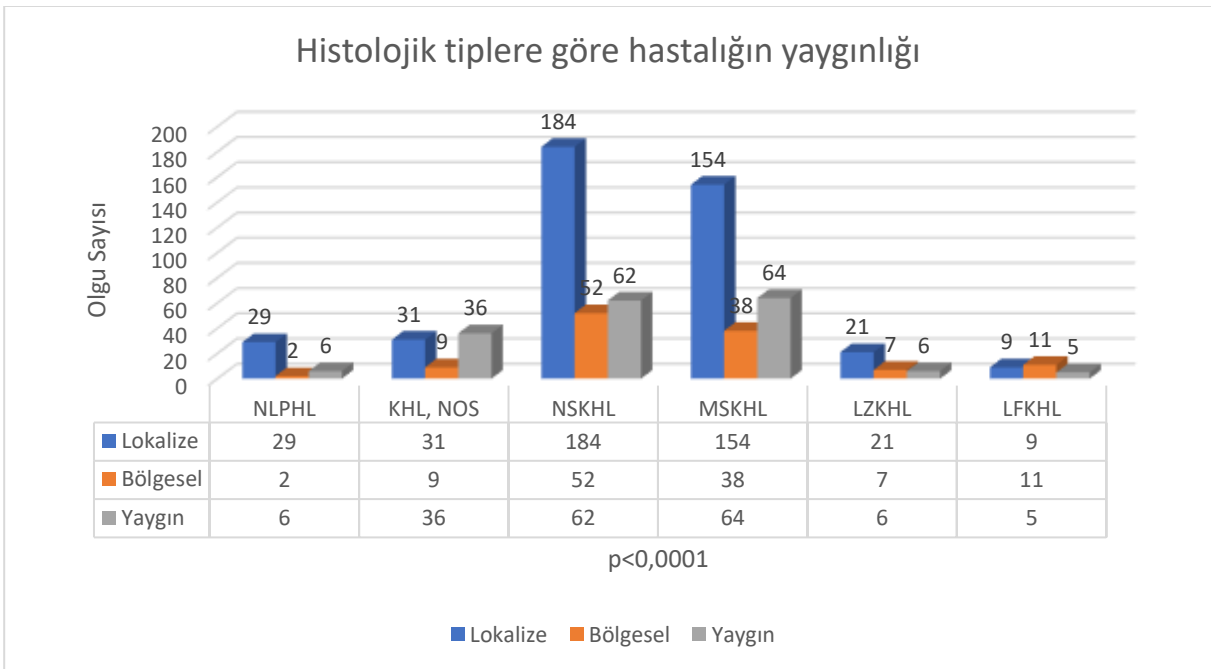
Hastalığın yaygınlığına baktığımızda; 726 olgunun 428'i (%59) lokalize, 119 (%16,4) bölgesel, 179 (%24,7) yaygın hastalık oluşturmaktaydı. NLPHL ve KHL arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0,039) (Tablo-3). Hastalığın yaygınlığının histolojik tiplere göre dağılımı (Şekil-4)'te verilmiştir.

907 olgunun 733'ü (%80,8) merkezimizde tedavi alırken, 174 (%19,2) olgu tedaviyi kabul etmedi. Tedavi almayan 174 olgunun 19'u daha indolan seyirli NLPHL, 155'i KHL grubunda idi (Şekil-5).



