T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA TEDAVİNİN UZUN DÖNEMDE TİROİD ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Ece İrem DEVECİ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2026

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI HODGKİN LENFOMALI HASTALARDA TEDAVİNİN UZUN DÖNEMDE TİROİD ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Ece İrem DEVECİ

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hilal Susam ŞEN
Prof. Dr. Melis GÜLTEKİN
Dr. Öğr. Üyesi Yağmur ÜNSAL

ANKARA
2026

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Hilal SUSAM ŞEN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazdığımı beyan ederim.

Dr. Ece İrem DEVECİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren, desteğini her aşamada hissettiğim değerli tez danışmanım Doç. Dr. Hilal Susam Şen'e,

Tezimin radyoterapi ile ilgili her aşamasında büyük bir titizlikle yanımda olan, zamanını ve emeğini esirgemeyen Prof. Dr. Melis Gültekin'e,

Değerlendirmeleri ve yapıcı eleştirileriyle çalışmamın gelişmesine katkıda bulunan, farklı bakış açıları kazanmamı sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Yağmur Ünsal'a,

Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Varan'a ve Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyelerine,

Asistanlığımın mesleki ve kişisel olarak en önemli dönemlerinde yanımda olan, hekimliği ve insanlığıyla kendime örnek aldığım Prof. Dr. Gülen Eda Utine'ye,

Birer ağabey olarak gördüğüm, merhametleri ve insanlıklarıyla kendimi daima güvende hissettiren Doç. Dr. Selman Kesici ve Doç. Dr. Mehmet Çeleğen'e,

Başasistanlık dönemimde ve sonrasında desteğini hissettiğim Öznur Seçkin'e ve karşılaştığım sorunlarda çözüm bulmama içtenlikle yardımcı olan Çiğdem Ercan'a,

Asistanlık hayatımın güzel ve zor anlarını paylaştığım Gizem Arıcan'a ve çömezliğimden uzmanlık eğitimimin sonuna kadar bu yolculuğu dayanışmaları ve arkadaşlıklarıyla güzelleştiren tüm asistan arkadaşlarıma,

Erzurum'dan üniversiteye, üniversiteden asistanlığa hayatımın pek çok dönemini benimle paylaşan, en zor zamanlarımda yanımda olan can dostum Nefise Tuğçe Zor'a,

Başasistanlık dönemimden bugüne hayatımın en kıymetli yol arkadaşlarından biri olan, çoğu zaman tek bir bakışımdan beni anlayan Zeynep Özüm Kadıoğlu Gündüz'e,

Bana her zaman benden daha çok inanan, sevgisini ve desteğini hiç eksik etmeyen canım babam Ufuk Deveci'ye; yalnızca annem değil, en yakın arkadaşım ve sırdaşım olan canım annem Meryem Deveci'ye

Gönülden teşekkür ederim.

Dr. Ece İrem DEVECİ
Ankara, 2026

ÖZET

Deveci, E.İ. Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Tedavinin Uzun Dönemde Tiroid Üzerine Etkileri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2026. Çocukluk çağı Hodgkin lenfomasında (HL) yüksek sağ kalım hızına ulaşılmasıyla tedaviye bağlı geç etkilerin önemi artmıştır. Bu çalışmada, çocukluk çağında HL nedeniyle tedavi edilen hastalarda uzun dönemde gelişen tiroid fonksiyon ve yapısal bozukluklarının sıklığı, gelişim zamanları ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı. Bu tek merkezli retrospektif çalışmada, 1 Şubat 1999–1 Şubat 2024 tarihleri arasında 18 yaşından önce HL tanısı alan 370 hastanın kayıtları tarandı; tedavi sonrası tiroid fonksiyon testlerinde (TFT) bozukluk ve/veya tiroid ultrasonografisinde (USG) patolojik bulgu saptanan ve çalışma kriterlerini karşılayan 175 hasta değerlendirildi. İlk tiroid laboratuvar bozukluğu en sık subklinik hipotiroidiydi (%61,1); izlem süresince hastaların %46,9'unda primer hipotiroidi saptandı. İlk tiroid laboratuvar bozukluğu tedaviden ortanca 2,22 yıl, ilk tiroid USG anormalliği ise 5,40 yıl sonra saptandı. USG yapılan hastalarda tiroid parankim heterojenitesi %18,3, tiroid hacminde azalma %40,5 ve tiroid nodülü %42,5 oranında saptandı. Sekonder tiroid malignitesi 10 hastada (%5,7) gelişti ve tümünde boyun bölgesi radyoterapi (RT) alanındaydı. Çok değişkenli analizde daha yüksek boyun-supraklaviküler fossa (SCF) RT dozu primer hipotiroidi (1 Gy başına aOR 1,084; %95 GA 1,015–1,159; p=0,017), daha uzun toplam izlem süresi ise tiroid nodülü saptanma olasılığıyla ilişkiliydi (yıl başına aOR 1,159; %95 GA 1,085–1,238; p<0,001). Boyun bölgesinin RT alanında bulunması tiroid bozukluğunun gelişim hızını artırdı (aHR 1,886; %95 GA 1,118–3,182; p=0,017). Tiroid bozukluklarının tedavi sonrasında erken dönemden itibaren uzun yıllar boyunca ortaya çıkabildiği ve tiroid fonksiyon bozukluklarının yapısal bozukluklardan daha erken saptandığı görüldü. Bulgular, tiroidin doğrudan ışınlanması ve artan RT dozunun hipotiroidiyle, tiroid geç etkilerinin gelişim zamanlarının ise tedavi ve izlem özellikleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Çocukluk çağı HL sağ kalanlarında tiroid fonksiyonlarının ve yapısal bulguların tedavi maruziyetleri dikkate alınarak uzun dönem izlenmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı kanser sağ kalanları; Hodgkin lenfoma; radyoterapi; tiroid hastalıkları; uzun dönem olumsuz etkiler.

ABSTRACT

Deveci, E.I. Long-Term Effects of Treatment on the Thyroid in Patients with Childhood Hodgkin Lymphoma. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2026. High survival rates in childhood Hodgkin lymphoma (HL) have increased the importance of treatment-related late effects. This study aimed to evaluate the frequency and timing of long-term thyroid function and structural abnormalities after childhood HL treatment and their associated factors. In this single-center retrospective study, records of 370 patients diagnosed with HL before age 18 between February 1, 1999, and February 1, 2024, were reviewed; 175 patients with post-treatment thyroid function test (TFT) abnormalities and/or pathological thyroid ultrasonography (US) findings who met the study criteria were evaluated. The most common first thyroid laboratory abnormality was subclinical hypothyroidism (61.1%); primary hypothyroidism was detected in 46.9% during follow-up. Median times to the first thyroid laboratory and US abnormalities were 2.22 and 5.40 years after treatment, respectively. Among patients who underwent US, thyroid parenchymal heterogeneity, decreased thyroid volume, and thyroid nodules were detected in 18.3%, 40.5%, and 42.5%, respectively. Secondary thyroid malignancy developed in 10 patients (5.7%), all of whom had the neck included in the radiotherapy (RT) field. In multivariable analysis, higher neck–supraclavicular fossa (SCF) RT dose was associated with higher odds of primary hypothyroidism (aOR per 1 Gy, 1.084; 95% CI 1.015–1.159; p=0.017), while longer total follow-up was associated with higher odds of thyroid nodules (aOR per year, 1.159; 95% CI 1.085–1.238; p<0.001). Inclusion of the neck in the RT field increased the hazard of thyroid disorders (aHR 1.886; 95% CI 1.118–3.182; p=0.017). Thyroid disorders were found to occur from the early post-treatment period and continue to emerge over many years, with thyroid function abnormalities detected earlier than structural abnormalities. The findings indicate that direct thyroid irradiation and increasing RT dose are associated with hypothyroidism, while the timing of thyroid late effects is associated with treatment and follow-up characteristics. Long-term monitoring of thyroid function and structural findings in childhood HL survivors is important, considering treatment exposures.

Keywords: Hodgkin disease; long term adverse effects; radiotherapy; survivors of childhood cancer; thyroid diseases.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK BEYAN ... **iii**

TEŞEKKÜR ... **iv**

ÖZET ... **v**

ABSTRACT ... **vi**

İÇİNDEKİLER ... **vii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ... **x**

ŞEKİLLER ... **xiii**

TABLOLAR ... **xvi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ ... **1**

2. GENEL BİLGİLER ... **3**

2.1. Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfoması ... 3

2.1.1. Tanım ... 3

2.1.2. Histopatolojik Sınıflama ... 3

2.1.3. Epidemiyoloji ... 4

2.1.4. Etiyopatogenez ... 4

2.1.5. Klinik Bulgular ... 5

2.1.6. Tanı ... 6

2.1.7. Evreleme ... 7

2.1.8. Prognostik Faktörler ... 9

2.2. Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfomasında Tedavi ... 9

2.2.1. Tedavi Prensipleri ... 9

2.2.2. Kemoterapi ... 10

2.2.3. Tedavi Yaklaşımlarının Tarihsel Gelişimi ... 12

2.2.4. Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfomasında Kemoterapi Protokolleri ... 13

2.2.5. Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfomasında Temel Klinik Çalışmalar ... 13

2.2.6. Relaps ve Refrakter Hastalık ... 15

2.2.7. Radyoterapi ... 15

2.2.8. Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfomasında Radyoterapi Yaklaşımları ... 18
2.2.9. Tedavi Sonrası İzlem ... 21
2.3. Çocuklarda Görülen Tiroid Hastalıkları ... 22
2.3.1. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları ... 22
2.3.1.1. Hipotiroidi ... 22
2.3.1.2. Hipertiroidi ... 24
2.3.1.3. Otoimmün Tiroid Hastalıkları ... 24
2.3.2. Tiroidin Yapısal Hastalıkları ... 25
2.3.2.1. Tiroid Nodülleri ... 25
2.3.2.2. Tiroid Kanserleri ... 28
2.4. Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfoma Tedavisinden Sonra Görülen Uzun Dönem Etkiler ... 28
2.4.1. Genel Bakış ... 28
2.5. Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfoma Sağ Kalanlarında Görülen Uzun Dönem Tiroid Etkileri ... 30
2.5.1. Hodgkin Lenfoma Tedavisi ile İlişkili Tiroid Hastalıkları ... 30
2.5.2. Uzun Dönem Tiroid Etkileri için Risk Faktörleri ... 33
2.5.3. Tarama ve Uzun Dönem İzlem ... 35
3. GEREÇ VE YÖNTEM ... 37
3.1. Araştırmanın Tasarımı ve Çalışma Grubu ... 37
3.2. Demografik ve Hastalık ile İlişkili Veriler ... 38
3.3. Kemoterapi ile İlişkili Veriler ... 38
3.4. Radyoterapi ile İlişkili Veriler ... 39
3.5. Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi ... 40
3.6. Tiroid Ultrasonografi Bulgularının Değerlendirilmesi ... 41
3.7. Tiroid Bozuklukları ve İzlem Süresinin Tanımlanması ... 42
3.8. İstatistiksel Analiz ... 42
3.9. Etik Kurul Onayı ... 45
4. BULGULAR ... 46
4.1. Hastaların Demografik ve Hastalık ile İlişkili Özellikleri ... 46
4.2. Hodgkin Lenfoma Tedavisi ile İlişkili Özellikler ... 49
4.2.1. Kemoterapi ile İlişkili Özellikler ... 49

4.2.2. Radyoterapi ile İlişkili Özellikler 50
4.3. Tiroid Bozuklukları ile İlişkili Bulgular 51
4.3.1. Tiroid Laboratuvar Bulguları 52
4.3.2. Tiroid Ultrasonografi Bulguları ve Tiroidin Yapısal Sonlanımları 54
4.4. Tiroid Bulgularının Gelişim Zamanları ve İzlem Özellikleri 56
4.5. Tiroid Bozuklukları ile Demografik ve Tedaviye İlişkin Faktörler Arasındaki İlişkiler 57
4.5.1. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları ile İlişkili Faktörler 57
4.5.2. Tiroidin Yapısal Bozuklukları ile İlişkili Faktörler 64
4.6. Tiroid Sonlanımlarının Bağımsız Belirleyicileri 72
4.7. Tiroid Fonksiyon ve Yapısal Bozukluğunu Belirlemeye Yönelik ROC Analizleri 74
4.8. Tiroid Sonlanımlarının Zaman İçindeki Gelişimi ve İlişkili Faktörler 78
4.8.1. Kaplan-Meier Analizleri 78
4.8.2. Cox Regresyon Analizleri 95
5. TARTIŞMA 101
5.1. Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri 101
5.2. Tiroid Etkileniminin Genel Özellikleri ve Zamanlaması 102
5.3. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları ve İlişkili Faktörler 105
5.3.1. Subklinik Hipotiroidi 105
5.3.2. Primer Hipotiroidi 108
5.3.3. Subklinik Hipertiroidi 113
5.3.4. Levotiroksin Gereksinimi 115
5.4. Tiroid Ultrasonografi Bulguları ve Yapısal Tiroid Değişiklikleri 116
5.4.1. Tiroid Parankim Heterojenitesi ve Otoimmün Tiroidit 118
5.4.2. Tiroid Bezi Hacminin Azalması 120
5.4.3. Tiroid Nodülleri 122
5.4.4. Sekonder Tiroid Malignitesi 125
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 130
7. KAYNAKLAR 136
8. EKLER 145
Ek 1. Etik Kurul Onayı 145

SİMGELER VE KISALTMALAR

2D RT:	İki boyutlu radyoterapi *(Two-dimensional radiotherapy)*
3D-CRT:	Üç boyutlu konformal radyoterapi *(Three-dimensional conformal radiotherapy)*
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ABVD:	Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin
ABVE-PC:	Adriamisin, bleomisin, vinkristin, etoposid, prednizon, siklofosfamid
aHR:	Düzeltilmiş hazard oranı *(Adjusted hazard ratio)*
ALARA:	Makul ölçüde ulaşılabilecek en düşük düzey *(As low as reasonably achievable)*
ANOVA:	Varyans analizi *(Analysis of variance)*
aOR:	Düzeltilmiş olasılık oranı *(Adjusted odds ratio)*
anti-TG:	Anti-tiroglobulin antikoru
anti-TPO:	Anti-tiroid peroksidaz antikoru
AUC:	Eğri altında kalan alan *(Area under the curve)*
BEACOPP:	Bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon
BT:	Bilgisayarlı tomografi
BV:	Brentuksimab vedotin
CCSS:	Çocukluk Çağı Kanser Sağ Kalanları Çalışması *(Childhood Cancer Survivor Study)*
CD30:	Farklılaşma kümesi 30 *(Cluster of differentiation 30)*
CED:	Siklofosfamid eşdeğer dozu *(Cyclophosphamide equivalent dose)*
COG:	Çocuk Onkoloji Grubu *(Children's Oncology Group)*
COPDAC:	Siklofosfamid, vinkristin, prednizon, dakarbazin
COPP:	Siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon
CTV:	Klinik hedef hacim *(Clinical target volume)*
ÇAA:	Çeyrekler arası aralık
DHAP:	Deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin
Dort:	Tiroid bezinin aldığı ortalama radyasyon dozu
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DTK:	Diferansiye tiroid kanseri
EBV:	Epstein-Barr virüsü
EFRT:	Genişletilmiş alan radyoterapisi *(Extended-field radiotherapy)*
EFS:	Olaysız sağ kalım *(Event-free survival)*
EuroNet-PHL:	Avrupa Pediatrik Hodgkin Lenfoma Ağı *(European Network for Pediatric Hodgkin Lymphoma)*
FDG:	Florodeoksiglukoz

GA:	Güven aralığı
GemOx:	Gemsitabin, oksaliplatin
GPOH:	Alman Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji Derneği *(German Society for Pediatric Oncology and Hematology)*
GTV:	Makroskopik tümör hacmi *(Gross tumor volume)*
Gy:	Gray
HHT:	Hipotalamus-hipofiz-tiroid
HIV:	İnsan immün yetmezlik virüsü *(Human immunodeficiency virus*)
HL:	Hodgkin lenfoma
HRS:	Hodgkin ve Reed-Sternberg
ICE:	İfosfamid, karboplatin, etoposid
IFRT:	Tutulu alan radyoterapisi *(Involved-field radiotherapy)*
IGEV:	İfosfamid, gemsitabin, vinorelbin, prednizolon
IGHG:	Uluslararası Çocukluk Çağı Kanseri Geç Etkileri Rehberi Uyum Grubu *(International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group)*
IGRT:	Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi *(Image-guided radiotherapy)*
ILROG:	Uluslararası Lenfoma Radyasyon Onkolojisi Grubu *(International Lymphoma Radiation Oncology Group)*
IMRT:	Yoğunluk ayarlı radyoterapi *(Intensity-modulated radiotherapy)*
INRT:	Tutulu nod radyoterapisi *(Involved-node radiotherapy)*
ISPED:	İtalyan Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabetoloji Derneği *(Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology)*
ISRT:	Tutulu bölge radyoterapisi (*Involved-site radiotherapy)*
ITV:	İç hedef hacim *(Internal target volume)*
İİAB:	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
KHL:	Klasik Hodgkin lenfoma
KİT:	Kök hücre transplantasyonu
KT:	Kemoterapi
LAP:	Lenfadenopati
LF:	Lenfositten fakir
LZ:	Lenfositten zengin
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
MS:	Mikst selüler
Na-LT4:	Levotiroksin sodyum
NCCN:	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı *(National Comprehensive Cancer Network)*
NCI:	Ulusal Kanser Enstitüsü *(National Cancer Institute)*
NLPHL:	Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma
NS:	Nodüler sklerozan
OEPA:	Vinkristin, etoposid, prednizon, doksorubisin

OS:	Genel sağ kalım *(Overall survival)*
PD-1:	Programlanmış hücre ölümü proteini 1 (*Programmed cell death protein 1)*
PD-L1:	Programlanmış ölüm ligandı 1 *(Programmed death-ligand 1)*
PENTEC:	Pediatrik Normal Doku Etkileri *(Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic)*
PET/BT:	Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi
PTK:	Papiller tiroid kanseri
PTV:	Planlama hedef hacmi *(Planning target volume)*
Q1–Q3:	Birinci çeyrek–üçüncü çeyrek
ROC:	Alıcı işletim karakteristiği *(Receiver operating characteristic)*
RT:	Radyoterapi
SCF:	Supraklaviküler fossa
SS:	Standart sapma
sT3:	Serbest triiyodotironin
sT4:	Serbest tiroksin
TFT:	Tiroid fonksiyon testleri
TRAb:	TSH reseptör antikoru
TSH:	Tiroid stimülan hormon
TSI:	Tiroid stimülan immünoglobulin
USG:	Ultrasonografi
V25:	25 Gy ve üzeri doz alan tiroid hacmi
VMAT:	Hacimsel ayarlı ark tedavisi *(Volumetric modulated arc therapy)*

ŞEKİLLER

Şekil **Sayfa**

Şekil 2.1. Çocukluk çağı Hodgkin Lenfomasında radyoterapi hedef hacimlerinin tarihsel gelişimi 19

Şekil 2.2. Çocukluk çağında tiroid nodülünün ilk değerlendirme, tedavi ve izlemi 26

Şekil 3.1. Çalışma grubunun oluşturulması 37

Şekil 4.1. Hastaların toplam radyoterapi dozu kategorilerine göre dağılımı 51

Şekil 4.2. Çalışma grubunda ilk (A) ve izlem (B) süresince saptanan tiroid bozukluklarının dağılımı 51

Şekil 4.3. Tiroid laboratuvar bulgularının izlemdeki seyri 53

Şekil 4.4. Hodgkin Lenfoma tanı dönemlerine göre tiroid sonlanımlarının dağılımı 53

Şekil 4.5. Tiroid ultrasonografisi bulgularının dağılımı 54

Şekil 4.6. Hodgkin Lenfoma tanı dönemlerine göre tiroid ultrasonografisi bulgularının dağılımı 55

Şekil 4.7. Siklofosfamid eşdeğer düzeyinin primer hipotiroidi gelişimini öngörmedeki ROC eğrisi 76

Şekil 4.8. Toplam radyoterapi dozunun subklinik hipertiroidi gelişimini öngörmedeki ROC eğrisi 76

Şekil 4.9. Siklofosfamid eşdeğer düzeyi, toplam radyoterapi dozu ve toplam izlem süresinin tiroid nodülü gelişimini öngörmedeki ROC eğrileri 77

Şekil 4.10. Tiroid bezinin aldığı ortalama radyasyon dozunun tiroid hacminde azalmayı öngörmedeki ROC eğrisi 77

Şekil 4.11. Siklofosfamid eşdeğer düzeyine göre tiroid hastalığı gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 78

Şekil 4.12. Boyun bölgesine uygulanan radyoterapinin yönüne göre tiroid hastalığı gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 79

Şekil 4.13. Tanı dönemine göre tiroid hastalığı gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 79

Şekil 4.14. Radyoterapi uygulama tekniğine göre tiroid hastalığı gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 80

Şekil 4.15. Siklofosfamid eşdeğer düzeyine göre ilk laboratuvar bozukluğu gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 80

Şekil 4.16. Tanı dönemine göre ilk laboratuvar bozukluğu gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 81

Şekil 4.17. Tiroid bezinin tamamının radyoterapi alanı içerisinde bulunmasına göre ilk laboratuvar bozukluğu gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 81

Şekil 4.18. Radyoterapi tekniğine göre primer hipotiroidi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 82

Şekil 4.19. Siklofosfamid eşdeğer düzeyine göre primer hipotiroidi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 82

Şekil 4.20. Tanı dönemine göre primer hipotiroidi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 83

Şekil 4.21. Tanı dönemine göre tiroid ultrasonografisinde patoloji saptanmasının Kaplan-Meier eğrileri 84

Şekil 4.22. Siklofosfamid eşdeğer düzeyine göre tiroid ultrasonografisinde patoloji saptanmasının Kaplan-Meier eğrileri 84

Şekil 4.23. Ailede tiroid hastalığı öyküsüne göre tiroid ultrasonografisinde patoloji saptanmasının Kaplan-Meier eğrileri 85

Şekil 4.24. Toplam radyoterapi dozuna göre tiroid ultrasonografisinde patoloji saptanmasının Kaplan-Meier eğrileri 85

Şekil 4.25. Radyoterapi alan yaklaşımına göre tiroid ultrasonografisinde patoloji saptanmasının Kaplan-Meier eğrileri 86

Şekil 4.26. Radyoterapi uygulama tekniğine göre tiroid ultrasonografisinde patoloji saptanmasının Kaplan-Meier eğrileri 86

Şekil 4.27. Siklofosfamid eşdeğer düzeyine göre tiroid parankim heterojenitesi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 87

Şekil 4.28. Radyoterapi alan yaklaşımına göre tiroid parankim heterojenitesi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 87

Şekil 4.29. Radyoterapi uygulama tekniğine göre tiroid parankim heterojenitesi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 88

Şekil 4.30. Tanı dönemine göre tiroid bezi hacminde azalma için Kaplan-Meier eğrileri 88

Şekil 4.31. Ailede tiroid hastalığı öyküsüne göre tiroid hacminde azalma için Kaplan-Meier eğrileri 89

Şekil 4.32. Radyoterapi alan yaklaşımına göre tiroid hacminde azalma için Kaplan-Meier eğrileri 89

Şekil 4.33. Radyoterapi uygulama tekniğine göre tiroid hacminde azalma için Kaplan-Meier eğrileri 90

Şekil 4.34. Hodgkin Lenfoma tanı yaşına göre tiroid nodülü gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 91

Şekil 4.35. Tanı dönemine göre tiroid nodülü gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 91

Şekil 4.36. Radyoterapi sırasındaki yaşa göre tiroid nodülü gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 92

Şekil 4.37. Radyoterapi alan yaklaşımına göre tiroid nodülü gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 92

Şekil 4.38. Tanı dönemine göre Levotiroksin gereksinimi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 93

Şekil 4.39. Ailede tiroid hastalığı öyküsüne göre Levotiroksin gereksinimi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 93

Şekil 4.40. Radyoterapi uygulama tekniğine göre Levotiroksin gereksinimi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 94

Şekil 4.41. Tanı dönemine göre sekonder tiroid malignitesi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri 94

TABLOLAR

Tablo **Sayfa**

Tablo 2.1. Hodgkin Lenfomada Cotswolds modifikasyonlu Ann Arbor evreleme sistemi 7
Tablo 2.2. EuroNet-PHL çalışmalarında tedavi grubu ve tedavi düzeyi sınıflaması 8
Tablo 2.3. Çocukluk çağı Klasik Hodgkin Lenfomasında başlıca COG ve EuroNet-PHL klinik çalışmalarının tedavi yaklaşımları ve sonuçları 14
Tablo 2.4. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sitolojisinin Bethesda sınıflaması ve çocuklarda genel yaklaşım 27
Tablo 3.1. Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorları için kullanılan laboratuvar referans aralıkları 40
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve başvuru özellikleri 46
Tablo 4.2. Hastaların Hodgkin Lenfoma ile ilişkili hastalık özellikleri 47
Tablo 4.4. Hastaların kemoterapi ile ilişkili özellikleri 49
Tablo 4.5. Hastaların radyoterapi ile ilişkili özellikleri 50
Tablo 4.6. Hastaların ilk ve son tiroid fonksiyon testi ölçümüne göre tiroid laboratuvar bozukluklarının dağılımı 52
Tablo 4.7. Tiroid nodülü saptanan hastaların ultrasonografik özellikleri 55
Tablo 4.9. Tiroid bozukluklarının gelişim zamanları ve izlem süresi 56
Tablo 4.10. Demografik ve tedavi ilişkili özelliklerin ilk tiroid laboratuvar bozukluğuna göre değerlendirilmesi 58
Tablo 4.11. Demografik ve tedavi ilişkili özelliklerin izlemde gelişen tiroid laboratuvar bozukluğuna göre değerlendirilmesi 59
Tablo 4.12. Subklinik hipotiroidi gelişimine göre demografik ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi 60
Tablo 4.13. Primer hipotiroidi gelişenlerde demografik ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi 62
Tablo 4.14. Subklinik hipertiroidi gelişenlerde demografik ve tedavi ilişkili özelliklerin karşılaştırılması 63

Tablo 4.15. Tiroid ultrasonografisinde patoloji saptananların demografik ve tedavi ilişkili özelliklerinin değerlendirilmesi 64
Tablo 4.16. Tiroid bezi heterojen olanların demografik ve tedavi ilişkili özelliklerinin değerlendirilmesi 65
Tablo 4.17. Tiroid bezi hacminde azalma olanların demografik ve tedavi ilişkili özelliklerinin değerlendirilmesi 67
Tablo 4.18. Tiroid nodülü saptananların demografik ve tedavi ilişkili özelliklerinin değerlendirilmesi 68
Tablo 4.19. Benign veya malign nodül saptananların demografik, ultrasonografik ve tedavi ile ilişkili özelliklerinin değerlendirilmesi 69
Tablo 4.20. Sekonder tiroid malignitesi gelişimine göre demografik ve tedavi ilişkili özelliklerin karşılaştırılması 71
Tablo 4.21. İzlemde primer hipotiroidi gelişme olasılığını öngörmek için yapılan ikili lojistik regresyon analizi 72
Tablo 4.22. İzlemde tiroid bezi hacminde azalma olasılığını öngörmek için yapılan ikili lojistik regresyon analizi 73
Tablo 4.23. İzlemde tiroid nodülü saptanma olasılığını öngörmek için yapılan ikili lojistik regresyon analizi 73
Tablo 4.24. İzlemde tiroid ultrasonografisinde patoloji saptanma olasılığını öngörmek için yapılan ikili lojistik regresyon analizi 74
Tablo 4.25. Tiroid fonksiyon bozuklukları ve tiroidin yapısal bozuklukları için ROC analizi 75
Tablo 4.26. Herhangi bir tiroid hastalığı gelişim zamanını öngörmek için Cox regresyon analizi 95
Tablo 4.27. İlk laboratuvar bozukluğu gelişim zamanını öngörmek için yapılan Cox regresyon analizi 96
Tablo 4.28. Primer hipotiroidi gelişim zamanını öngörmek için yapılan Cox regresyon analizi 96
Tablo 4.29. Tiroid ultrasonografisinde patoloji saptanmasının zamanını öngörmek için yapılan Cox regresyon analizi 97

Tablo 4.30. Tiroid ultrasonografisinde parankim heterojenitesi saptanma zamanını öngörmek için yapılan Cox regresyon analizi 97
Tablo 4.31. Tiroid hacminde azalma zamanını öngörmek için yapılan Cox regresyon analizi 98
Tablo 4.32. Tiroid nodülü gelişim zamanını öngörmek için yapılan Cox regresyon analizi 99
Tablo 4.33. Levotiroksin gereksinimi gelişim zamanını öngörmek için yapılan Cox regresyon analizi..... 99

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hodgkin lenfoma (HL), çocuk ve adölesanlarda görülen maligniteler arasında yer alan lenfoid bir neoplazmdır (1-3). Günümüzde riske uyarlanmış kemoterapi (KT) protokolleri ve radyoterapi (RT) yaklaşımları ile yüksek sağ kalım oranlarına ulaşılmıştır. Bununla birlikte çocukluk çağı HL sağ kalanlarında tedaviye bağlı geç etkilerin önemi artmıştır. Bu nedenle tedavinin temel hedefleri arasında hastalık kontrolünün sağlanmasının yanı sıra tedavi ile ilişkili geç etkilerin azaltılması yer alır (4-7).

Endokrin sistem bozuklukları, çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında sık görülen tedavi ile ilişkili geç etkiler arasındadır (8). Özellikle boyun ve mediasten bölgesine uygulanan RT nedeniyle tiroid bezi, çocukluk çağı HL sağ kalanlarında tedaviye bağlı geç etkiler açısından önemli organlardan biridir. Tiroid etkilenimi; subklinik hipotiroidi ve primer hipotiroidi başta olmak üzere tiroid fonksiyon bozuklukları ile otoimmün tiroidit, parankim heterojenitesi, tiroid hacminde azalma, nodül gelişimi ve sekonder tiroid malignitesi gibi yapısal bozuklukları içerebilir (9-15).

Çocukluk çağı HL sağ kalanlarında tiroid geç etkilerinin gelişimi; RT uygulanması, RT dozu ve alanı, tiroid bezinin RT alanındaki konumu, RT tekniği, alkilleyici ajan maruziyeti, tedavi sırasındaki yaş ve izlem süresi gibi çeşitli hasta ve tedavi özellikleri ile ilişkili olabilir (11, 12, 16, 17). Ayrıca farklı tiroid bozuklukları tedaviden sonra farklı zamanlarda ortaya çıkabilir ve bazı yapısal değişiklikler uzun latent dönem sonrasında saptanabilir. Bu nedenle çocukluk çağı HL sağ kalanlarında tiroid fonksiyonlarının ve yapısal tiroid değişikliklerinin uzun dönem izlemi önem taşır (11-13, 17).

Çocukluk çağı HL tedavisinde yıllar içerisinde kullanılan KT protokolleri ile RT endikasyonları, dozları, alanları ve uygulama tekniklerinde değişiklikler meydana gelmiştir (4-7). Bu değişikliklerle birlikte farklı tedavi maruziyetlerinin geç tiroid etkileri üzerindeki rolünün değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Çocukluk çağı HL sağ kalanlarında tedavi sonrası tiroid bozuklukları farklı çalışmalarda değerlendirilmiş olmakla birlikte, tiroid fonksiyon bozuklukları ile yapısal tiroid bozukluklarını birlikte ele alan çalışmalar sınırlıdır. Ayrıca bu bozuklukların sıklığı ve ilişkili risk

faktörlerinin yanı sıra gelişim zamanlarının ve gelişim zamanıyla ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi de uzun dönem izlemin planlanması açısından önem taşır.

Bu çalışmada, çocukluk çağında HL tanısı ile tedavi edilen hastalarda uzun dönemde gelişen tiroid fonksiyon ve yapısal bozukluklarının sıklığının ve gelişim zamanlarının belirlenmesi; bu bozuklukların gelişimi ve zamanlamasıyla ilişkili hasta, hastalık ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfoması

2.1.1. Tanım

HL, germinal merkez kökenli matür B lenfositlerden gelişen Hodgkin ve Reed-Sternberg (HRS) hücreleri ile karakterize malign bir lenfoid neoplazmdır (1-3).

2.1.2. Histopatolojik Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün hematolenfoid tümör sınıflamasına göre HL, klasik Hodgkin lenfoma (KHL) ve nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (NLPHL) olarak iki ana gruba ayrılır (3). Tüm HL'lerin yaklaşık %95'i KHL, yaklaşık %5'i NLPHL'dir (1-3).

KHL histopatolojik olarak nodüler sklerozan (NS), mikst selüler (MS), lenfositten zengin (LZ) ve lenfositten fakir (LF) olmak üzere 4 alt tipe ayrılır. En sık karşılaşılan alt tip olan NS HL, tüm KHL'lerin yaklaşık %70'ini oluşturur ve özellikle adölesanlarda görülür. NS HL'de mediasten tutulumu ve kitlevi (*bulky)* hastalık daha sıktır ve diğer gruplara kıyasla prognozu genellikle daha iyidir (1, 2, 7). KHL'nin %15-20'sini oluşturan MS HL, gelişmekte olan ülkelerde ve 10 yaşından küçük çocuklarda daha sık görülür. MS HL'nin insan immün yetmezlik virüsü (*human immunodeficiency virus*, HIV) ve Epstein-Barr virüsü (EBV) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. KHL'nin %5'ini oluşturan LZ HL, prognozu en iyi olan alt tiptir. LF HL ise en nadir (%1'den az) alt tiptir. Oldukça agresif seyreder ve prognozu en kötü olan alt tiptir (1, 18).

NLPHL erkeklerde daha sıktır, ekstralenfatik tutulum ve sistemik bulgular nadirdir. Tanı ve tedavi süreci KHL'den farklı seyreder (1). NLPHL'de KHL'ye kıyasla düşük doz tedaviyle sağ kalım daha yüksek olsa da nüks sıktır, %3,3'ü agresif B hücreli lenfomaya evrilebilir (1-3).

Histopatolojik alt tipler epidemiyolojik ve biyolojik özellikler açısından farklı olsa da günümüzde tedavi risk grubu ve erken tedavi yanıtına göre düzenlendiği için prognostik önemleri büyük ölçüde azalmıştır (3, 4).

2.1.3. Epidemiyoloji

HL, karakteristik olarak bimodal yaş dağılımı gösterir. Hastalık ilk pikini 15-39 yaş arasında, ikinci pikini ise 55 yaşından sonra yapar (1, 2, 7, 19). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre HL, çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %7'sini, tüm kanserlerin ise yaklaşık %0,5'ini oluşturur (1, 2). 5 yaş altındaki çocuklarda oldukça nadir görülürken (1/1.000.000), insidansı yaşla birlikte artar ve 15-19 yaş grubunda çocuk ve adölesan dönemin en sık görülen malignitelerindendir. ABD'de adölesan yaş grubu kanserlerinin %18'ini oluşturur (1, 2, 7, 20).

HL, Türkiye'de de çocuk ve adölesan dönemin önemli maligniteleri arasındadır. T.C. Sağlık Bakanlığı 2020 kanser istatistiklerine göre lenfomalar, 0-14 yaş arasında lösemilerden sonra en sık ikinci kanser olup sıklığı %15,1'dir. HL 15-19 yaş grubunda erkeklerde testis kanserinden sonra (%12,0), kızlarda ise tiroid kanserinden sonra en sık görülen ikinci (%13,4) malignitedir (21). Türkiye Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği tarafından oluşturulan pediatrik kanser kayıt sisteminin 2002-2024 yıllarını kapsayan verilerine göre, değerlendirilen 52.907 çocuk ve adölesan kanser hastasının %17,5'ini lenfomalar ve diğer retiküloendotelyal sistem tümörleri oluşturur ve lösemilerden sonra ikinci sırada görülür (22).

HL çocukluk çağında erkeklerde daha sıktır, adölesan dönemde cinsiyet farkı azalır. Birinci derece akrabası HL tanısı ile izlenenlerde hastalık riski yaklaşık üç kat artmıştır (1, 2). Gelişmiş ülkelerde, yüksek sosyoekonomik düzeye sahip ve az kardeşi olan adölesan ve genç erişkinlerde daha sık görülürken, gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında daha sıktır ve EBV ile ilişkisi daha fazladır (1, 2).

2.1.4. Etiyopatogenez

HL'nin etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik yatkınlık, enfeksiyöz ajanlar ve immün sistem bozukluklarının rol oynadığı düşünülmektedir (1, 4). HL etiyopatogenezinde en fazla araştırılan enfeksiyöz ajanlardan biri EBV'dir. EBV enfeksiyonunun HL etiyopatogenezine tek başına neden olmadığı, genetik ve immünolojik yatkınlığı olanlarda HL gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (1, 4).