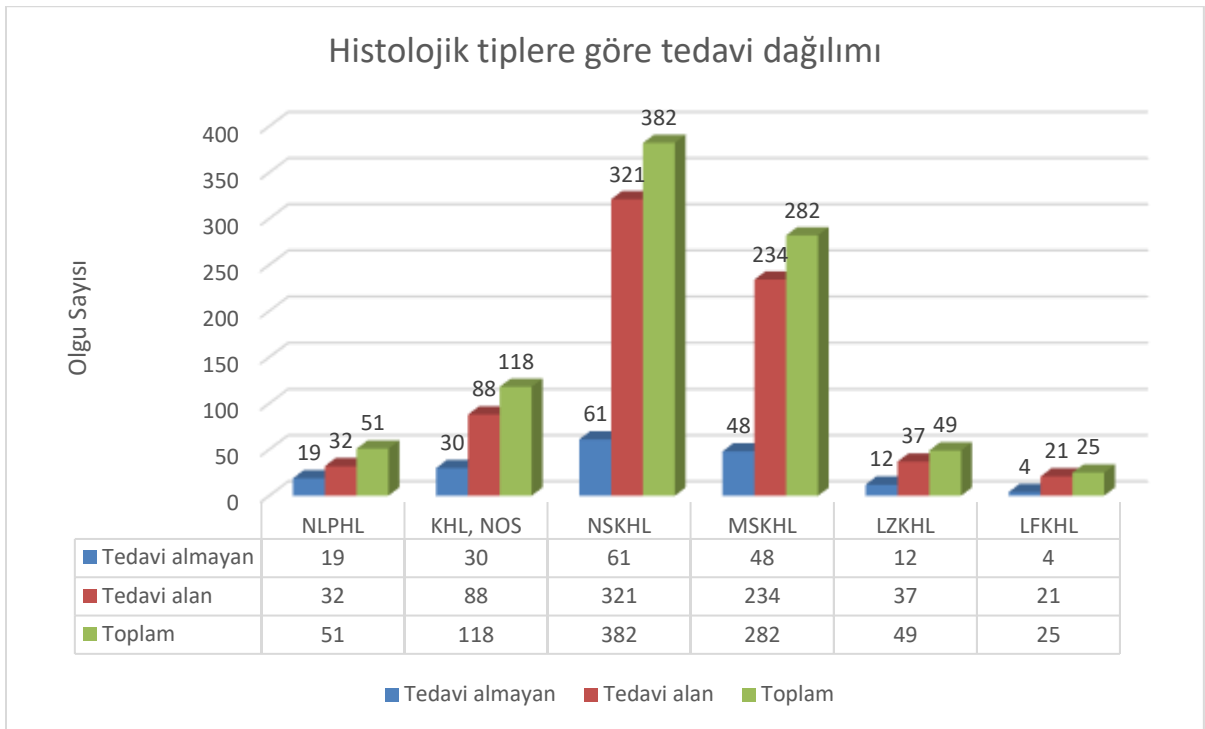
**Şekil-3.** Histolojik tiplere göre kemik iliği tutulumu.

**Kısaltmalar:** NLPHL: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma, KHL, NOS: Klasik Hodgkin lenfoma, spesifiye edilemeyen, NSKHL: Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma, MSKHL: Mikst sellüler klasik Hodgkin lenfoma, LZKHL: Lenfositten zengin klasik Hodgkin lenfoma, LFKHL: Lenfositten fakir klasik Hodgkin lenfoma, Ki: Kemik iliği.



**Şekil-4.** Histolojik tiplere göre hastalığın yaygınlığı.

**Kısaltmalar:** NLPHL: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma, KHL, NOS: Klasik Hodgkin lenfoma, spesifiye edilemeyen, NSKHL: Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma, MSKHL: Mikst sellüler klasik Hodgkin lenfoma, LZKHL: Lenfositten zengin klasik Hodgkin lenfoma, LFKHL: Lenfositten fakir klasik Hodgkin lenfoma.



**Şekil-5.** Histolojik tiplere göre tedavi dağılımı.

**Kısaltmalar:** NLPHL: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma, KHL, NOS: Klasik Hodgkin lenfoma, spesifiye edilemeyen, NSKHL: Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma, MSKHL: Mikst sellüler klasik Hodgkin lenfoma, LZKHL: Lenfosit zengin klasik Hodgkin lenfoma, LFKHL: Lenfosit fakir klasik Hodgkin lenfoma.

Tedavi ayrıntısına baktığımızda; 923 olgunun 694'ü (%75,2) KT alır iken, 229'u (%24,8) KT almadı. Histolojik tiplere göre, 50 NLPHL olgusunun ise 28'i, 873 KHL olgusunun 666'ı KT aldı ( $p<0,0001$ ). HL'da tedavi seçeneklerinden bir tanesi olan RT oranlarına baktığımızda; 924 olgunun 105'i (%11,4) RT alırken, 819'u (%88,6) RT almadı. Ayrıca 51 NLPHL olgusunun dördü RT aldı. Bunların dışında 931 olgumuzun 13'ü (%1,4) immunoterapi alır iken, 51 NLPHL olgumuzun hiçbiri immunoterapi almadı.

#### Hodgkin Lenfomada Sağ Kalım Özellikleri

Sağ kalım analizleri bilinen 971 olgunun 1 yıllık sağ kalımı %92, 5 yıllık sağ kalım %81, 7 yıllık sağ kalım %77,10 yıllık sağ kalım %70, 15 yıllık sağ kalım %62, 20 yıllık sağ kalım %55, 25 yıllık sağ kalım %43 tür. Medyan sağ kalım 302 ay (%95 güven aralığı 231,6-302,0) olarak bulundu. NLPHL da sağ kalım KHL'ya göre daha iyi olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Sağ kalım verilerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi (Tablo-4, Tablo-5) ve (Tablo-6)'da verilmiştir.

Kİ lokalizasyonundan tanı alan olguların tamamı KHL grubunda olup, nodal ve ektranodal lokalizasyondan tanı alan olgularla kıyaslandığında genel sağ kalımın belirgin kısa olduğu ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı ( $p<0,0001$ ). Ancak diğer lokalizasyonlar arasında bir fark bulunmadı.

Beklenildiği gibi tedavi alanlarda sağ kalım, almayanlara göre daha uzun idi ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ( $p<0,0001$ ). Tedavi rejimlerine baktığımızda, KT almayanlarda ortalama sağ kalım 181,9 ay, medyan sağ kalım 166 ay (%95 güven aralığı 128,2-231,5) olup; alanlarda ortalama sağ kalım 231,1 ay, medyan sağ kalım 302 ay (%95 güven aralığı 281,7-302,0) dır. İstatistiksel olarak aradaki fark anlamlı idi ( $p<0,0001$ ). RT alanlarda sağ kalım, almayanlara göre daha iyi olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $p=0,246$ ) (Tablo-4).

**Tablo-4.** Sağ kalım verilerinin ayrıntılı değerlendirilmesi.

	1-yıllık sağ kalım	5-yıllık sağ kalım	10-yıllık sağ kalım	15-yıllık sağ kalım	20-yıllık sağ kalım	
NLPHL	%96	%82	%72	%60		p>0,05
KHL	%92	%81	%71	%62	%55	
NSKHL	%95	%84	%76	%68	%63	p>0,05
MSKHL	%92	%84	%74	%66	%66	
LZKHL	%93	%82	%64	%54	%40	
LFKHL	%73	%68	%68	%68	%68	
EBV negatif	%92	%85	%76	%76	%76	p>0,05
EBV pozitif	%89	%81	%74	%52	%52	
Erkek	%91	%80	%67	%55	%46	p=0,006
Kadın	%93	%83	%76	%76	%76	
Kİ negatif	%94	%87	%79	%68		p<0,0001
Kİ pozitif	%80	%62	%52	%52		
Lokalize	%95	%85	%79	%70		p<0,0001
Bölgesel	%92	%80	%70	%67		
Yaygın	%83	%69	%55	%46		
Tedavi -	%83	%67	%61	%50	%50	p<0,0001
Tedavi +	%94	%84	%73	%65	%55	
KT -	%85	%70	%60	%49	%38	p<0,0001
KT +	%94	%85	%74	%65	%60	
RT -	%91	%81	%71	%60	%53	p=0,246
RT +	%97	%86	%71	%69	%59	

**Kısaltmalar:** NLPHL: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma, KHL: Klasik Hodgkin lenfoma, NSKHL: Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma, MSKHL: Mikst sellüler klasik Hodgkin lenfoma, LZKHL: Lenfosit zengin klasik Hodgkin lenfoma, LFKHL: Lenfosit fakir klasik Hodgkin lenfoma, EBV: Epstein Barr Virus, Kİ: Kemik iliği, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi.