KHL’nin karakteristik neoplastik hücreleri HRS hücreleridir. Çok çekirdekli dev hücreler olan RS hücreleri ve tek çekirdekli Hodgkin hücreleri HRS hücreleri olarak anılır. HRS hücrelerini makrofaj, nötrofil, eozinofillerden oluşan inflamatuar bir zemin sarar (1, 2, 20). HRS hücreleri tümör kitlesinin yalnızca küçük bir bölümünü oluşturmasına rağmen salgıladıkları sitokin ve kemokinler aracılığıyla lenfositler, makrofajlar, eozinofiller, mast hücreleri ve diğer immün hücreleri tümör çevresine çekerek immün mikroçevrenin oluşmasını sağlar. Bu mikroçevre hem inflamatuvar yanıtın hem de HRS hücrelerinin yaşamını sürdürmesinin temel belirleyicilerindendir (23). İmmünohistokimyasal incelemede HRS hücreleri çoğunlukla CD30 ve CD15 pozitifliği gösterir, PAX5 ekspresyonu zayıf pozitiftir ve hastaların yaklaşık üçte birinde CD20 ekspresyonu da saptanabilir (7, 20). HRS hücrelerinde görülen 9p24.1 kromozomal amplifikasyonu ile PD-L1 (*programmed-death ligand*) ve PD-L2 ekspresyonu artar. HRS hücrelerinde aşırı eksprese edilen PD-L1 ve PD-L2'nin aktive T lenfositlerdeki PD-1 reseptörüne bağlanması sonucunda T hücre proliferasyonu, sitotoksik aktivite ve sitokin salınımı baskılanmakta, böylece tümör hücreleri immün sistemden kaçarak yaşamlarını sürdürebilmektedir. Bu mekanizmalar, HL’de immün kaçışın temel biyolojik dayanaklarını oluşturmakta olup, PD-1/PD-L1 eksenini hedefleyen immünoterapilerin geliştirilmesine de temel oluşturmuştur (18, 23).

Buna karşılık NLPHL, biyolojik özellikleri açısından matür B hücreli lenfomalara daha fazla benzerlik göstermektedir. Neoplastik hücreler CD20 pozitif, CD30 ve CD15 negatif olup "lenfositik-histiyositik (popcorn)" hücreler ile karakterizedir (7, 18).

2.1.5. Klinik Bulgular

HL hastalarının yaklaşık %80'i diyafram üstü bölgede ağrısız lenfadenopati (LAP) ile başvurur. LAP genellikle haftalar-aylar içinde yavaş büyüyen, ağrısız, lastik kıvamında ve birleşme eğilimindeki lenf nodlarından oluşur. En sık servikal ve supraklaviküler (%50-60) LAP görülürken, aksiller (%30) ve daha nadir olarak diğer lenf nodu bölgeleri de etkilenebilir. Adölesanlarda mediasten tutulumu sıktır. Mediastinal LAP’ı (%75) olan hastalar öksürük, dispne, ortopne ve disfaji semptomları ile başvurabilirler. Bu hastalarda acil müdahale gerektiren superior vena kava sendromu gelişebilir (1, 7, 18, 20).

Hastaların yaklaşık dörtte biri çamaşır değiştirecek kadar gece terlemesi, son 6 ayda vücut ağırlığının %10'undan fazlasının istemsiz kaybı ve ateş gibi B semptomları ile başvurur (1, 7, 18, 20). Halsizlik, iştahsızlık ve kaşıntı gibi özgül olmayan semptomlar görülebilir. Ekstralenfatik tutulum akciğer, karaciğer, kemik ve kemik iliğinde görülebilir; ayrıca dalak tutulumu gelişebilir. Fizik muayenede hepatomegali ve splenomegali saptanabilir (1, 7, 18, 20).

Laboratuvar incelemelerinde normokrom normositer anemi, lökositoz, lenfopeni, eozinofili ve monositoz ayrıca eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve ferritin gibi inflamasyon belirteçleri artabilir. HL'de paraneoplastik veya immün aracılı nefrotik sendrom, otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni, otoimmün nötropeni ve otoimmün lenfoproliferatif hastalık gibi nadir klinik tablolar görülebilir (4).

2.1.6. Tanı

Tanı; klinik, fizik muayene ve görüntüleme bulgularıyla eksizyonel lenf nodu biyopsisinin histopatolojik incelemesinin birlikte değerlendirilmesiyle konulur (1).

Tanı için ilk olarak ayrıntılı öykü alınmalı; LAP, B semptomları, bağışıklık yetmezliği, enfeksiyon öyküsü, seyahat öyküsü, hayvan teması ile öz ve soy geçmiş sorgulanmalıdır. Ardından lenf nodu, karaciğer ve dalak boyutunu içeren ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Tam kan sayımı, periferik yayma, böbrek fonksiyon testleri (BFT), karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), laktat dehidrogenaz (LDH), ESH, CRP, ferritin düzeyleri değerlendirilir, gerektiğinde ayırıcı tanı için EBV serolojisi ve tüberküloz testleri istenir (1, 7, 20, 24).

HL'nin altın standart tanı yöntemi eksizyonel lenf nodu biyopsisidir. Tanı, histopatolojik değerlendirmede karakteristik HRS hücrelerinin gösterilmesine dayanır. Bu nedenle mümkün oldukça eksizyonel biyopsi tercih edilmelidir. Eksizyonel biyopsinin yapılamadığı özellikle mediastinal kitlelerde ise kor biyopsi uygun bir seçenektir (1, 7, 20, 24).

Tanı doğrulandıktan sonra hastalığın yaygınlığını belirlemek için görüntüleme yöntemleri kullanılır. Akciğer ön arka ve yan grafileri istenir. Evreleme ve risk

sınıflaması için başlangıç görüntülemeleri, mümkün olduğunda KT veya kortikosteroid tedavisinden önce tamamlanmalıdır. Boyun, toraks, karın, pelvis bilgisayarlı tomografisi (BT) hastanın klinik değerlendirmesine göre istenebilir. Günümüzde FDG-PET/BT (floro-2-deoksiglukoz *positron emission tomography/ computed tomography)* hem başlangıç evrelemesinde hem de tedavi yanıtının değerlendirilmesinde standart görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (1, 7, 20, 24).

FDG-PET/BT'nin rutin olarak kullanılmasıyla kemik iliği biyopsisi daha az gerekmektedir. PET/BT'nin yapılamadığı veya klinik olarak kemik iliği tutulumu açısından şüpheli seçilmiş hastalarda kemik iliği biyopsisi değerlendirilebilir. HL'de santral sinir sistemi tutulumu nadirdir, nörolojik semptomu olmayan hastalarda lomber ponksiyon (LP) rutin olarak önerilmemektedir (1, 7, 20, 24, 25).

2.1.7. Evreleme

Çocukluk çağı HL'si evrelemesinde Cotswolds modifikasyonu ile güncellenmiş Ann Arbor evreleme sistemi kullanılır (1, 2, 7) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Hodgkin Lenfomada Cotswolds modifikasyonlu Ann Arbor evreleme sistemi (1, 2, 7).

Evre / Ek	Tanım
I	Tek bir lenf nodu bölgesinin tutulumu.
II	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulumu.
III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu bölgelerinin tutulumu.
IV	Kemik iliği, karaciğer, akciğer veya kemik gibi bir veya daha fazla ekstralenfatik organın yaygın ya da dissemine tutulumu.
A	B semptomlarının bulunmaması.
B	B semptomlarından en az birinin bulunması
E	Komşu nodal hastalıktan doğrudan sınırlı ekstralenfatik uzanım.
S	Dalak tutulumu.
X	Kitlevi *(bulky)* hastalık

Not: Kitlevi hastalık ölçütleri pediatrik çalışma grupları ve protokoller arasında farklılık gösterebilir. Lugano sınıflamasında "X" eki kullanılmamaktadır.

Mediastende mediastenin üçte birinden fazla yer kaplayan veya pediatrik hastada çapı 6 cm'den fazla olan mediastinal kitle olması kitlevi hastalık olarak değerlendirilir. Kitlevi hastalık değerlendirilirken kullanılan tedavi protokolündeki ölçütler dikkate alınmalıdır (7).

2014 yılında yayımlanan Lugano sınıflaması ile FDG-PET/BT başlangıç evrelemesinin temel görüntüleme yöntemi hâline gelmiştir. Ann Arbor sınıflaması ile evre 1, 2, 3 ve 4 benzer şekilde değerlendirilmiştir. A, B ve E harfleri yine kullanılmakla beraber X harfi kullanımı bu sınıflandırmada kaldırılmıştır (1, 6).

Ann Arbor ve Lugano evrelemesine ek olarak çocukluk çağı HL'sinde tedavi planlaması amacıyla hastalar risk gruplarına ayrılmaktadır. Ancak düşük, orta ve yüksek risk tanımları Children's Oncology Group (COG) ve European Network Pediatric Hodgkin Lymphoma (EuroNet-PHL) çalışma grupları arasında farklılık göstermektedir. Aynı klinik evrede bulunan hastalar kitlevi hastalık, B semptomları veya ekstranodal tutulum varlığına göre farklı risk gruplarında değerlendirilebilmektedir. COG değerlendirmesinde evre 1A ve 2A düşük risk grubunu, evre 2B ve 3A ile ekstranodal tutulumu veya kitlevi hastalığı olan evre 1A ve 2A orta risk grubunu, evre 3B ve 4 ise yüksek risk grubunu oluşturur. Euronet-PHL-C1 ve Euronet-PHL-C2 evrelemeleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. EuroNet-PHL çalışmalarında tedavi grubu ve tedavi düzeyi sınıflaması (1, 6)

Çalışma	Grup / Düzey	Evre ve risk özellikleri
EuroNet-PHL-C1	**TG-1**	Evre IA, IB ve IIA.
	TG-2	Evre IEA, IEB, IIEA, IIB ve IIIA.
	TG-3	Evre IIEB, IIIEA, IIIEB, IIIB, IVA ve IVB.
EuroNet-PHL-C2	**TL-1**	EuroNet-PHL-C1'de TG-1 kapsamında olup ek risk faktörü bulunmayan hastalar.
	TL-2	EuroNet-PHL-C1'de TG-1 kapsamında olup ESH ≥30 mm/saat ve/veya kitlevi hastalık hacmi ≥200 mL olan hastalar ile önceki TG-2 hastaları.
	TL-3	EuroNet-PHL-C1'de TG-3 kapsamında yer alan hastalar.

Kısaltmalar: TG, treatment group (tedavi grubu); TL, treatment level (tedavi düzeyi); ESH, eritrosit sedimentasyon hızı. EuroNet-PHL-C2'de C1'deki TG sınıflaması yeniden düzenlenerek TL sınıflamasına dönüştürülmüştür.

2.1.8. Prognostik Faktörler

Çocukluk çağı HL'sinde günümüzde sağ kalım oranı %90'ın üstündedir. Tanı anındaki klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile tedaviye verilen erken yanıt, hastaların uzun dönem sonuçlarını öngörmeyi sağlayan prognostik belirteçlerdir (1, 2, 7, 18, 20).

Tanı sırasında hastalık yükünü gösteren klinik özellikler uzun dönem prognozu belirleyen temel faktörler arasındadır. İleri evre hastalık, kitlevi hastalık, ekstranodal tutulum, dalak tutulumu, B semptomları ve yüksek ESH düzeyi relaps riskinin yüksek olması ile ilişkilidir (1, 6, 7, 18, 20). Bu nedenle bu özellikler hem hastalığın evrelemesinde hem de tedavinin belirlenmesinde kullanılır.

Bazı laboratuvar incelemeleri de hastalık prognozu ile ilişkilidir. İleri evre hastalıkta beyaz küre sayısının ≥15.000 hücre/µL, mutlak lenfosit sayısının <600 hücre/µL, hemoglobin düzeyinin <10,5 g/dL ve serum albümin düzeyinin <4,0 g/dL olması kötü prognoz göstergesidir (18). Bu incelemeler çocukluk çağı HL'sinde hastalığın genel risk değerlendirmesine katkı sağlamakta, ama tek başına tedavi protokolünü belirlemekte kullanılmamaktadır (7, 18).

2.2. Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfomasında Tedavi

2.2.1. Tedavi Prensipleri

Çocukluk çağı HL'si, günümüzde en yüksek kür oranlarına sahip pediatrik malignitelerden biridir ve uygun tedavi ile uzun dönem sağ kalım %90'ın üzerindedir. Çocukluk çağı HL'sinin güncel tedavisi ile hastalığın kür edilmesi, uzun dönem yan etki ve ikincil malignite riskini en aza indirerek yaşam kalitesini korumak hedeflenir (4-7). Tedavi yaklaşımı riske uyarlanmış tedavi prensibine dayanır. Hastalığın evresi, B semptomu, kitlevi hastalık, ekstranodal tutulum, tutulan lenf nodu bölgeleri ve ESH gibi klinik ve laboratuvar özellikler birlikte değerlendirilerek her hasta için en uygun tedavi belirlenmeye çalışılır. Düşük riskli hastalarda gereksiz tedaviden kaçınılırken yüksek riskli hastalarda daha yoğun tedavi ile hastalık kontrolü sağlanabilir (4, 6, 18, 26, 27). Böylece tümör kontrolü ve uzun dönem istenmeyen etkilerin azaltılması dengesi gözetilir (4-7).

Hem etkin tedavinin verilebilmesi hem de uzun dönemde tedavi ilişkili yan etkilerin azaltılması için risk sınıflamasının yanı sıra erken dönemde tedavi yanıtına göre de tedavi şekillendirilir. FDG-PET/BT ile belirlenen erken metabolik yanıt, tedavi yoğunluğunun planlanmasında önemlidir. Erken dönemde metabolik yanıtı yeterli olan hastalarda KT ve RT yoğunluğu azaltılabilir, yanıtı yetersiz olan hastalarda ise daha yoğun tedavi uygulanabilir (4, 6, 7, 18, 26, 27).

Son yıllarda sadece tedavi yoğunluğunun düzenlenmesi değil, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapinin standart tedavi algoritmasına dahil edilmesi de araştırılmaktadır (7, 18, 26, 28).

2.2.2. Kemoterapi

Çocukluk çağında HL tedavisinin temel bileşenlerinden biri antineoplastik KT'dir. Antineoplastik KT hücre proliferasyonunun farklı basamaklarını hedefleyerek DNA (deoksiribonükleik asit) sentezi ve bütünlüğünü, nükleik asit metabolizmasını, mitotik iğ oluşumunu veya hücresel sinyal yolaklarını bozabilir. Kombinasyon tedavisinde amaç, farklı hücresel hedefler üzerinden antitümör etkinliği artırırken çapraz direnci azaltmak ve her bir ajanın kümülatif dozuna bağlı toksisiteyi sınırlandırmaktır (29).

Çocukluk çağı HL tedavisinde kullanılan sitotoksik ajanların önemli bir bölümünü alkilleyici ajanlar oluşturur. Alkilleyici ajanların etkileri hücre döngüsünün belirli bir fazıyla sınırlı değildir; bununla birlikte hızlı proliferasyon gösteren hücreler tedaviye daha duyarlıdır (29).

Siklofosfamid, karaciğerde metabolik aktivasyon sonrasında sitotoksik metabolitlerine dönüşen bir oksazafosforin türevidir ve pediatrik HL protokollerinde sık kullanılan alkilleyici ajanlardan biridir. Farklı alkilleyici ajanların göreceli toksik etkilerinin ve toplam tedavi maruziyetinin karşılaştırılabilmesi amacıyla klinik sağ kalan çalışmalarında kümülatif alkilleyici ajan maruziyeti siklofosfamid eşdeğer dozu (*cyclophosphamide equivalent dose*, CED) ile ifade edilebilmektedir (29). Son protokollerde CED'in 7 g/m2'den az olması hedeflenmektedir (9).

Prokarbazin ve dakarbazin, HL tedavisinde kullanılan alkilleyici özellikteki diğer ajanlardır. Prokarbazinin belirgin gonadotoksisite yapması nedeniyle modern pediatrik protokollerde kullanımının azaltılması hedeflenmiştir. Dakarbazin ise gonadal toksisiteyi azaltmak amacıyla prokarbazinin yerine kullanılmaya başlanmıştır (29).

HL tedavisinde önemli bir diğer ilaç grubu topoizomeraz inhibitörleridir. Etoposid, topoizomeraz II-DNA kompleksini stabilize ederek DNA zincir kırıklarının onarımını engelleyen bir epipodofillotoksindir. Etoposidin tedavi protokollerine dâhil edilmesi, pediatrik HL'de prokarbazin maruziyetinin azaltılmasına olanak sağlamıştır (29).

Antrasiklinler, topoizomeraz II inhibisyonuna ek olarak DNA ile etkileşim ve serbest radikal oluşumu gibi birden fazla mekanizma üzerinden sitotoksik etki gösteren antineoplastik ajanlardır. Antrasiklinlerin etkinliği yüksek olmakla birlikte kümülatif dozla ilişkili kardiyotoksisite, tedavi yoğunluğunu sınırlayan en önemli özelliklerinden biridir (29). Çocukluk çağı HL protokollerinde kullanılan temel antrasiklin doksorubisin olup güncel protokollerde doksorubisin eşdeğeri antrasiklin dozunun 250 mg/m2'den az olması hedeflenmektedir (9).

HL tedavisinde kullanılan vinca alkaloidleri, mikrotübül dinamiğini bozarak mitozu inhibe eden hücre döngüsüne özgü antineoplastik ajanlardır. Bu ilaç grubunun toksisite profili ajanlar arasında farklılık göstermekle birlikte, nörotoksisite klinik kullanım açısından önemli bir yan etkidir (29).

Bleomisin, serbest radikaller aracılığıyla DNA hasarı yapan bir antineoplastik ajandır. İlacın klinik kullanımını sınırlayan başlıca toksisitesi pulmoner hasar olup interstisyel pnömonit ve ilerleyen dönemde pulmoner fibrozis gelişebilmektedir (29).

Kortikosteroidler de birçok pediatrik HL rejiminde kullanılmaktadır. Uzun süreli veya yüksek doz kortikosteroid maruziyetinde metabolik, endokrin ve kas-iskelet sistemi toksisiteleri ortaya çıkabilmektedir (29).