**Tablo-5.** Sağ kalım verilerinin histolojik tip, cinsiyet ve EBV ilişkisi açısından değerlendirilmesi.

	1-yıllık sağ kalım	5-yıllık sağ kalım	10-yıllık sağ kalım	15-yıllık sağ kalım	20-yıllık sağ kalım	
<b><u>NLPHL</u></b>						
Erkek	%97	%87	%77			p=0,472
Kadın	%94	%71	%62	%62		
<b><u>KHL</u></b>						
Erkek	%90	%79	%67	%55	%46	p=0,003
Kadın	%93	%84	%76	%76	%76	
EBV negatif	%92	%85	%77	%77		p=0,232
EBV pozitif	%89	%81	%73	%52	%52	
<b><u>NSKHL</u></b>						
Erkek	%95	%79	%65	%55	%48	p=0,001
Kadın	%95	%89	%83	%83	%83	
EBV negatif	%95	%88	%83			p=0,135
EBV pozitif	%92	%84	%73			
<b><u>MSKHL</u></b>						
Erkek	%92	%84	%75	%65	%65	p=0,758
Kadın	%91	%82	%72	%72	%72	
EBV negatif	%90	%84	%70	%70		p=0,968
EBV pozitif	%90	%83	%78	%62	%62	

**Kısaltmalar:** NLPHL: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma, KHL: Klasik Hodgkin lenfoma, NSKHL: Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma, MSKHL: Mikst sellüler klasik Hodgkin lenfoma, EBV: Epstein Barr Virus.



**Tablo-6.** Yerleşim yerine göre sağ kalım verilerinin değerlendirilmesi.

	1 yıllık sağ kalım	5 yıllık sağ kalım	10 yıllık sağ kalım	15 yıllık sağ kalım	20 yıllık sağ kalım	Ortalama sağ kalım
LN, lokalizasyonu bilinmeyen	%94	%79	%79	%70	-	152,8 ay
Servikal LN	%93	%87	%80	%73	%73	215,1 ay
İnguinal LN	%91	%70	%67	%60	%60	200,4 ay
Aksiller LN	%95	%79	%71	%66	-	175,7 ay
İntraabdominal LN	%91	%83	%83	-	-	141,1 ay
İntratorasik LN	%84	%84	%47	-	-	127,2 ay
Multiple LN	%93	%86	%65	%65	-	152,8 ay
Ekstranodal	%76	%71	%69	%55	%55	164,5 ay
Kemik iliği	%73	%48	%29	%29	-	93,7 ay

p&lt;0,0001

**Kısaltmalar:** LN: Lenf nodülü.

## Tartışma

Hodgkin lenfoma (HL), genellikle genç erişkin dönemde karşımıza çıkan ve tedavi rejimleri ile kür olabilen malign neoplazidir. HL'nın yıllık insidansı, her 100.000 popülasyonda 2,8-3 olgudur(2). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), her yıl yaklaşık 8.500 yeni hasta HL tanısı almaktadır(3,5). Bu sayı lenfoma tanısı alan hastaların %10'unu oluşturmaktadır (3,6). Bizim merkezimizde ise bu oran %21'dir. Yayınlarla baktığımızda da dünyada en sık görülen ikinci lenfoma tipi olup, görülme oranı %15-25 arasında değişmektedir (7). Ayrıca ABD'de yeni tanı alan kanser vakalarının yaklaşık %0,5'ini oluşturmaktadır (6). Bizim serimizde ise tüm kanser vakalarının %1,1'ini oluşturmaktadır. Literatür ile kıyaslandığında bizim oranlarımızın fazla olmasının nedeni, merkezimizin Ege Bölgesi'nin en büyük hastanesi olması ve ayırıcı tanı açısından zorluklar yaşanabilen bu vakaların, merkezimize yönlendirilmesi ile ilişkili olabilir.

DSÖ'de NLPHL'ler tüm HL'ların yaklaşık %10'unu oluşturur(1). Ancak bazı çalışmalarda %5 ve altında olduğu bulunmuştur(7-10). Bizim çalışmamızda %5,6 dolayında saptandı. Çalışmamızda 18 yaş altı olguların olmaması, oranımızın düşük olmasının nedenlerinden biri olabilir, çünkü hayatın 4.-5. dekatında pik yapmasına rağmen, çocukluk yaş grubunda da yaygın olarak karşımıza çıkar (1,11). ABD'de 2000-2014 yılları arasında, 1401 NLPHL verisinin değerlendirildiği çalışmada da ortalama yaş 43 olarak bulunmuş; erkeklerde daha fazla olduğu

saptanmıştır (12). Bizim serimizde de ortalama yaş 42,5 ve erkek:kadın oranı 2:1 idi. Ayrıca histolojik tiplere baktığımızda NSKHL'da ortalama yaş 33 olup, literatüre benzer şekilde en küçük yaş dağılımı bu grupta görüldü(1,11). LFKHL'da olgu sayımız çok olmamakla birlikte, ortalama yaş 49,5 idi.