Geleneksel sitotoksik KT'nin yanı sıra HL tedavisinde tümör hücresine veya immün kontrol mekanizmalarına özgü hedeflerden yararlanan ajanlar da kullanılmaya başlanmıştır. Brentuksimab vedotin (BV), HRS hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese

edilen CD30'u hedefleyen bir antikor-ilaç konjugatı olup hücre içine alınmasını takiben sitotoksik yükünü serbestleştirerek antitümör etki göstermektedir. Nivolumab ve pembrolizumab gibi PD-1 inhibitörleri ise HRS hücrelerinin PD-1/PD-L1 ekseni üzerinden oluşturduğu immün baskılanmayı ortadan kaldırarak antitümör T-hücre yanıtını yeniden etkinleştirmektedir (29).

2.2.3. Tedavi Yaklaşımlarının Tarihsel Gelişimi

Çocukluk çağı HL'sinde tedavi yaklaşımı, başlangıçta geniş alan RT'sine dayanırken, çok ajanlı KT rejimlerinin gelişmesiyle kombine KT-RT standart tedavi hâline gelmiştir (4-7).

İlk geliştirilen çok ajanlı KT rejimlerinden biri olan MOPP (mekloretamin, vinkristin, prokarbazin ve prednizon), HL'de sağ kalımı belirgin olarak artırmış olsa da sekonder lösemi, infertilite ve diğer uzun dönem istenmeyen etkiler nedeniyle yerini zaman içerisinde daha güvenli rejimlere bırakmıştır. Mekloretamin yerine siklofosfamidin kullanıldığı COPP rejimi geliştirilmiş, daha sonra ise doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazinden oluşan ABVD rejimi, benzer tedavi etkinliğini daha az uzun dönem istenmeyen etki ile sağlayabildiği için hem erişkin hem de pediatrik KHL tedavisinde önemli dönüm noktası olmuş ve günümüzde geliştirilen birçok modern tedavi protokolüne temel oluşturmuştur (1, 4, 6).

Tedaviye bağlı uzun dönem istenmeyen etkilerin azaltılması amacıyla alkilleyici ajan maruziyetinin azaltılmasına yönelik yeni protokoller geliştirilmiştir. Prokarbazinin erkek fertilitesi üzerindeki olumsuz etkilerinin gösterilmesinden sonra bu ilaç önce etoposid, daha sonra ise dakarbazin ile değiştirilmiştir. Böylece tedavi etkinliği korunurken gonadal yan etkilerin azaltılması hedeflenmiştir. RT endikasyonlarının sınırlandırılması, tedavi alanlarının küçültülmesi, RT dozlarının azaltılması ve tedavi yoğunluğunun erken tedavi yanıtına göre düzenlenmesi gibi önemli değişiklikler yapılmıştır (4-7). Benzer şekilde son yıllarda BV ve PD-1 inhibitörlerinin tedavi protokollerine eklenmesi ile klasik KT maruziyetini azaltmak hedeflenmektedir (7, 18, 26, 28).

2.2.4. Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfomasında Kemoterapi Protokolleri

Günümüzde çocukluk çağı KHL'sinin ilk basamak tedavisinde farklı risk gruplarına ve çalışma protokollerine göre çeşitli çok ajanlı KT rejimleri kullanılır. En sık kullanılan protokoller arasında OEPA (vinkristin, etoposid, prednizon ve doksorubisin), OEPA/COPDAC (OEPA indüksiyonunu takiben siklofosfamid, vinkristin, prednizon ve dakarbazin), ABVE-PC (doksorubisin, bleomisin, vinkristin, etoposid, prednizon ve siklofosfamid), BV-AVE-PC (brentuksimab vedotin, doksorubisin, vinkristin, etoposid, prednizon ve siklofosfamid), BV-AVD (brentuksimab vedotin, doksorubisin, vinblastin ve dakarbazin), Nivo-AVD (nivolumab, doksorubisin, vinblastin ve dakarbazin), AEPA/CAPDac (brentuksimab vedotin, etoposid, prednizon ve doksorubisin; ardından siklofosfamid, brentuksimab vedotin, prednizon ve dakarbazin), BEACOPP (bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin ve prednizon) ile ABVD yer alır (4, 29).

Kullanılacak KT protokolü; hastanın klinik evresi, risk grubu, erken tedavi yanıtı ve uygulanan tedavi protokolüne göre belirlenir. EuroNet-PHL çalışma grubunda ağırlıklı olarak OEPA/COPDAC, COG protokollerinde ise ABVE-PC ve BV-AVE-PC protokolleri kullanılır. Son yıllarda BV-AVD, Nivo-AVD ve AEPA/CAPDac gibi hedefe yönelik tedavileri içeren yeni rejimler klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir (4, 29).

2.2.5. Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfomasında Temel Klinik Çalışmalar

Çocukluk çağı HL'sinde günümüzde kullanılan tedavi protokolleri, başta Alman Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji Derneği (*German Society of Pediatric Oncology and Hematology*, GPOH), COG ve EuroNet-PHL tarafından yürütülen çok merkezli klinik çalışmaların sonuçları doğrultusunda geliştirilmiştir. Bu çalışmalar arasında GPOH-HD-95, GPOH-HD-2002, POG9226, AHOD0031, AHOD0431, COG59704, AHOD0831, AHOD1331 ve EuroNet-PHL C1-C2 çalışmaları yer alır. (1) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Çocukluk çağı Klasik Hodgkin Lenfomasında başlıca COG ve EuroNet-PHL klinik çalışmalarının tedavi yaklaşımları ve sonuçları (1, 2, 6, 7, 19, 20, 30)

Çalışma	Risk grubu	Sistemik tedavi	Yanıt ve RT yaklaşımı	Temel sonuç / katkı
AHOD0431	Düşük risk	AV-PC ×3	Tam yanıtlı hastalarda gözlem; kısmi yanıtlılara 21 Gy IFRT.	4 yıllık EFS %79,9; OS %99,6. Tedavi azaltımının nüks riski nedeniyle sınırlı kalabileceğini gösterdi.
AHOD0031	Orta risk	ABVE-PC; SER grubunda ek ABVE-PC veya DECA	Erken yanıt RER/SER olarak değerlendirildi. RER ve tam yanıtlılarda RT randomizasyonu; SER grubunda 21 Gy IFRT.	4 yıllık EFS %85; OS %97,8. Erken yanıt uyarlanmış tedavi yaklaşımını destekledi.
COG59704	Yüksek risk	BEACOPP; RER grubunda ABVD/ABV-COPP, SER grubunda ek BEACOPP	Erken yanıta göre RER/SER olarak değerlendirildi; RER kızlar hariç tüm hastalara IFRT.	5 yıllık EFS %94, OS %97. Yüksek riskli hastalarda yoğun tedavi yaklaşımının etkinliğini gösterdi.
AHOD0831	Yüksek risk	ABVE-PC; SER grubunda IV ile yoğunlaştırma	Erken yanıta göre tedavi yoğunlaştırıldı; yanıta uyarlanmış RT.	4 yıllık ikinci EFS %91,9; 5 yıllık OS %95.
AHOD1331	Yüksek risk	BV-AVE-PC veya standart ABVE-PC	Yanıt değerlendirmesine göre yanıta uyarlanmış RT.	BV-AVE-PC ile 3 yıllık EFS %92,1; OS %99,3. BV'nin ilk basamak tedaviye eklenmesini destekledi.
EuroNet-PHL-C1	TG-1/2/3	OEPA indüksiyonu; TG-2/3'te COPP veya COPDAC konsolidasyonu	Yeterli erken yanıtlı hastalarda RT uygulanmadı; yetersiz yanıtta başlangıç tutulum alanlarına 19,8 Gy IFRT.	Yeterli erken yanıtlı seçilmiş hastalarda RT'nin uygulanmayabileceğini destekledi; COPDAC ile gonadotoksik maruziyet azaltıldı.
EuroNet-PHL-C2	TL-1/2/3	OEPA indüksiyonu; TL-2/3'te COPDAC28 veya DECOPDAC21	Deauville/QPET temelli erken ve geç yanıt değerlendirmesi; yetersiz yanıtta ISRT, seçilmiş PET-pozitif rezidüde ek *boost*.	36 aylık ara sonuçlarda yeterli erken yanıtta EFS DECOPDAC21 ile %96,0, COPDAC28 ile %91,2; RT oranı %12,8'e karşı %35,6.

Kısaltmalar: ABVE-PC, doksorubisin, bleomisin, vinkristin, etoposid, prednizon ve siklofosfamid; AV-PC, doksorubisin, vinkristin, prednizon ve siklofosfamid; BEACOPP, bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin ve prednizon; BV, brentuksimab vedotin; DECA, deksametazon, etoposid, sisplatin ve sitarabin; EFS, olaysız sağ kalım; IFRT, involved-field radyoterapi; ISRT, involved-site radyoterapi; IV, ifosfamid-vinorelbin; OEPA, vinkristin, etoposid, prednizon ve doksorubisin; OS, genel sağ kalım; QPET, quantitative PET; RER, hızlı erken yanıt; RT, radyoterapi; SER, yavaş erken yanıt; TG, tedavi grubu; TL, tedavi düzeyi.

2.2.6. Relaps ve Refrakter Hastalık

Çocukluk çağı KHL'sinde ilk basamak tedavi ile hastaların yaklaşık %80'inde tam remisyon sağlanır. Hastaların yaklaşık %20'sinde primer refrakter hastalık veya relaps gelişir. Bu hastalarda uzun süre standart yaklaşım kurtarma KT'si, yüksek doz KT ve otolog kemik iliği transplantasyonu (KİT) olmuştur. Son yıllarda ise monoklonal antikor ve immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle tedavi seçenekleri genişlemiştir (1).

Relaps veya refrakter KHL'li hastalarda otolog KİT öncesinde kullanılan konvansiyonel kurtarma (*salvage*) KT rejimleri arasında ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid) ve IGEV (ifosfamid, gemsitabin, vinorelbin, prednizolon) yer almaktadır. ICE rejimi uzun süredir kullanılan bir kurtarma tedavisi olmakla birlikte, son yıllarda hedefe yönelik ajanların tedaviye eklenmesiyle BV'nin ICE ile kombinasyonu (BV-ICE) da relaps/refrakter KHL'de etkili bir kurtarma tedavisi seçeneği olarak kullanılmaktadır (1, 2, 20). Nivolumab ve pembrolizumab gibi PD-1 inhibitörleri relaps/refrakter hastalarda yüksek etkinlik göstermiş, son yıllarda ise ilk basamak tedavide de değerlendirilmeye başlanmıştır. (26, 31-33). Otolog KİT sonrasında relaps gelişen seçilmiş hastalarda *graft-versus*-lenfoma etkisinden yararlanmak amacıyla allojenik KİT uygulanabilmektedir (1, 2, 20).

Bunun yanı sıra tümör ilişkili makrofajları (tumor-associated macrophages, TAM), PI3K/AKT ve JAK/STAT sinyal yollarını ya da ısı şok proteinlerini (heat-shock proteins, HSP) hedefleyen yeni ajanlar (örneğin ruxolitinib) HL tedavisinde umut verici seçenekler olarak klinik çalışmalarda araştırılmaktadır (1, 2, 20).

2.2.7. Radyoterapi

İyonizan radyasyonun biyolojik etkisi temel olarak hücresel DNA üzerinde oluşturduğu hasar sonucu ortaya çıkmaktadır. İyonizan radyasyon DNA'da doğrudan hasara yol açabileceği gibi, su moleküllerinin iyonizasyonu sonucunda oluşan serbest radikaller aracılığıyla dolaylı olarak da DNA bütünlüğünü bozabilmektedir. Hücrelerin bu hasarı onarma kapasitesi; uygulanan doz, doz hızı ve dokunun biyolojik özelliklerine göre değişmektedir. Onarılamayan veya hatalı onarılan DNA hasarı hücre ölümüne, kalıcı fonksiyon kaybına veya uzun dönemde doku hasarına neden

olabilmektedir (4). Normal dokuların radyasyona verdiği yanıt; hücre yenilenme hızı, proliferatif kapasite ve dokunun fonksiyonel özelliklerine göre farklılık göstermektedir. Erken yanıt veren dokularda radyasyona bağlı değişiklikler tedavi sırasında veya tedaviyi izleyen ilk haftalarda ortaya çıkarken, geç yanıt veren dokularda hasar aylar veya yıllar sonra klinik olarak belirgin hâle gelebilmektedir (4).

RT'nin temel amacı, tümör hücrelerinde geri dönüşümsüz biyolojik hasar oluşturarak tümör kontrolünü sağlarken çevredeki normal dokularda gelişebilecek toksisiteyi kabul edilebilir düzeyde tutmaktır. Tümör kontrolü ile normal çevre dokunun korunması arasındaki bu denge "terapötik oran" olarak tanımlanmakta ve modern RT planlamasının temelini oluşturmaktadır. Tedavinin biyolojik ve klinik sonuçlarını yalnızca uygulanan toplam doz değil; fraksiyon şeması, ışınlanan hacim ve kullanılan tedavi tekniği de belirlemektedir (4).

RT'de tek seansta yüksek dozda tedavi yerine, toplam doz belirli aralıklarla daha küçük fraksiyonlarla verilir. Fraksiyone tedavi, normal dokuların subletal hasarı onarmasına olanak tanır, tümör hücrelerinde ölümcül hasarın zaman içerisinde birikmesini sağlayarak terapötik oranı arttırır. Bu biyolojik etkinin temelini klasik olarak "4R" olarak tanımlanan onarım *(repair),* yeniden oksijenlenme *(reoxygenation),* hücre döngüsünde yeniden dağılım *(redistribution)* ve yeniden çoğalma *(repopulation)* süreçleri oluşturur (4).

RT teknolojisindeki gelişmeler, hedef hacmin daha doğru ışınlanmasını ve çevredeki normal dokuların daha etkin korunmasını sağlamıştır. Geleneksel iki boyutlu planlama yöntemlerinde (2D RT) tedavi alanları düzlemsel görüntüler ve anatomik referanslar temel alınarak oluşturulurken, üç boyutlu konformal RT'de *(three-dimensional conformal radiotherapy,* 3D-CRT) BT tabanlı üç boyutlu hedef hacim tanımlanmakta ve ışın demetleri bu hacmin geometrisine göre şekillendirilmektedir. Daha sonraki gelişmelerle yoğunluk ayarlı RT (*intensity-modulated radiotherapy*, IMRT), hacimsel ayarlı ark tedavisi (*volumetric-modulated arc therapy*, VMAT), görüntü kılavuzluğunda RT (*image-guided radiotherapy*, IGRT) ve proton tedavisi gibi ileri yöntemler kullanıma girmiştir (4).

Konformal RT'de ışın alanları hedef hacmin anatomik yapısına uygun olarak şekillendirilir. Bilgisayarlı tedavi planlama sistemleri, çok yapraklı kolimatörler (*multileaf collimator*, MLC) e gelişmiş görüntüleme yöntemleri sayesinde hedef dokuda yeterli doz dağılımı sağlanmakta, çevredeki organların gereksiz radyasyon maruziyeti azaltılmaktadır (4).

IMRT, her bir radyasyon demeti yoğunluğunun hedef hacim geometrisine göre değiştirilmesine olanak tanıyan ileri konformal RT tekniğidir. IMRT planlamasında ters planlama (*inverse planning*) algoritmaları kullanılmakta; hedef hacim ve risk altındaki organlar için önceden belirlenen doz kısıtlamalarına göre her bir ışın demetinin yoğunluğu optimize edilmektedir. Bu yaklaşımla hedef hacimde doz daha homojen dağılmakta, normal çevre doku daha iyi korunmaktadır (34). VMAT ise lineer hızlandırıcı hasta çevresinde kesintisiz dönerken radyasyon verilen bir IMRT uygulamasıdır. Bu teknik hedef hacme yüksek doz verirken tedavi süresini belirgin şekilde kısaltabilir, böylece hasta konforunu arttırır, geometrik doğruluk ve uygulama hassasiyetini optimize eder (4). VMAT ve diğer ileri IMRT tekniklerinin RT'nin yüksek doz alanını azaltırken daha geniş normal doku hacimlerini düşük doz radyasyona maruz bırakması olumsuz yönleridir. Bu nedenle kullanılacak teknik, hedef hacim ile risk altındaki organların anatomik ilişkisi dikkate alınarak hastaya özgü planlanmalıdır (34).

IGRT, tedavi öncesinde veya tedavi sırasında elde edilen görüntüler aracılığıyla hasta pozisyonunun ve hedef hacmin doğrulanmasını sağlar. Günlük görüntüleme ile kurulum farkının azaltılması, daha küçük güvenlik marjının kullanılmasına ve çevre normal dokuların gereksiz ışınlanmasının sınırlandırılmasına katkıda bulunur (4).

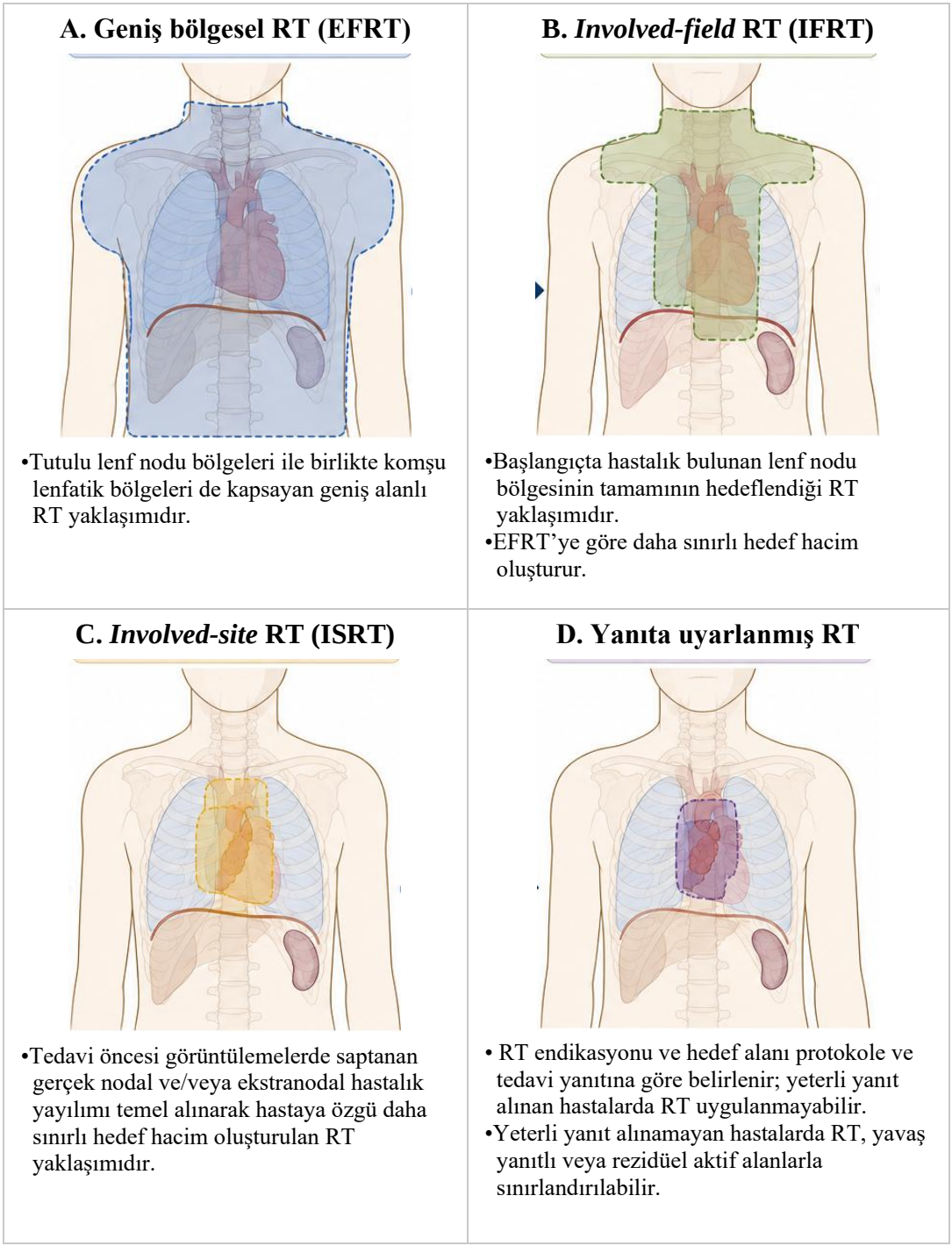
Proton tedavisinin, foton temelli RT'den farklı fiziksel özellikleri hedef hacmin distalindeki radyasyon dozunu sınırlandırır. Bu özellik çocukluk çağı malignitelerinde normal çevre dokuların aldığı dozu ve geç dönem istenmeyen etki gelişme riskini azaltabilir (4). AHOD1331 çalışmasında yüksek risk grubu çocukluk çağı KHL'li hastalarda proton tedavisi, IMRT ve 3D-CRT ile progresyonsuz sağ kalım ve akut toksisitenin benzer olduğu; buna karşılık kalp, akciğer ve meme dokusunun daha düşük ortalama radyasyon dozuna maruz kaldığı gösterilmiştir. Ancak proton

tedavisinin kardiyak toksisitesi ve ikincil malignite gelişimi üzerine etkilerini değerlendirmek için daha uzun izlem gerekmektedir (35).

2.2.8. Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfomasında Radyoterapi Yaklaşımları

Yirminci yüzyılın başından beri HL tedavisinde RT kullanılmaktadır. 1960'lı yıllarda 35–50 Gy dozlarında extended-field radyoterapi (EFRT) (mantle alan, mini mantle alan ve ters Y alt tipleri) yaygın olarak kullanılmıştır. Uzun dönemde geniş ışınlama alanı ve yüksek doz ilişkili kardiyovasküler, endokrin yan etki ve ikincil malignite riskinin ortaya konması zamanla RT dozu ve tedavi hacminin kademeli azaltılmasında belirleyici olmuştur. BT teknolojisinin devreye girmesi, PET/BT ile hedef hacmin daha doğru tanımlanabilmesi ve modern tedavi planlama sistemleri sayesinde RT hacmi zaman içerisinde EFRT'den IFRT'ye, daha sonra ISRT'ye ve yanıta uyarlanmış daha sınırlı tedavi yaklaşımlarına doğru küçülmüştür (2, 4, 34) (Şekil 2.1).

INRT, ISRT ile benzer prensiplere dayanmakla birlikte RT planlama pozisyonunda elde edilen optimal başlangıç görüntülemelerinden yararlanarak mümkün olan en küçük etkili ışınlama hacmini oluşturmayı amaçlar. Ancak başlangıç görüntülemelerinin her zaman optimal koşullarda elde edilememesi, hasta pozisyonundaki farklılıklar ve KT sonrası anatomik değişiklikler günlük klinik uygulamada belirsizlik oluşturabilir. Bu nedenle *International Lymphoma Radiation Oncology Group* (ILROG) tarafından bu belirsizlikleri karşılayacak daha geniş güvenlik sınırlarının kullanılmasına olanak sağlayan ISRT yaklaşımı geliştirilmiştir (36-38).



Şekil 2.1. Çocukluk çağı Hodgkin Lenfomasında radyoterapi hedef hacimlerinin tarihsel gelişimi (2, 6, 7, 24, 26)

Günümüzde çocukluk çağı KHL'sinde RT hastalığın başlangıç risk özellikleri ve KT yanıtına göre belirlenir. KT'ye yetersiz metabolik veya morfolojik yanıt veren, rezidüel aktif hastalığı olan ya da protokole göre RT endikasyonu taşıyan kitlevi hastalık bölgelerine uygulanabilir. Erken evre ve düşük riskli hastalarda ise tedavi

yanıtı yeterliyse rutin RT'den kaçınılabilir (2, 4, 39). RT endikasyonu, dozu ve hedef hacim kullanılan sistemik tedavi protokolüyle birlikte değerlendirilmelidir. *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) pediatrik HL rehberinde düşük ve orta riskli hastalarda RT uygulanacaksa başlangıç hastalık bölgelerine yaklaşık 21 Gy ISRT önerilmekte; yavaş veya kısmi yanıt gösteren alanlarda ise yanıt derecesine göre ek doz uygulanmaktadır. Yüksek riskli hastalarda ise tutulan tüm alanların rutin ışınlanmasından kaçınılması; RT'nin kitlevi hastalık veya yanıtı yetersiz olan bölgelere sınırlandırılması önerilmektedir (7).

RT planlaması için yapılan görüntülemede saptanan makroskopik hastalık gross tümör hacmi (*gross tumor volume*, GTV) olarak tanımlanır. GTV'ye olası mikroskobik hastalık yayılımı dikkate alınarak eklenen hacim klinik hedef hacim (*clinical target volume*, CTV), solunum ve organ hareketleri gibi fizyolojik değişiklikleri içeren hacim internal hedef hacim (*internal target volume*, ITV), günlük hasta pozisyonu, organ hareketleri ve *set-up* farklılıklarını karşılamak amacıyla eklenen güvenlik sınırı ise planlanlama hedef hacmi (*planning target volume*, PTV) olarak adlandırılır. Başlangıç görüntülerinin tedavi planlamasında kullanılması hedef hacimlerin doğru tanımlanması açısından büyük önem taşımaktadır (7).

Pediatrik KHL'de foton veya proton tedavisi klinik koşullara ve hedef hacmin yerleşimine göre kullanılabilir. IMRT, VMAT, IGRT, solunum hareketini dikkate alan tedavi yöntemleri ve proton tedavisi, hedef hacmin yeterli doz almasını sağlarken risk altındaki organların maruziyetini azaltmak amacıyla tercih edilebilmektedir. Bununla birlikte ileri konformal tekniklerde hedef çevresindeki doz düşüşünün keskin olması, hedef hacmin hatalı tanımlanması durumunda coğrafi kaçırma riskini artırabileceğinden dikkatli konturlama ve görüntü kılavuzluğunda doğrulama gerektirmektedir (2, 6, 7, 26).

Çocukluk çağı KHL'sinde RT planlanırken risk altındaki organların aldığı radyasyon dozunun mümkün olan en düşük düzeyde tutulmasını hedefleyen ALARA (*as low as reasonably achievable*) prensibi benimsenmektedir. Tedavi planlanırken kalp, akciğerler, meme dokusu, özofagus, spinal kord, böbrekler, kemik iliği, tükürük bezleri ve boyun ışınlamalarında tiroid bezi risk altındaki organlar olarak konturlanmalı ve bu yapıların aldığı radyasyon dozu mümkün olduğunca

sınırlandırılmalıdır (7). Normal dokunun maruz kaldığı radyasyon dozunun azaltılması sadece RT dozunun düşürülmesiyle değil, aynı zamanda ışınlanan hacmin EFRT'den IFRT ve ISRT'ye doğru küçültülmesine de bağlıdır (36).

Modern çocukluk çağı KHL protokollerinde hedef hacmin ve uygulanan RT dozunun azaltılması sayesinde tiroid, kalp, akciğer ve meme dokusunun aldığı radyasyon dozunda tarihsel protokollere göre belirgin azalma saptanmıştır. *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS) ile güncel COG protokollerini karşılaştıran dozimetri analizinde, normal dokunun aldığı ortalama radyasyon dozunun yaklaşık %50-80 azaldığı gösterilmiş; gelecekte RT ilişkili kardiyak, pulmoner, endokrin ve ikincil malignite riskinin azalacağı öngörülmüştür (4, 7, 9, 34, 40).

2.2.9. Tedavi Sonrası İzlem

HL tedavisi tamamlandıktan sonra erken dönem izlem; hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık evresi, tedavi yanıtı ve uygulanan tedavi modalitesi dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. İlk 1-2 yılda 3-4 ayda bir, üçüncü yıla kadar 6-12 ayda bir ve beşinci yıla kadar yıllık olarak öykü ve fizik muayene ile değerlendirilme önerilmektedir. Tam kan sayımı, ESH veya CRP ile biyokimyasal incelemeler klinik gereklilik doğrultusunda istenebilir. Boyun bölgesine RT uygulanan hastalarda serum tiroid stimülan hormon (TSH) düzeyi en az yıllık değerlendirilmelidir. Antrasiklin maruziyeti olanların tedavi sonunda ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirmesi ve kardiyak izlemin tedavi maruziyetine göre planlanması önerilmektedir (7).

Tedavi bitiminde metabolik yanıt PET/BT ile değerlendirilebilir. RT'den sonra inflamasyon ilişkili yalancı pozitiflik riskini azaltmak için RT'den en az 8-12 hafta sonra görüntüleme yapılması önerilir. İzlemde klinik olarak nüks şüphesi olursa hastalar kontrastlı BT, MRG ve gerektiğinde PET/BT ile değerlendirilir; mümkün olduğunda nüks tanısı histopatolojik olarak doğrulanmalıdır (7).

İlk yıllarda izlemin hedefi hastalık nüksünün saptanmasıyken, zamanla tedavi ilişkili uzun dönem etkilerin erken tanınması hedeflenmiştir. Çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında uzun dönemde hemen her organ sisteminde yan etkiler görülebilir ve bulgular tedavinin tamamlanmasından onlarca yıl sonra ortaya çıkabilir. Bu nedenle

uzun dönem izlem, yalnızca primer hastalığın tanısına göre değil; hastanın aldığı KT ajanları, kümülatif ilaç dozu, RT alanı ve dozu, cerrahi girişim, KİT ve bireysel risk faktörleri dikkate alınarak maruziyet temelli biçimde planlanmalıdır (41).

COG Uzun Dönem İzlem Rehberi, kanser tedavisi tamamlanan ve en az 2 yıllık izlemde şikâyeti olmayan çocuk, adölesan ve genç erişkin kanser sağ kalanları için maruziyet temelli tarama önerileri sunmaktadır. Bu yaklaşımın amacı geç tedavi komplikasyonlarının erken tanınması, zamanında müdahale edilmesi, sağlıklı yaşam davranışlarının desteklenmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. COG'un 2023 yılında yayımlanan rehberi kardiyak, pulmoner, endokrin, üreme, psikososyal geç etkiler ve ikincil maligniteler açısından izlem önermektedir (42).

Uluslararası Çocukluk Çağı Kanserleri Geç Etkiler Rehber Uyumlaştırma Grubu (*The International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group*, IGHG), ulusal sağ kalan rehberleri arasındaki uyumsuzluğu azaltmak için sistematik literatür taraması, kanıt düzeyinin değerlendirilmesi ve uluslararası uzman uzlaşısına dayanan öneriler geliştirmiştir. Bu rehber tedavi maruziyeti, uzun dönem yan etkilerin latent dönemi, riski erken tanımanın faydası ve gereksiz taramanın zararlarının birlikte değerlendirilerek tarama yapılmasını önermektedir (41).

2.3. Çocuklarda Görülen Tiroid Hastalıkları

2.3.1. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

2.3.1.1. Hipotiroidi

Çocukluk çağında tiroid hormonlarının büyüme, gelişme, metabolizma ve pubertal gelişime etkileri önemlidir. Hipotiroidi, tiroid bezinin organizmanın gereksinimini karşılayacak düzeyde tiroid hormonu üretememesidir. Çocukluk çağının en sık endokrin hastalığıdır. Hipotiroidi, primer (tiroid hormon eksikliği), sekonder (TSH eksikliği) ve tersiyer (tirotiropin-releasing hormon (TRH) eksikliği) ve periferik hipotiroidi (tiroid hormonlarının periferik metabolizması, taşınması veya hedef doku etkisinin eksikliği) olarak sınıflandırılır. Çocukluk çağında hastaların büyük

çoğunluğunu primer hipotiroidi oluşturur, santral (sekonder ve tersiyer) ve periferik hipotiroidi oldukça nadirdir (43).

Primer hipotiroidi konjenital (disgenezi (hipoplazi, agenezi) ve dishormonogenezi) veya edinsel nedenlere bağlı görülebilir. İyot yeterli toplumlarda edinsel primer hipotiroidinin en sık nedeni otoimmün tiroiddittir. Amiodaron ve lityum gibi bazı ilaçlar, infiltratif hastalıklar, boyun bölgesine ve komşu bölgelere uygulanan RT ve tiroidektomi primer hipotiroidinin önemli nedenlerindendir. Çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında, özellikle servikal veya mediastinal RT uygulananların uzun dönemde hipotiroidi için izlenmesi önerilir (44-46).

Hipotiroidi biyokimyasal olarak aşikâr (*overt*) ve subklinik olmak üzere iki gruba ayrılır. Aşikâr hipotiroidide serum TSH düzeyi yüksek, serbest tiroksin (sT4) düzeyi ise düşüktür. Subklinik hipotiroidi ise serum sT4 düzeyinin normal olmasına rağmen TSH düzeyinin yaşa göre referans aralığının üzerindedir. Subklinik hipotiroidi; TSH düzeyinin 4,5-10 mIU/L arasında olduğu hafif subklinik hipotiroidi ve TSH düzeyinin 10 mIU/L'nin üzerinde olduğu ağır subklinik hipotiroidi olarak sınıflandırılır (45-47).

Hipotiroidinin klinik bulguları hastanın yaşına, hastalığın gelişim hızına ve hormon eksikliğinin derecesine göre değişiklik gösterir. Edinsel hipotiroidide en erken ve en güvenilir bulgulardan biri boya göre vücut ağırlığı yüksek olan hastada uzama hızının yavaşlamasıdır. Halsizlik, egzersiz intoleransı, soğuğa tahammülsüzlük, kabızlık, kuru cilt, saç dökülmesi, bradikardi ve okul başarısının azalması diğer sık görülen yakınmalardır. Uzun süre tedavi edilmeyen hastalarda büyüme geriliği, gecikmiş puberte ve dislipidemi gelişebilir, kemik yaşı geri olabilir. Erken dönemde veya subklinik hipotiroidide hastalar asemptomatik olabilir (45-47).

Hipotiroidi tedavisinde temel yaklaşım eksik olan tiroid hormonunun yerine konmasıdır. Çocuklarda standart tedavi sodyum levotiroksin (Na-LT4) olup, dozu hastanın yaşı, vücut ağırlığı ve hipotiroidinin şiddetine göre düzenlenir. Tedavinin amacı klinik bulguları düzeltmek, normal büyümeyi ve nörogelişimi sağlamak ve serum sT4 ve TSH düzeyini yaşa uygun referans aralığında tutmaktır. Subklinik hipotiroidide ise tedavi kararı TSH düzeyi, hastanın bulguları ve altta yatan patolojinin

(otoimmün tiroidit, RT maruziyeti) belirlenebilmesine göre değerlendirilerek planlanır. TSH düzeyi 10 mIU/L üzerinde olan hastalarda genellikle tedavi önerilir, TSH düzeyi 10 mIU/L'nin altında olan asemptomatik çocuklarda yakın izlem uygun bir seçenektir (44-48).

2.3.1.2. Hipertiroidi

Tiroid hormonlarının (triiyodotironin (T3) ve serum sT4) tiroid bezinden fazla miktarda sentezlenmesi veya salınması hipertiroididir. Laboratuvar incelemelerinde serbest T3 (sT3) ve/veya serum sT4 düzeyi yüksek, TSH baskılanmıştır. Tirotoksikoz ise dolaşımdaki tiroid hormonlarının artışına bağlı oluşan klinik tabloyu ifade eder (45, 46, 49, 50).

Hipertiroidi biyokimyasal olarak aşikâr ve subklinik hipertiroidi olarak sınıflandırılır. Aşikâr hipertiroidide serum TSH düzeyi baskılanmış (<0,01 mIU/L) olup serum sT4 ve/veya sT3 düzeyi yüksektir (45, 46, 49). Subklinik hipertiroidide ise serum TSH düzeyi referans aralığının altındadır (<0,4 mIU/L) ancak sT4 ve sT3 düzeyi laboratuvar referans normal aralığındadır. TSH düzeyinin 0,1-0,39 mIU/L arasında olduğu hastalar hafif (evre 1), <0,1 mIU/L olduğu hastalar ise şiddetli (evre 2) subklinik hipertiroidi olarak sınıflandırılır (51). Ancak çocukluk çağında bu sınıflamanın klinik kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır (45, 46, 49).

2.3.1.3. Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Otoimmün tiroid hastalıkları, tiroid bezine karşı gelişen immün yanıt sonucunda ortaya çıkar. Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı otoimmün tiroid hastalıklarıdır. Her iki hastalıkta da genetik yatkınlık ile çevresel faktörler immün tolerans bozukluğuna neden olur (45, 46, 50, 52).

Hashimoto tiroiditi, iyot yeterli toplumlarda çocukluk çağında edinsel primer hipotiroidinin en sık nedenidir. Türkiye'de okul çocuklarında yapılan toplum temelli bir çalışmada Hashimoto tiroiditi sıklığı %3,6 olarak bildirilmiştir (53). Kronik lenfositik inflamasyon tiroid folliküler hücre hasarına neden olur, tiroid hormon sentezi azalır. Tiroid fonksiyonları ötiroididen subklinik ve aşikâr hipotiroidiye kadar değişebilir. Hashimoto tiroiditinde serum anti-tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO)

ve anti-tiroglobulin antikoru (anti-Tg) hastaların hemen tamamında saptanır ve tanıyı destekler. Tiroid USG'sinde parankim yapısının heterojen ve hipoekoik görünmesi tipik bulgulardandır (45, 46, 50, 52).