KHL alt tiplerine baktığımızda; çalışmamızda, %52 NSKHL, %38 MSKHL, %6,5 LZKHL, %3,5 LFKHL dağılımı ile karakterliydi. Avrupa ve ABD verilerine göre, NSKHL %70, MSKHL %20-25, LZKHL %5, LFKHL <%1 dolayındadır(1). Memiş ve ark yaptığı ulusal çalışmada erişkin HL olgularında %47 NSKHL, %35 MSKHL, %12 LZKHL ve %7 LFKHL dağılımı ile karakterliydi(13). NSKHL, gelişmiş ülkelerde ve kentsel bölgelerde daha sık görülürken, MSKHL ve LFKHL gelişmekte olan ülkelere ve kırsal bölgelerde daha sıktır. Çalışmamızda MSKHL ve LFKHL'nın gelişmiş ülkelere göre öne çıktığını gördük.

NSKHL hariç, tüm HL'lar erkeklerde daha sıktır (1,2,9,12). Bizim olgularımızın da %60'ı erkekti. Ayrıca literatüre benzer şekilde, NSKHL kadınlarda erkeklere göre daha fazla saptandı ve LFKHL hariç, diğer histolojik tipler de erkeklerde kadınlara göre belirgin yüksekti. Histolojik tiplere göre cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak da anlamlı saptandı (p<0,0001).

Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde HL olgularında EBV görülme oranı %26-50 arasında değişirken (14,15); NLPHL olguları dışlandığında bu oran %28-62'lere çıkmaktadır (2). NLPHL'da

EBV görülme oranı %5'in altındadır. Bizim serimizde EBV görülme oranı KHL'da %52,7'dir. NLPHL olgularımızın tamamı EBV negatif (p<0,0001). Literatürde EBV pozitifliği MSKHL'da en yüksek (%50-70) olup, NSKHL'de ise %10-42 dolayındadır(2,15). Bizim serimizde MSKHL olgularımızda %77, NSKHL'da %34 dolayında olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamdı bulundu (p<0,0001). Çin ve Kore'den bildirilen yayınlarda EBV ilişkili HL görülme oranları sırasıyla %61-68 ve %63-70 dolayındadır (2,16-18). Ayrıca Latin Amerika ülkelerinde de bu oran %67-94'lere çıkmaktadır (2,19-21). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında EBV görülme oranları farklılık göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde HL'da EBV pozitifliği daha sıktır ve hastalık daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır(14). Bizim serimizde de EBV görülme oranları, gelişmiş ülkelere kıyaslandığında fazladır. Ancak Asya ve Latin Amerika'ya göre de daha düşüktür.

NLPHL çoğunlukla asemptomatik olup, periferik lenf nodüllerinde büyüme ile kendini gösterir. En sık servikal, aksiller ve inguinal lenf nodülleri tutulur(1,3). Bizim serimizde de en sık sırasıyla %49 servikal, %21 aksiller ve %15 inguinal lenf nodülü tutulumu gözlemlendi. İntratorasik LN, ektranodüler lokalizasyon ve Kİ yerleşiminden tanı alan olgu saptanmadı. KHL'lar en sık servikal lenf nodülü (%75) olmak üzere mediastinal, aksiller ve paraaortik lokalizasyonlarda gelişir. Çalışmamızda en sık %57,5 servikal LN olmak üzere sırasıyla %8,5 aksiller ve %7,8 inguinal LN tutulumu saptandı. Ayrıca mediastinal lokalizasyondan tanı alan olgularımız (intratorasik-mediastinal lenf nodülü ve mediastinal küçük doku örnekleri) birlikte değerlendirildiğinde oranımız %6,6 dolayında bulundu. KHL'de primer ektranodal tutulum nadirdir (1). Bizim çalışmamızda da en sık akciğer olmak üzere sırasıyla karaciğer, nazofarinks, yumuşak doku, tonsil, kemik ve dalak olmak üzere ektranodal lokalizasyondan tanı alan olgularımız %4,7 dolayında idi. Yang ve ark yaptığı çalışmada en sık akciğer olmak üzere sırasıyla kemik, nazofarinks, parotis, beyin ve adrenal bez olmak üzere primer ektranodal HL oranı %7,4 dolayında bulunmuştur (22). Ayrıca literatürde ki çalışmalara baktığımızda, primer ektranodal HL oranı yaklaşık %5-10 dolayında bildirilmiştir (23,24).

Daha indolan seyirli NLPHL'da Kİ tutulumu neredeyse hiç beklenmez iken, KHL'da %5 dolayındadır (1). Ancak bazı çalışmalarda bu

oran %5-15 dolayındadır (25). NLPHL olgularımızın hiçbirinde Kİ tutulumu gözlenmedi. KHL olgularımızın ise %12,4'ünde Kİ tutulumu saptandı. KHL alt tiplerine baktığımızda LFKHL'da Kİ tutulumu en fazla olup, %27 dolayında bulundu. İkinci sırada, MSKHL'da %11 dolayında Kİ tutulumu saptandı. Ancak LFKHL'da az sayıda hasta olduğu için istatistiksel olarak karşılaştırılmadı. Tedavideki ilerlemeler ile histolojik alt tip ve prognostik özellikler arasında belirgin farklar ortadan kalkmış olmasına rağmen, LFKHL daha kötü prognostik özellikler gösterir (11). Evre, tümörün büyüklüğü, ileri yaş ve B semptomlarının varlığı da hastalığın seyrinde önemli rol oynar (1,2,12). Literatüre baktığımızda LFKHL'da Kİ tutulumu sık iken, MSKHL'da %10, NSKHL'da ise %3 olarak görülmektedir (1). Shimabukuro-Vornhagen ve ark yaptığı çalışmada da NSKHL'da Kİ tutulumu %3 dolayında izlenmiştir (9). Bizim serimizde literatürden farklı olarak NSKHL'da %8 dolayında bulundu.

NLPHL indolan seyirli ve genellikle erken evrede karşımıza çıkarken, %20 dolayında olgu ileri evrede tanı alabilir. KHL ise daha agresif özellikler gösterir (1,9). Hastalığın yayılımına baktığımızda, bizim serimizde, NLPHL %78 lokalize kalma eğilimi gösterirken, KHL'da bu oran %58 dolayında bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0,039). Bizim serimizde NLPHL'nın %16 dolayında yaygın hastalık oluşturduğu dikkatimizi çekti. KHL, NOS yanı sıra daha kötü prognostik özellikleri bilinen, LFKHL ve MSKHL gruplarında bölgesel ve yaygın hastalık oluşumu diğer gruplara göre belirgindi.

Tüm HL olgularımızın 1, 5, 10, 15 ve 20 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %92, %81, %70, %62 ve %55 dolayındadır. Bazzeh ve ark yaptığı çalışmada 5, 10 ve 15 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %80, %73 ve %67 olarak bildirilmiştir (11). NLPHL'da sağ kalım KHL'ya göre daha uzun olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Gerber ve ark yaptığı çalışmada KHL'da 5, 10 ve 15 yıllık sağ kalım sırasıyla %81, %74 ve %69 dolayında bulunmuş (8); bizim serimizde %81, %71 ve %62 dolayında olup, yaklaşık benzer oranlar dikkati çekmiştir. Memiş ve ark yaptığı çalışmada da 5 ve 10-yıllık sağ kalım oranları %80,4 ve %72,9 olarak bildirilmiştir (13). Histolojik alt tip ve EBV ile prognoz arasında bir ilişki saptanmaz iken, HL'da erkeklerde kadınlara göre sağ kalımın