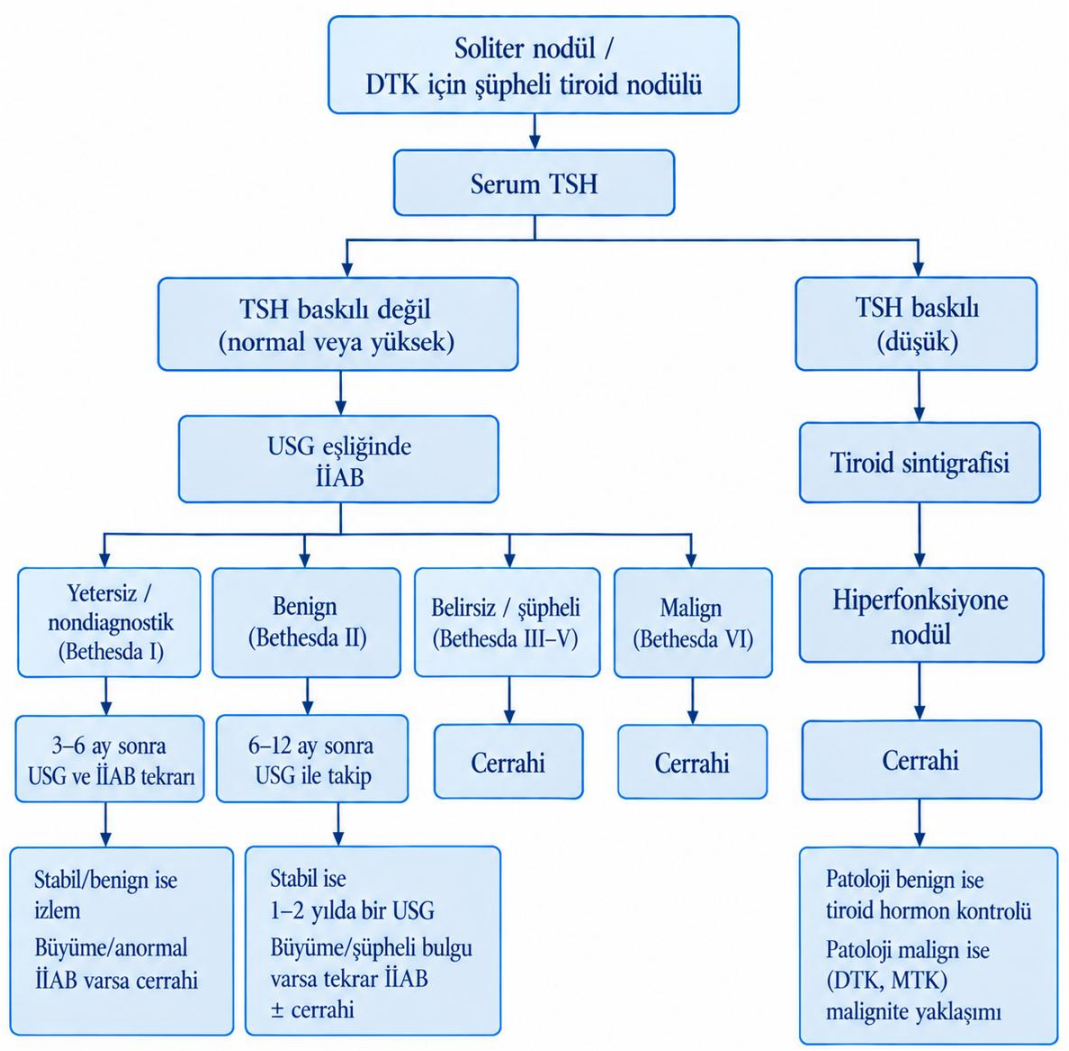
Graves hastalığı ise çocukluk çağında hipertiroidinin en sık nedenidir. TSH reseptör antikoru (TRAb), folliküler hücreleri sürekli uyararak kontrolsüz tiroid hormon sentezine neden olur. TSH düzeyinin düşük, sT3 ve/veya sT4 ve/veya sT3 düzeyinin yüksek olması ile TRAb ve tiroid stimülan immünoglobulin (TSI) pozitifliği tanısaldır. Hastalığa Graves oftalmopatisi ve nadiren miksödem eşlik edebilir (45, 46, 50, 52).

2.3.2. Tiroidin Yapısal Hastalıkları

2.3.2.1. Tiroid Nodülleri

Tiroid nodülleri, tiroid parankiminden köken alan tiroid folliküler hücreleri, stroma elemanların proliferasyonu sonucunda görülen, normal tiroid dokusundan fizik muayene sırasında palpasyon ile veya tiroid USG ile ayırt edilebilen fokal lezyonlardır. Çocukluk çağında tiroid nodüllerinin prevalansı yaklaşık %1–1,7 olup yaş ilerledikçe artar. Çocuklarda benign tiroid nodüllerinin insidansı ise %0,5-2 arasında değişir. İyot eksikliği, radyasyon maruziyeti, altta yatan tiroid hastalığı ve çeşitli genetik hastalıklar çocuklarda tiroid nodülü görülme olasılığını arttırır. Çocukluk çağı kanseri sağ kalanlarından boyun ve komşu bölgelere RT uygulananlarda tiroid nodülü görülme riski daha yüksektir. Bunun yanı sıra, bu hasta grubunda saptanan tiroid nodüllerinin malign olma olasılığı da genel pediatrik popülasyona kıyasla daha yüksektir (54).

Çocukluk çağında tiroid nodülleri erişkin döneme göre daha nadir görülse de tek tiroid nodülü olan çocuklarda malignite riski erişkinlerden daha yüksektir (%5–10 karşılık %19–26). Bu nedenle tiroid nodülü saptananlarda diferansiye tiroid kanseri (DTK) riski (klinik, genetik ve radyolojik özellikleri) dikkatle alınarak değerlendirilir. Çocukluk çağında benign tiroid nodülleri genellikle tedavi gerektirmez, düzenli izlem önerilir (54).



Şekil 2.2. Çocukluk çağında tiroid nodülünün ilk değerlendirme, tedavi ve izlemi (54)

Kısaltmalar: DTK, diferansiye tiroid kanseri; İİAB, ince iğne aspirasyon biyopsisi; MTK, medüller tiroid kanseri; TSH, tiroid stimülan hormon; USG, ultrasonografi

Çocukluk çağında tiroid nodülleri ayrıntılı öykü ve fizik muayenenin yanı sıra serum TSH düzeyi ve tiroid USG'si ile değerlendirilir. USG ile nodülün boyutu, yeri, solid veya kistik yapısı, ekojenitesi, sınır özellikleri, şekli, kalsifikasyon olup olmadığı ve vaskülarizasyonu değerlendirilir. Santral ve lateral servikal lenf nodları da değerlendirilmelidir. Malignite açısından şüpheli USG bulguları nodülün ön-arka çapının transvers çapından büyük, hipoekojen, düzensiz sınırlı olması, mikrokalsifikasyon, ekstratiroidal uzanım ve patolojik servikal lenf nodu görülmesidir. Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda biyopsi kararı için tek başına

nodül çapı yeterli değildir, klinik ve USG bulguları birlikte değerlendirilmelidir (45, 46, 55-57) (Şekil 2.2).

Çocuklarda benign ve malign tiroid nodüllerinin ayrımı için en değerli tanısal yöntem USG eşliğinde yapılan İİAB'dir. TSH düzeyi baskılı ise otonom fonksiyon gösteren nodül ayırımı için tiroid sintigrafisi yapılır. Hiperfonksiyone nodül saptandığında cerrahi planlanıyorsa preoperatif İİAB gerekli değildir. USG özellikleri şüpheli hiperfonksiyone nodüllere cerrahi tedavi şeklinin planlanması için İİAB yapılmalıdır (54) (Şekil 2.2).

Sitolojik değerlendirme Bethesda Sistemi kullanılarak raporlanır. Bethesda Sistemi 6 sitolojik tanı kategorisinden oluşur (Tablo 2.4). Çocuklarda özellikle belirsiz sitoloji kategorilerinde malignite riskinin erişkinlerden daha yüksektir bu nedenle cerrahi yaklaşım daha sık gündeme gelir (54) (Şekil 2.2, Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sitolojisinin Bethesda sınıflaması ve çocuklarda genel yaklaşım (54)

Bethesda kategorisi	Sitolojik tanı	Çocuklarda genel yaklaşım
I	Tanısal değil / yetersiz	USG eşliğinde İİAB tekrarı
II	Benign	Klinik ve USG ile izlem; büyüme veya şüpheli USG bulgusu gelişirse İİAB tekrarı ve/veya cerrahi değerlendirme
III	Önemi belirsiz atipi / önemi belirsiz folliküler lezyon	Malignite riskinin erişkinlerden daha yüksek olması nedeniyle cerrahi yaklaşım değerlendirilir
IV	Folliküler neoplazi / folliküler neoplazi şüphesi	Tanısal cerrahi; genellikle lobektomi ve istmusektomi
V	Malignite şüphesi	Cerrahi tedavi
VI	Malign	Cerrahi tedavi ve histopatolojik tipe uygun ileri değerlendirme ve tedavi

Kısaltmalar: İİAB, ince iğne aspirasyon biyopsisi; USG, ultrasonografi.

DTK'da çocukluk çağında erişkinlere göre tanıda daha sık servikal lenf nodu ve uzak metastaz saptanmasına rağmen hastaların uzun dönem prognozu oldukça iyidir. Erken tanı ve uygun risk sınıflandırması önemlidir (45, 46, 55-57). DTK

saptanan hastalar pediatrik endokrinoloji, pediatrik onkoloji, çocuk cerrahisi, radyoloji, nükleer tıp ve patoloji uzmanlarından oluşan deneyimli multidisipliner ekip tarafından yönetilir (45, 46, 54-57).

2.3.2.2. Tiroid Kanserleri

Tiroid kanserleri çocukluk çağında nadir olsa da çocuk ve adölesanlarda en sık görülen endokrin malignitelerdir. Tüm çocukluk çağı malignitelerinin %1,5-3'ünü oluşturur, adölesan dönemde sıklığı artar. Kızlarda daha sıktır, puberteden sonra bu fark daha belirgin hâle gelir (45, 46, 54, 55).

Çocukluk çağı tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu DTK oluşturur. DTK'nın yaklaşık %90-95'i papiller tiroid kanseri (PTK), %5–10'u ise folliküler tiroid kanseridir (FTK). Medüller tiroid kanseri çocukluk çağında nadirdir. Çoğunlukla RET (*Rearranged during transfection*) protoonkogen mutasyonu ile ilişkili multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromunda görülür. Anaplastik tiroid kanseri çocuklarda son derece nadirdir (45, 46, 54, 55).

Çocukluk çağında tiroid kanseri gelişiminde en güçlü çevresel risk faktörü iyonizan radyasyon maruziyetidir. Baş-boyun bölgesine uygulanan RT, DTK riskini belirgin olarak arttırır. Radyasyona maruz kalındığında yaşın küçük olması, izlem süresinin uzun olması DTK riskini artırır, risk tiroid bezine uygulanan RT dozu ile doğrusal olmayan bir ilişki gösterir (45, 46, 54, 55, 58).

2.4. Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfoma Tedavisinden Sonra Görülen Uzun Dönem Etkiler

2.4.1. Genel Bakış

Çocukluk çağı HL'de tedavi stratejilerindeki gelişmeler sayesinde uzun dönemde sağ kalım oranı %90'ın üzerine çıkmış, sağ kalan hasta sayısı artmıştır. ABD Ulusal Kanser Enstitüsü (*National Cancer Institute*, NCI) verilerine göre 2020 yılında yaklaşık 223.000 HL sağ kalanı bulunmaktadır (2). CCSS kohortu verilerine göre 1970–1986 yılları arasında tedavi edilen 2.742 çocukluk çağı HL sağ kalanının

%70'inden fazlasında en az bir, %44'ünde ise iki veya daha fazla kronik hastalık gelişmiştir (2).

Sağ kalımın artması tedavi ilişkili uzun dönem komplikasyonların tanınması ve izlemin önemini arttırmıştır. Tedaviden sonraki ilk 10-15 yılda HL'ye bağlı mortalite azalırken, sonraki yıllarda sağ kalanların başlıca ölüm nedeni tedavi ilişkili ikincil malignite ve kardiyovasküler hastalıklardır. Ayrıca uzun dönem yan etkiler yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler (10). Günümüzde başlangıç risk grubu ve erken tedavi yanıtına göre tedavi yoğunluğu bireyselleştirilir. Böylece gereksiz KT ve RT maruziyetinden kaçınılır ve yaşam kalitesinin korunması amaçlanır (1, 2, 26).

Çocukluk çağında HL tedavisi büyüme-gelişme, endokrin, kardiyovasküler, pulmoner, gonadal ve hepatobiliyer sistem başta olmak üzere birçok organ sistemini etkileyebilir. Sağ kalanlarda uzun dönemde primer over yetmezliği, erken menopoz, oligospermi, azospermi ve infertilite gibi gonadal fonksiyon bozukluğu; boy kısalığı, büyüme geriliği, hipotiroidi; pulmoner fibrozis, interstisyel pnömoni ve solunum fonksiyonlarında azalma; kardiyomiyopati, kapak hastalıkları, ileti sistemi bozuklukları, perikardiyal hastalıklar ve erken ateroskleroz bildirilmiştir (1, 19).

Uzun dönem sağ kalanlarda en önemli geç komplikasyonlardan biri ikincil malignitelerdir. Meme kanseri, tiroid kanseri ve akut miyeloid lösemi gelişme riski genel popülasyondan yüksektir; bu risk tedaviden sonra geçen süre uzadıkça artar (1).

Son yıllarda klasik KT ajanlarının yerini alan hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapinin de toksisite profili özgüldür. BV kullananlarda en sık periferik nöropati görülürken, PD-1 inhibitörleri ile endokrin, dermatolojik ve romatolojik immün aracılı yan etki bildirilmiştir. Bu ajanların uzun dönem yan etkilerini daha uzun süreli izlem çalışmaları ile ortaya konulacaktır (19).

RT'ye bağlı geç dönem istenmeyen etkiler, tedavinin tamamlanmasından aylar, yıllar sonra ortaya çıkıp zaman içerisinde ilerleyebilir. Uygulanan toplam dozun yanı sıra fraksiyon başına doz, ışınlanan doku hacmi, kullanılan teknik, eş zamanlı veya ardışık KT maruziyeti ve hastaya ait biyolojik özellikler de uzun dönem yan etkiyi belirler. Çocukluk çağında erişkinlere kıyasla beklenen yaşam süresi uzun olduğu,

organlar büyüme ve gelişmeye devam ettiği için radyasyon ilişkili kalıcı organ fonksiyonu kaybı ve ikinci malignite gelişimi daha önemlidir (4).

Son yıllarda radyasyon ilişkili normal doku toksisitesinin daha doğru öngörülmesi amacıyla doz-hacim ilişkilerini değerlendiren uluslararası rehberler geliştirilmiştir. Erişkin hastalarda normal doku toleranslarına ilişkin en kapsamlı veri kaynaklarından biri QUANTEC (*Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic*)'tir. Çocuklara özgü verilerin sınırlı olması nedeniyle yakın dönemde PENTEC (*Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic*) girişimi oluşturulmuştur. PENTEC, çocuklarda büyüme ve gelişme devam ettiği için erişkinlerden farklı olan geç dönem istenmeyen etkileri sistematik değerlendirmeyi ve pediatrik RT planlanırken güvenilir dozun belirlenmesini amaçlar (4).

Modern RT teknikleri ve tedavi hacimlerinin küçülmesi sayesinde normal dokuların aldığı radyasyon dozu tarihsel uygulamalara göre önemli ölçüde azalmış olsa da RT ilişkili kardiyovasküler, pulmoner ve endokrin komplikasyon ve ikincil malignite riski tamamen ortadan kalkmamıştır (40).

2.5. Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfoma Sağ Kalanlarında Görülen Uzun Dönem Tiroid Etkileri

2.5.1. Hodgkin Lenfoma Tedavisi ile İlişkili Tiroid Hastalıkları

Tiroid hastalıkları, çocukluk çağı HL tedavisinden sonra sık görülen endokrin geç etkiler arasındadır. CCSS kapsamında ortanca 14 yıl izlenen 1.791 çocukluk çağı HL sağ kalanının %34'ünde en az bir tiroid bozukluğu bildirilmiştir (8). HL tedavisinde kullanılan farklı yöntemler tiroid bozukluklarına neden olabilir. En önemli risk faktörlerinden biri RT'dir. Tiroid bezi, çocukluk çağında iyonizan radyasyona en duyarlı organlardan biridir. Çocukluk döneminde tiroid bezinin radyasyona maruz kalması ilerleyen yıllarda hipotiroidi, hipertiroidi, tiroid nodülleri ve tiroid kanseri başta olmak üzere tiroidin fonksiyonel ve yapısal bozukluklarının sıklığını artırır. RT'den sonra tiroid bozuklukları, tiroid bezinin doğrudan ışınlanmasına bağlı primer tiroid hasarı veya hipotalamo-hipofizer aksın radyasyona maruz kalmasına bağlı santral hipotiroidi olarak görülebilir. Bu nedenle tiroid bezi ile hipotalamo-hipofizer

aksa uygulanan RT dozu önemlidir. RT ilişkili tiroid bozukluğu tedaviden sonraki ilk yıllarda ortaya çıkabilir ancak risk uzun süre devam eder (9-12).

RT'den sonra tiroid fonksiyonlarının bozulması, tiroid bezi hacminin azalması ve parankim değişikliği görülebilir. Healy ve arkadaşlarının çocukluk çağında boyna RT uygulanmış HL sağ kalanlarını değerlendirdiği çalışmada, RT'den ortanca 10,3 yıl sonra USG yapılan 46 hastanın 45'inde tiroid bezi diffüz atrofik saptanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda da bu bulgu desteklenmiş; Bossi ve arkadaşlarının çocukluk çağı HL sağ kalanlarında yaptığı çalışmada tiroid hacminin RT dozu ve RT'den sonra geçen süre ile ters ilişkili olduğu gösterilmiş ve tiroid hacmi azalan hastaların tamamında hipotiroidi bildirilmiştir. Bonato ve arkadaşlarının çocukluk çağı kanser sağ kalanlarını değerlendirdiği çalışmada ise RT'den sonra hipotiroidi saptananların tiroid bezi hacmi ötiroid hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (13-15).