daha kısa olduğu dikkatimizi çekti ( $p=0,006$ ). Bazzeh ve ark yaptığı çalışmada da erkeklerde sağ kalım kadınlara göre daha kısa ve istatistiksel olarak anlamlı idi (11). Alt tiplere baktığımızda da benzer şekilde NSKHL ve KHL'da erkeklerde sağ kalım daha kısa idi ( $p=0,001$ ,  $p=0,003$ ). Literatüre benzer olarak, NLPHL olgularımızda cinsiyet ve sağ kalım arasında bir fark saptanmadı (12). Ki lokalizasyonundan tanı alan olguların tamamı KHL grubunda olup, nodal ve ektranodal lokalizasyondan tanı alan olgularla kıyaslandığında genel sağ kalımın belirgin olarak daha kısa olduğu ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı ( $p<0,0001$ ). Ancak diğer lokalizasyonlar arasında bir fark bulunmadı.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; uygulanan tedavi rejimi, hastalığın evresi, ileri yaş ve tümörün yaygınlığı sağ kalım oranlarını etkilemektedir (1–3,11). Bizim olgularımızda da Kİ tutulumu olanlarda, olmayanlara göre sağ kalımın daha kısa olduğu ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,0001$ ). Hastalığın yaygınlığını değerlendirdiğimizde lokalize olan grupta sağ kalım en iyi iken, bölgesel ve yaygın hastalık oluşturan gruplara gidildikçe sağ kalımın kısaldığı dikkatimizi çekti ( $p<0,0001$ ). KHL'da tedavideki ilerlemeler ile 5-yıllık sağ kalım oranları %90'ların üzerine çıkmıştır (1,3,26). Çalışmamızda da beklenildiği gibi tedavi alanlarda sağ kalım, almayanlara göre daha uzun idi ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ( $p<0,0001$ ). Tedavi rejimlerine baktığımızda, medyan sağ kalım KT almayanlarda 166 ay, alanlarda 302 ay olup, istatistiksel olarak aradaki fark anlamlı idi ( $p<0,0001$ ). Tedavi rejimleri yıllar içerisinde bazı değişimler göstermiş, RT eskiden daha çok tercih edilirken, günümüzde geri planda kalmıştır (3,11). Bizim olgularımızın da %11,4'üne RT uygulandı. RT alanlarda sağ kalım almayanlara göre daha iyi olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $p=0,246$ ).

#### Kaynaklar

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition (IARC WHO Classification of Tumours, Volume 2). International agency for research on Cancer (IARC). Lyon, 2017:423-442.
2. Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1996;9(3):401–16.
3. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2018;93:704–15.
4. Alexander FE, Jarrett RF, Lawrence D, et al. Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents. *Br J Cancer* 2000;82(5):1117–21.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7–30.
6. Shanbhag S, Ambinder R. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin* 2019;68(2):116–32.

Ancak bazı çalışmalarda RT uygulananlarda sağ kalımın daha iyi olduğu vurgulanmaktadır (8,11).

HL sıklığı ve mortalite oranları tüm dünyada değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle toplumumuzda HL'ya ait epidemiyolojik ve sağ kalım özelliklerinin anlaşılması, global verilerle karşılaştırılarak tarama ve tedavi protokollerinin oluşturulabilmesi ve ulusal hastalık stratejisi belirlenebilmesi açısından önem taşımaktadır.

#### Sonuç

Sonuç olarak, EUKAM tarafından kaydedilmiş, 25 yıllık veri analiz bulgularımıza göre HL, en sık görülen ikinci lenfoma tipi olup, erkeklerde kadınlara göre daha sık karşımıza çıkmaktadır. NSKHL en sık görülen KHL alt tipi olmakla birlikte, gelişmiş ülkelere göre biraz daha az görüldüğü, MSKHL ve LFKHL alt tiplerinin ise daha ön plana çıktığı dikkatimizi çekmektedir. Ayrıca EBV görülme oranları, gelişmiş ülkelere kıyaslandığında daha fazla olup, Asya ve Latin Amerika'ya göre de daha düşük olduğu görülmektedir. Sağ kalım bulgularımızın literatüre benzer olduğu görülmüştür. Ayrıca, erkeklerde kadınlara göre, Kİ tutulumu olanlarda olmayanlara göre ve yaygın hastalığı olanlarda lokalize olanlara göre sağ kalım daha kısa bulunmuştur. Prognozda, cinsiyet ve evre bizim çalışmamızda da öne çıkan önemli parametrelerdendir.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Teşekkür:** Bu çalışma 25 yıllık uzun bir dönemi kapsamaktadır. Bu süreçte emekleri geçen tüm Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri ve olguların tanı sürecinde eğitimimize sonsuz katkılarından dolayı hocamız Prof. Dr. Saliha Soydan'a, EUKAM yetkilisi Ömer Karaca başta olmak üzere tüm kanser kayıt elemanlarına teşekkür ederiz.

7. Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris NL, Quintanilla FL, Orazi A. Hematopathology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Ltd; 2016:507-45.
8. Gerber NK, Atria CL, Elkin EB, Yahalom J. Characteristics and Outcomes of Patients With Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma Versus Those With Classical Hodgkin Lymphoma: A Population-Based Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(1):76–83.
9. Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, et al. Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Lymphoma: Clinical Presentation and Treatment Outcome in 100 Patients Treated Within German Hodgkin's Study Group Trials. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5739–45.
10. Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;85(2):216–37.
11. Bazzeh F, Rihani R, Howard S, Sultan I. Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1988 – 2005: an analysis of 21734 cases. *Leuk Lymphoma* 2010;51(12):2198-207.
12. Pauw D. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in USA between 2000 and 2014: an updated analysis based on the SEER data. *Br J Haematol* 2018;182:712–42.
13. Memiş Y, Kandaz M, Serdar L, Canyılmaz E. Hodgkin lenfomalı hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarının geriye dönük analizi: Tek merkez deneyimi. *Türk Onkoloji Dergisi* 2015;30(1):16–20.
14. Belkaid MI, Zerhouni F, Beljord K, et al. Association of Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: comparison between Algerian and French patients. *Bull Cancer*. 1995;82(5):357–63.
15. Weiss LM, Chen Y, Liu X, Shibata D. Epstein-Barr Virus and Hodgkin's Disease. A correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study. *Am J Pathol* 1991;139(6):1259–65.
16. Zhou XG, Hamilton-Dutoit SJ, Yan QH, Pallesen G. The association between Epstein-Barr virus and Chinese Hodgkin's disease. *Int J Cancer*. 1993;55(3):359–63.
17. Park CS, Juhng SW, Brigati DJ, Montone KT. Analysis of Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease: Experience of a single university hospital in Korea. *J Clin Lab Anal* 1994;8(6):412–7.
18. Chan JK, Yip TT, Tsang WY, Lau WH, Wong CS, Ma VW. Detection of Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease occurring in an oriental population. *Hum Pathol* 1995;26(3):314–8.
19. Chang KL, Albújar PF, Chen YY, Johnson RM, Weiss LM. High prevalence of Epstein-Barr virus in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease occurring in Peru. *Blood* 1993;81(2):496–501.
20. Gulley ML, Eagan PA, Quintanilla-Martinez L, et al. Epstein-Barr virus DNA is abundant and monoclonal in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease: association with mixed cellularity subtype and Hispanic American ethnicity. *Blood* 1994;83(6):1595–602.
21. Quintanilla-Martínez L, Gamboa-Domínguez A, Gámez-Ledesma I, Orozco-Estevez H, Angeles-Angeles A. High prevalence of the Epstein-Barr virus in a Mexican population with Hodgkin's disease. *Rev Invest Clin* 1994;46(5):355–62.
22. Yang M, Ping L, Liu W, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of primary extranodal classical Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *Hematology* 2019;24(1):413-19.
23. Ma J, Wang Y, Zhao H, et al. Clinical characteristics of 26 patients with primary extranodal Hodgkin lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(8):5045–50.
24. Men Y, Sun X, Wei D, Yu Z. Primary extranodal head and neck classical Hodgkin lymphoma: A rare clinical case report. *Exp Ther Med* 2016;12(2):1007–11.
25. Laurent C, Arber DA, Johnston P, Fend F, Zamo A, Attygalle AD. Diagnosis of classic Hodgkin lymphoma on bone marrow biopsy. *Histopathology* 2020;76(7):934-41.
26. Connors JM. Hodgkin's Lymphoma — The Great Teacher. *N Engl J Med* 2011;365(3):264-5.