Radyasyona maruz kalan tiroid dokusunun histopatolojik incelemesinde diffüz fibrozis, follikül yapısında düzensizlik, mikrokistik değişiklikler ve inflamatuvar hücre kümeleri tanımlanmıştır. Diffüz atrofiye tek veya çok sayıda nodüler değişikliğin eşlik etmesi, radyasyona bağlı tiroid hasarının bezin hem hacmini hem de parankimal yapısını etkilediğini gösterir (13).

Hipotiroidi, çocukluk çağı HL tedavisinden sonra en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur. RT alanında tiroid bezinin olması hipotiroidi riskini arttıran en önemli faktörlerdendir. CCSS kapsamında değerlendirilen çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında 1.193 olguda hipotiroidi saptanmış, olguların %65'inde hipotiroidi kanser tanısından 5 yıl veya daha uzun süre sonra ortaya çıkmıştır. 30 yıllık izlemde hipotiroidi için en yüksek kümülatif oran HL sağ kalanlarında bulunmuş ve %32,3 bildirilmiştir. Radyasyona bağlı hipotiroidi riski tedaviden sonra zaman içerisinde azalsa da 25 yıldan sonra bile yüksek seyretmektedir (11).

RT'den sonra çoğunlukla tiroid bezinin doğrudan ışınlanmasına bağlı primer hipotiroidi görülür. Klinikte aşikâr hipotiroidi veya subklinik hipotiroidi görülebilir. Çocukluk çağında HL tedavisinden sonra subklinik hipotiroidi saptanan 461 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada olguların %2'sinin TSH düzeyinin kendiliğinden normale döndüğü bildirilmiştir (59).

RT dozu ve tiroid bezinde doz-hacim dağılımı da hipotiroidi gelişiminde önemlidir. Cella ve arkadaşlarının ardışık KT ve RT uyguladığı HL'lilerin %41,5'inde ortanca 32 ay izlemden sonra hipotiroidi gözlenmiş, çok değişkenli analizde V30 (≥30 Gy alan tiroid hacminin yüzdesi) bağımsız dozimetri belirleyicisi olarak saptanmıştır. V30≤%62,5 olan hastaların %11,5'inde hipotiroidi görülürken, V30>%62,5 olan hastaların %70,8'inde hipotiroidi görülmüştür (10, 60). HL'lilerde yürütülen daha sonraki çalışmalarda da V25 ve V30 gibi doz-hacim parametreleri ile normal tiroid hacminin korunmasının hipotiroidi riskinin öngörülmesi için önemli olduğu gösterilmiştir (59).

Çocukluk çağında HL tedavisinden sonra hipertiroidi hipotiroidiye göre daha nadir görülür. CCSS kapsamında 12.183 çocukluk çağı kanser sağ kalanının değerlendirildiği çalışmada 179 hipertiroidili olgu saptanmış, 30 yıl sonunda RT alan hastalarda kümülatif hipertiroidi oranı %2,5 bildirilmiştir. Hipertiroidi en sık HL sağ kalanlarında (%6,6) gözlenmiştir. Tiroid bezinin aldığı RT dozu arttıkça hipertiroidi riskinin arttığı gösterilmiş, 25 yıldan sonra da RT ile ilişkili risk artışının devam ettiği kaydedilmiştir. Hipofiz bezine alınan RT dozu ve KT maruziyeti ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (11, 17).

Çocukluk çağında kanser tedavisinden sonra otoimmün tiroid hastalıkları da görülebilir. Otoimmün tiroid hastalıklarının RT ile ilişkisi hipotiroidi kadar iyi tanımlanmamıştır. Akça Çağlar ve arkadaşlarının 120 çocukluk çağı kanser sağ kalanını değerlendirdiği çalışmada hastaların %30'unda otoimmün tiroidit saptanmış; sadece KT ve baş-boyun veya toraks RT'si ile kombine tedavi uygulananlar karşılaştırıldığında otoimmün tiroidit sıklığı benzer bulunmuştur. Çok değişkenli analizde baş-boyun bölgesine RT ve platin türevi KT almış olmanın otoimmün tiroidit riskini arttırdığı gösterilmiştir (61). Daha güncel bir çalışmada çocukluk çağı kanser sağ kalanlarının %1,9'unda otoimmün tiroidit saptanmış, doğrudan veya komşuluk yoluyla hipotalamo-hipofizer-tiroid (HHT) aksını içeren bölgelere RT alanlarda tiroid bozuklukları daha sık bildirilmiştir (62).

PD-1 inhibitörlerinden Nivolumab, çocuk ve adölesanlarda hipotiroidi, hipertiroidi ve otoimmün tiroidit gibi tiroid bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur. Adölesan ileri evre KHL hastalarını içeren S1826 çalışmasının alt grup analizinde, N-

AVD ile tedavi edilen hastaların %7'sinde tiroid disfonksiyonu bildirilmiş; hastaların %5'inde hipotiroidi, %2'sinde hipertiroidi saptanmıştır (33, 63).

Çocukluk çağı HL sağ kalanlarından boyun bölgesine RT uygulananlarda uzun dönemde sık görülen tiroidin yapısal bozukluklarından biri tiroid nodülleridir. Metzger ve arkadaşlarının çocukluk çağı HL tedavisinden sonra tiroid nodülü gelişen 67 hastayı değerlendirdiği çalışmada, HL tanısından ortanca 10,5 yıl sonra nodül saptanmıştır. Hastaların biri dışında tamamı boyun bölgesine ortanca 35 Gy RT almıştır. Tiroid nodüllerinin çoğunun benign ve klinik olarak yavaş seyirli olduğu; tarama sırasında tiroid USG ile saptanan asemptomatik nodüllerin %65'inin stabil kaldığı, takipte %30'unun gerilediği, küçük bir bölümünün büyüdüğü gösterilmiştir. 7 hastada (%10) tiroid malignitesi saptanmıştır (64). RT uygulanmış çocukluk çağı kanser sağ kalanlarının değerlendirildiği güncel bir çalışmada hastaların 150'sinde (%49) tiroid nodülü, 28'inde (%9) DTK saptanmıştır (65).

Çocukluk çağında tiroid bezine RT uygulanmasının en önemli geç etkilerinden biri tiroid kanseridir. Baş, boyun veya üst toraks bölgesine uygulanan RT'den sonra DTK riski yaşam boyu devam eder (12). RT alan hastalarda fizik muayenede nodül saptanmasa da tiroid USG ile nodül ve tiroid malignitesi saptanabilir. Brignardello ve arkadaşlarının baş, boyun veya üst toraks bölgesine RT uygulanmış 129 çocukluk çağı kanser sağ kalanını değerlendirdiği çalışmada 35 hastada solid tiroid nodülü, 5 hastada (%3,9) PTK saptanmış; 2'sinde nodül palpe edilebilmiş, 3 hastada ise yalnızca USG ile 1 cm'den küçük nodül saptanmış (66).

2.5.2. Uzun Dönem Tiroid Etkileri için Risk Faktörleri

Çocukluk çağı HL sağ kalanlarında tedaviye bağlı uzun dönem tiroid etkileri için en önemli belirleyici boyun bölgesine RT almaktır. Toplam RT dozunun yanı sıra tiroid bezinin aldığı ortalama doz (Dort), doz-hacim parametreleri, ışınlanan tiroid hacmi, tedavi sırasındaki yaş, cinsiyet, takip süresi, başlangıç tiroid hacmi ve uygulanan KT rejimi de tiroid toksisitesi riskini etkiler. Bu nedenle uzun dönem tiroid etkisi riski sadece RT dozu göz önünde bulundurularak değil, hasta ve tedaviye ait çok sayıda değişken birlikte değerlendirilerek öngörülmeye çalışılır (11, 12, 16, 17).

RT dozu RT’ye bağlı tiroid toksisitesi için en önemli risk faktörüdür. 20-30 Gy'nin üzerindeki dozlarda hipotiroidi riski belirgin artar, doz arttıkça risk de yükselir. Dort, V25 ve V30 değişkenleri hipotiroidi gelişimi ile yakından ilişkilidir. Cella ve arkadaşları, tiroid bezinin %62,5'inden fazlasına ≥30 Gy RT uygulandığında hipotiroidi riskinin yaklaşık 6 kat arttığını göstermiştir. Bu nedenle RT planlanırken tümör kontrolü için mümkün olan en düşük Dort uygulanması hedeflenir (41, 59, 60).

Başlangıç tiroid hacmi de RT ile ilişkili tiroid toksisitesinin önemli belirleyicilerindendir. Pinnix ve arkadaşları tiroid bezi hacmi düşük olanlarda aynı RT dozu daha büyük bir parankim oranını etkileyeceği ve fonksiyonel rezerv daha erken tükeneceği için hipotiroidi riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) modeli, başlangıç tiroid hacmi, Dort ve V25 gibi dozimetrik değişkenler kullanılarak hipotiroidi riskini daha doğru tahmin etmeyi amaçlar (59, 60).

Tedavi sırasındaki yaş da önemli bir risk faktörüdür. Çocukluk çağında tiroid bezinin proliferatif aktivitesi yüksek olduğu için daha küçük yaşlarda RT uygulananlarda hipotiroidi, tiroid nodülü ve tiroid kanseri gelişme riski daha yüksektir. Ayrıca bu çocuklarda yaşam ve RT’ye bağlı geç etkilerin ortaya çıkacağı latent süre uzun olup risk onlarca yıl devam edebilmektedir (59, 60).

Bazı çalışmalarda kızlarda hipotiroidi ve benign tiroid hastalıkları riskinin daha yüksek olduğu bildirilse de cinsiyetin bağımsız etkisine ilişkin veriler tüm çalışmalarda tutarlı değildir. Tedavi sonrası izlemlerde genel popülasyonda da tiroid hastalıklarının yaşam boyunca kızlarda daha sık görüldüğünün göz önünde bulundurulması önerilir (11, 12, 16, 17).

Sadece KT almanın tiroid toksisitesine etkisi RT’den daha az olsa da RT’yle birlikte yüksek kümülatif dozda alkilleyici ajan kullanımı tiroid hasarı riskini artırabilir. Alkilleyici ajan maruziyetini standardize etmek için son yıllarda geliştirilen CED sistemi farklı alkilleyici ajanların ortak bir ölçekte değerlendirilmesini sağlar. Sağ kalan çalışmalarında giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Çalışmalar, tiroid geç etkileri için RT'nin temel risk faktörü olduğu, KT'nin ise ek katkı sağlayan bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu nedenle tedaviye bağlı tiroid toksisitesi

değerlendirilirken RT doz özellikleri ile CED'in birlikte göz önünde bulundurulması önerilir (12, 16, 67).

Tedaviden sonra geçen süre de tiroid geç etkileri için bağımsız bir belirleyicidir. Hipotiroidi sıklıkla tedaviden sonraki ilk 2–5 yıl içinde ortaya çıkarken, tiroid nodülleri ve DTK genellikle daha uzun latent dönem sonrasında, çoğunlukla tedaviden 10 yıl veya daha uzun süre sonra görülür. Tiroid fonksiyon bozuklukları ve malignite riski tedaviden sonraki 20–25 yıldan sonra da devam eder. Bu nedenle çocukluk çağı HL sağ kalanlarının tiroid bozuklukları için yaşam boyu düzenli izlemi önemlidir (11-13, 17).

Sonuç olarak, çocukluk çağı HL sağ kalanlarında tiroid geç etkilerinin gelişimi multifaktöriyel olup; RT dozu ve RT dozu-tiroid bezi hacim özellikleri temel belirleyicilerdir. İzlem planlanırken tedavi yaşı, başlangıç tiroid hacmi, takip süresi ve alkilleyici ajan maruziyeti gibi hasta ve tedaviye ait birçok faktör birlikte değerlendirilmelidir.

2.5.3. Tarama ve Uzun Dönem İzlem

Çocukluk çağı HL sağ kalanlarının boyun veya üst mediasteni içeren RT uygulananlarında hipotiroidi, tiroid nodülleri ve DTK için düzenli takip önerilir (10, 12). COG uzun dönem izlem rehberinde, tiroid fonksiyon bozukluğu açısından riskli çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında en az yıllık TSH ve sT4 değerlendirilmesi; tedavi sonrası ilk 5 yılda, puberte döneminde ve hızlı büyümenin olduğu dönemlerde ise izlemin 6 ayda bir yapılması önerilir (9, 42). IGHG rehberinde ise tiroid bezinin ≥10 Gy radyasyona maruz kaldığı hastalarda yıllık TSH ve sT4 izlemi önerilir (12).

Tiroid nodülü ve DTK taraması için en uygun yöntem ve izlem sıklığı konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Güncel uluslararası rehberlerin bir kısmı, rutin USG ile klinik açıdan önemsiz küçük nodüller sık saptandığı ve bu durum gereksiz ileri inceleme ve cerrahi girişimi artırdığı için tüm sağ kalanlarda rutin USG taramasını önermemektedir. IGHG, asemptomatik hastalarda düzenli boyun muayenesini; palpasyonda nodül, tiroid bezinde asimetri veya klinik olarak şüpheli bulgu saptanması durumunda tiroid USG yapılmasını önermektedir. Buna karşılık,

İtalyan Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabetoloji Derneği (*Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology*, ISPED) tarafından yayımlanan 2026 tarihli görüş bildirisinde, tiroid hacmindeki değişikliklerin de değerlendirilebilmesi için USG izleminin erken başlatılabileceği söylenmiş, hematolojik malignite sağ kalanlarında özellikle boyun veya mediasten bölgesine RT uygulanmasının sekonder tiroid nodülü ve kanseri açısından risk oluşturduğu ve bu hastalarda uzun dönem USG izleminin gerekli olduğu vurgulanmıştır. İyonizan radyasyon maruziyeti olanların (RT veya iyot-131-meta-iyodobenzilguanidin (131I-MIBG)) 2–3 yılda bir, tiroid nodülü saptananların ise yıllık tiroid USG ile değerlendirilmesi önerilmiştir. Görüldüğü gibi çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında tiroidin görüntüleme ile izlemine ilişkin yaklaşım; tedavi maruziyeti, bireysel risk faktörleri ve klinik bulgular dikkate alınarak planlanmalıdır (65, 66, 68, 69).

Tedaviye bağlı tiroid geç etkileri uzun latent dönem sonrasında ortaya çıkabildiği için, çocukluk çağı HL sağ kalanlarında tiroid izlemi erişkin yaşta da sürdürülür (10, 12, 42, 70). Bu hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin (TFT) yorumlanması güç olabilir. Tiroid dışı hastalıklar, tedavi ilişkili faktörler, kullanılan ilaçlar ve HHT aksının iyileşme sürecinin geçici TFT bozukluğuna neden olması tetkiklerin yorumlanmasını zorlaştırabilir. Ayrıca obez çocuklarda, tiroid hastalığı olmadan da TSH yüksek ölçülebilir, bu durum sonuçların yanlış yorumlanmasına yol açabilir. Bu nedenle tanı tek bir TFT ölçümüyle kararlaştırılmamalı; sonuçlar klinik bulgularla yorumlanmalı ve tekrarlanan ölçümlerle doğrulanmalıdır (69). Tiroid geç etkilerinin değerlendirilmesinde klinik bulgular, laboratuvar sonuçları ve gerektiğinde görüntüleme bulgularının birlikte ele alındığı yaşam boyu risk temelli izlem önemlidir (10, 12, 42, 70).

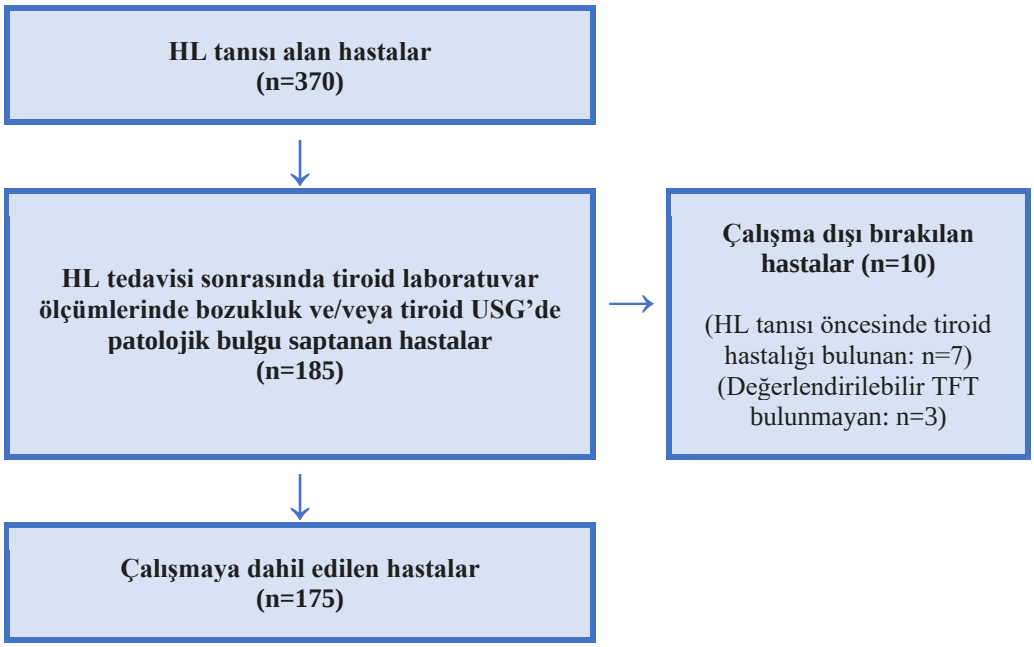
Bu çalışmada, çocukluk çağında HL tanısı ile tedavi edilen hastaların uzun dönem takibinde tiroidin fonksiyon ve yapısal bozukluklarının sıklığı ve ne sürede geliştiğinin belirlenmesi; tiroid bozukluklarının gelişiminde hasta, hastalık ve tedavi ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tasarımı ve Çalışma Grubu

Bu çalışma, çocukluk çağı HL tanısı ile izlenen hastalarda tedaviden sonra gelişen tiroid bozukluğunu belirlemek ve ilişkili faktörleri değerlendirmek amacıyla tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel olarak planlanmıştır. Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı verileri kullanılarak yürütülmüştür.

Çalışmada 1 Şubat 1999 ile 1 Şubat 2024 tarihleri arasındaki 25 yıllık dönemde, 18 yaşından önce HL tanısı almış ve Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında ve/veya Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalında izlenmiş olan 370 hastanın kayıtları tarandı (Şekil 3.1). 1 Şubat 2024 tarihinde sonlandırılarak, çalışmaya dahil edilen hastaların veri toplama sürecinde en az bir yıllık izlem süresine sahip olmaları amaçlanmıştır. Veriler, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Hastane Bilgi Yönetim Sistemi ve hastalara ait tıbbi dosyalardan elde edildi.



Şekil 3.1. Çalışma grubunun oluşturulması

3.2. Demografik ve Hastalık ile İlişkili Veriler

Demografik değişkenler arasında hastaların cinsiyeti, HL tanı tarihi ve tanı yaşı kaydedildi. Tanı tarihi, hastaların tedavi dönemlerine göre değerlendirilmesi için 1999-2004, 2005-2014 ve 2015-2024 olmak üzere üç dönemde gruplandırıldı.

Başvuru yakınması; boyunda şişlik, B semptomları, öksürük, boyun dışı bölgede şişlik ve diğer yakınmalar olarak sınıflandırıldı. HL'nin histopatolojik alt tipi, patoloji raporunda bildirilen tanı esas alınarak NS HL, MS HL, LZ HL, LF HL ve diğer (atipik veya sınıflandırılamayan) şeklinde gruplandırıldı.

Tanı anında hastalık evresi, klinik ve görüntüleme (PET/BT, kontrastlı BT ve klinik/radyolojik gereklilik halinde MRG) bulguları temel alınarak Cotswolds modifikasyonlu Ann Arbor evreleme sistemine göre 1-4 olarak sınıflandırıldı. Hastalık lokalizasyonu diyaframa göre supradiyafragmatik, infradiyafragmatik veya her iki bölgenin tutulumu şeklinde sınıflandırıldı; B semptomları ayrıca kaydedildi.

Hastaların son klinik durumları ve izlem süresince gelişen sekonder maligniteler, tiroid ve tiroid dışı sekonder maligniteler olarak sınıflandırılarak kaydedildi. Malign histopatolojik tanısı bulunmayan sekonder neoplaziler, sekonder malignite grubuna dahil edilmedi.

3.3. Kemoterapi ile İlişkili Veriler

Yirmi beş yıllık dönemi kapsayan çalışmada yıllar içinde KT protokolleri değişmişti. İlk basamak tedavi yaklaşımı, tanı döneminde kullanılan tedavi protokolü çerçevesinde hastalığın klinik evresi, risk özellikleri ve tedaviye yanıt dikkate alınarak belirlenmişti.

Uygulanan ilk basamak KT protokolü, toplam KT kür sayısı, kümülatif alkilleyici ajan maruziyeti, adriamisin maruziyeti ve nivolumab kullanımı kaydedildi. İlk basamak tedavi rejimi EuroNet-PHL C1 ve C2 protokollerine göre OEPA-COPDAC, dönüşümlü ABVD-COPP tedavisi, ABVD, COPP ve OEPA-COPP olarak sınıflandırıldı; toplam kür sayısı 1-4, 5-6 ve >6 kür olmak üzere 3 grupta değerlendirildi.

Alkilleyici ajanlara toplam maruziyet, farklı alkilleyici ajanların kümülatif dozlarının ortak bir ölçekte ifade edilebilmesi amacıyla CED kullanılarak hesaplandı ve mg/m² cinsinden sürekli değişken olarak değerlendirildi. CED hesabında ilk basamak ve sonraki tedavi basamaklarında alınan tüm alkilleyici ajan maruziyeti dikkate alındı. CED hesabında Green ve arkadaşları tarafından tanımlanan yöntem esas alındı (67).

3.4. Radyoterapi ile İlişkili Veriler

Hastalara RT uygulanıp uygulanmadığı, RT sırasında hastanın yaşı, RT uygulanan anatomik bölgeler, RT dozu, RT alan yaklaşımı ve RT uygulama tekniği kaydedildi.

RT dozu sürekli değişken olarak ve çocukluk çağı HL sağ kalanlarında tiroid geç etkileri için literatürde bildirilen doz aralıkları ve çalışma grubundaki doz dağılımı dikkate alınarak 1–24 Gy, 25–34 Gy ve ≥35 Gy olmak üzere üç kategoride değerlendirildi (71-74).

RT alan yaklaşımı, kayıtlara göre EFRT, IFRT ve ISRT olarak sınıflandırıldı. RT alan yaklaşımına ilişkin ileri karşılaştırmalı analizler EFRT uygulanan hasta sayısı az olduğu için IFRT ve ISRT uygulanan hasta grupları arasında gerçekleştirildi. RT uygulama tekniği ise 2D RT, 3D-CRT ve IMRT/VMAT olarak gruplandırıldı.

RT sahası boyun ışınlaması yok, tek taraflı veya bilateral; boyun-supraklaviküler fossa (SCF) ışınlaması ise yok, sağ, sol veya bilateral olarak kaydedildi. Tiroid bezinin tamamının RT sahası içerisinde bulunup bulunmadığı değerlendirildi.

Toplam RT dozu ve boyun-SCF'ye uygulanan RT dozu Gy cinsinden kaydedildi. RT planlama verilerine ulaşılabilen hastalarda, tedavi planlama kayıtlarında önceden hesaplanmış olan tiroid bezinin ortalama radyasyon dozu (Dmean) kaydedildi ve çalışmada ortalama tiroid radyasyon dozu (Dort) olarak ifade edildi.

3.5. Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

HL tedavisinden sonra saptanan ilk anormal TFT ölçümü ve varsa izlemde saptanan ikinci anormal TFT ölçümü ve eşzamanlı tiroid otoantikor ölçümleri kaydedildi. TFT ve tiroid otoantikor sonuçları, hastanın ölçüm sırasındaki yaşı ve Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri laboratuvarında ilgili dönemde kullanılan referans aralıkları dikkate alınarak değerlendirildi (Tablo 3.1). Tiroid otoantikorlarından anti-TPO ve anti-TG düzeylerinden en az birinin laboratuvar referans aralığının üzerinde olması tiroid otoantikor pozitifliği olarak kabul edildi.

Tablo 3.1. Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorları için kullanılan laboratuvar referans aralıkları

Parametre	Cinsiyet	Yaş aralığı	Referans aralığı	Birim
TSH	Her iki cinsiyet	Her yaş	0,38–5,33	mIU/L
sT3	Her iki cinsiyet	0–<1 yaş	4,3–6,9	pmol/L
	Her iki cinsiyet	1–<15 yaş	3,9–6,2	pmol/L
	Erkek	15–<19 yaş	3,8–5,7	pmol/L
	Kadın	15–<19 yaş	3,4–5,4	pmol/L
	Her iki cinsiyet	≥19 yaş	3,8–6,0	pmol/L
sT4	Her iki cinsiyet	0–<1 yaş	9,65–19,2	pmol/L
	Her iki cinsiyet	1–<3 yaş	9,5–16,2	pmol/L
	Her iki cinsiyet	3–<19 yaş	7,8–13,7	pmol/L
	Her iki cinsiyet	≥19 yaş	7,86–14,41	pmol/L
Anti-TPO Ab	Her iki cinsiyet	Her yaş	0–9	IU/mL
Anti-TG	Her iki cinsiyet	Her yaş	0–4	IU/mL

Kısaltmalar: TSH, tiroid stimülan hormon; sT3, serbest triiyodotironin; sT4, serbest tiroksin; TFT, tiroid fonksiyon testleri; anti-TPO, anti-tiroid peroksidaz antikoru; anti-TG, anti-tiroglobulin antikoru.

Tiroid fonksiyon bozuklukları, TSH ve tiroid hormon düzeyleri ile izlemde tedavi gereksinimi birlikte değerlendirilerek subklinik hipotiroidi, primer hipotiroidi, santral hipotiroidi, subklinik hipertiroidi olarak sınıflandırıldı. TSH düzeyi yüksek, sT4 düzeyi normal referans aralığında olan ve Na-LT4 başlanmayan hastalar subklinik hipotiroidi olarak tanımlandı. TSH düzeyi yüksek ve sT4 düzeyi referans aralığının altında olan hastalar ile TSH düzeyi yüksek, sT4 düzeyi normal referans aralığında olmasına rağmen Na-LT4 başlanan hastalar primer hipotiroidi olarak sınıflandırıldı. sT4 düzeyi düşük olmasına karşın TSH düzeyinin uygunsuz şekilde normal veya

düşük olması santral hipotiroidi olarak tanımlandı (45). Başlangıçta subklinik hipotiroidi saptanan hastalardan izlemde TSH düzeyi normal referans aralığına gerileyenler geçici subklinik hipotiroidi, izlemde subklinik hipotiroidi bulguları devam edenler ise subklinik hipotiroidi olarak değerlendirildi. İzlem laboratuvar ölçümü bulunmayan hastalar subklinik hipotiroidinin seyri değerlendirilirken analizlere dahil edilmedi.

TSH düzeyinin 0,01-0,4 mIU/L, sT4 ve sT3 düzeylerinin referans aralığında olması subklinik hipertiroidi kabul edildi.

3.6. Tiroid Ultrasonografi Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların izlemi boyunca hastanemiz radyoloji bölümü tarafından yapılan tiroid USG incelemeleri değerlendirildi. USG raporlarından tiroid bezinin parankim yapısı, ekojenitesi, hacmi, nodül varlığı ve özellikleri kaydedildi.

Tiroid bezi hacmi USG ile ölçülen sağ ve sol lob hacimleri, toplam tiroid hacmi ve bu değerlerden hesaplanan SS'lere göre Aydıner ve arkadaşları tarafından Türkiye popülasyonu için bildirilen yaşa uygun ultrasonografik tiroid hacmi referans değerleri ile karşılaştırıldı (75). Tiroid hacmi -2 SS değerinin altında olan ölçümler azalmış tiroid hacmi olarak sınıflandırıldı.

Tiroid USG bulgularına göre tiroid bezi parankimi homojen veya heterojen olarak kaydedildi.

Tiroid nodülü saptanan hastalarda nodülün boyutu, sayısı, yeri, ekojenitesi, sınır özellikleri, mikrokalsifikasyon varlığı ve vaskülarite özellikleri kaydedildi. Birden fazla nodülü olanlarda en büyük nodül boyutu kaydedildi. Tiroid nodülleri en büyük çaplarına göre <1 cm ve ≥1 cm olarak gruplandırıldı.

İİAB uygulanıp uygulanmadığı, uygulanmışsa Bethesda sınıfı, tiroid cerrahisi durumu kaydedildi ve patoloji sonucu değerlendirildi.

3.7. Tiroid Bozuklukları ve İzlem Süresinin Tanımlanması

İzlem süresince gelişen tiroid fonksiyon bozuklukları ve USG bulguları kaydedildi. Değerlendirilen tiroid sonlanımları arasında subklinik hipotiroidi, geçici subklinik hipotiroidi, primer hipotiroidi, santral hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, tiroid otoantikor pozitifliği, otoimmün tiroidit, tiroid parankim heterojenitesi, tiroid hacminin azalması, tiroid nodülü gelişimi, sekonder tiroid malignitesi ve Na-LT4 başlanması yer aldı.

Otoimmün tiroidit; tiroid otoantikor pozitifliği, TFT bozukluğu ve tiroid USG'de parankim heterojenitesi ölçütlerinden en az ikisinin birlikte bulunması olarak tanımlandı.

TFT'de veya tiroid USG'de patoloji saptanan ilk tarih tiroid bozukluğunun saptandığı zaman olarak kaydedildi.

Tiroid bozukluğunun HL tedavisi tamamlandıktan ne kadar süre sonra geliştiği hesaplandı ve yıl cinsinden ifade edildi. Tedavi tamamlanmadan gelişen tiroid sonlanımlarında tedavi sonrası geçen süre hesaplanamadığından, bu zaman değişkeni analizlerde eksik veri olarak değerlendirildi.

İzlem süresi, HL tanı tarihi ile son klinik değerlendirme tarihi arasındaki süre olarak hesaplandı. Zamana bağlı analizlerde her bir tiroid sonlanımı ayrı olarak değerlendirildi. İlgili sonlanımın geliştiği hastalarda olay süresi, HL tedavisinin tamamlandığı tarihten sonlanımın ilk saptandığı tarihe kadar geçen süre; ilgili sonlanımın gelişmediği hastalarda ise HL tedavisinin tamamlandığı tarihten son klinik değerlendirme tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Kaplan–Meier ve Cox regresyon analizlerinde ilgili sonlanımı geliştirmeyen hastalar son uygun değerlendirme tarihinde sansürlendi.

3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS *Statistics version* 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Shapiro-Wilk testi, histogram ve normal Q–Q grafikleri ile çarpıklık ve basıklık (*skewness and kurtosis*) değerleri ile birlikte değerlendirilerek incelendi. Normal

dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise ortanca ve birinci–üçüncü çeyrek (Q1–Q3) veya çeyrekler arası aralık (ÇAA) ile ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu.

İki bağımsız grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında dağılım özelliklerine göre bağımsız örneklem t testi veya Mann–Whitney U testi; ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal–Wallis testi kullanıldı. Anlamlı Kruskal–Wallis testleri sonrasında gruplar arasındaki farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ki-kare testi ile değerlendirildi; beklenen hücre frekanslarının ki-kare testinin varsayımlarını karşılamadığı durumlarda iki kategorili karşılaştırmalarda Fisher *exact* testi, daha büyük çapraz tablolarda Fisher–Freeman–Halton *exact* testi kullanıldı. Kesin hesaplamanın uygun olmadığı veya hesaplama yükünün yüksek olduğu durumlarda Monte Carlo yaklaşımıyla elde edilen p değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler dağılım özelliklerine göre Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile incelendi.

İkili kategorik sonlanımlar ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesinde *binary* lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde $p<0,20$ bulunan değişkenler ile klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülen değişkenler başlangıç çok değişkenli lojistik regresyon modellerine aday olarak alındı. Nihai modeller, değişkenlerin istatistiksel anlamlılığı, klinik önemi ve model kararlılığı birlikte değerlendirilerek daha yalın modeller oluşturulacak şekilde elde edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon sonuçları düzeltilmiş *odds* oranı (aOR), %95 güven aralığı (GA) ve p değeri ile sunuldu. Lojistik regresyon modellerinin genel anlamlılığı *Omnibus test of model coefficients* ile, model uyumu Hosmer–Lemeshow testi ile ve açıklayıcılığı Nagelkerke R^2 değeri ile değerlendirildi. Eksik verisi bulunan olgular ilgili model bazında analiz dışında bırakıldı. Olay sayısının çok değişkenli modelleme için yetersiz olduğu veya güvenilir ve kararlı parametre tahminlerinin elde edilemediği sonlanımlar için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmadı. Seçilmiş sürekli değişkenlerin belirli tiroid sonlanımlarını ayırt etme performansı *receiver operating characteristic*

(ROC) eğrisi analizi ile değerlendirildi; eğri altında kalan alan (*area under the curve,* AUC) ve %95 GA hesaplandı. Uygun eşik değerlerinin belirlenmesinde Youden indeksi kullanıldı ve ilgili eşik değerlerine ait duyarlılık ve özgüllük değerleri değerlendirildi.

Tiroid ile ilişkili sonlanımların zaman içerisindeki gelişimini değerlendirmek için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Kaplan-Meier analizlerinde sürekli değişkenler, ilgili değişkenin medyanı esas alınarak düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kaplan-Meier eğrileri arasındaki farklar log-rank testi ile değerlendirildi. Üç veya daha fazla grup içeren karşılaştırmalarda genel log-rank testinin anlamlı bulunması durumunda Bonferroni düzeltmeli ikili log-rank karşılaştırmaları yapıldı. Kaplan-Meier analizlerinde, izlem süresince sağ kalım fonksiyonunun %50 düzeyine düşmemesi nedeniyle medyan süreye ulaşılamayan durumlarda, ortalama süre ve %95 güven aralığı verildi.

İlgili sonlanımların gelişme zamanını etkileyebilecek faktörlerin değerlendirilmesinde Cox orantısal risk regresyon analizi uygulandı. Tek değişkenli analizlerde $p<0,20$ bulunan değişkenler ile klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülen değişkenler başlangıç çok değişkenli Cox regresyon modellerine aday olarak alındı. Nihai modeller, değişkenlerin istatistiksel anlamlılığı, klinik önemi ve model kararlılığı birlikte değerlendirilerek daha yalın modeller oluşturulacak şekilde elde edildi. Çok değişkenli Cox regresyon sonuçları düzeltilmiş *hazard* oranı (aHR), %95 GA ve p değeri ile sunuldu; modellerin genel istatistiksel anlamlılığı SPSS çıktısındaki *Overall (score)* ki-kare testi ile değerlendirildi. Eksik verisi bulunan olgular ilgili model bazında analiz dışında bırakıldığından başlangıç ve nihai modellerde değerlendirilen hasta sayıları farklılık gösterebilmiştir. Olay sayısının çok değişkenli modelleme için yetersiz olduğu veya güvenilir ve kararlı parametre tahminlerinin elde edilemediği sonlanımlar için çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılmadı. Cox regresyon modellerinde orantısal risk varsayımı, zaman ile değişken etkileşimleri ve *log-minus-log* sağ kalım eğrileri kullanılarak değerlendirildi.

Tüm istatistiksel analizlerde iki yönlü $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.9. Etik Kurul Onayı

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Araştırma Etik Kurulu (KENAREK) tarafından 24.02.2026 tarihli toplantıda KENAREK-2026-1401 karar numarası ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Hastalık ile İlişkili Özellikleri

Hastaların demografik özellikleri ve başvuru yakınmaları Tablo 4.1'de verildi.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve başvuru özellikleri

Özellik	n (%) / Ortalama ± SS
Cinsiyet	
Kız	52 (29,7)
Erkek	123 (70,3)
Tanı yaşı	
0-4 yaş	19 (10,9)
5-9 yaş	65 (37,1)
10-14 yaş	66 (37,7)
15-18 yaş	25 (14,3)
HL tanı yaşı, yıl	10,23 ± 4,12
Tanı tarihi	
1999-2004	38 (21,7)
2005-2014	78 (44,6)
2015-2024	59 (33,7)
Başlıca başvuru yakınması	
Boyunda şişlik	112 (64,0)
B semptomları	14 (8,0)
Öksürük	13 (7,4)
Diğer lenfadenopati	6 (3,4)
Diğer *	30 (17,1)
Ailede tiroid hastalığı öyküsü	
Var	24 (13,7)
Yok	151 (86,3)

Veriler n (%) veya ortalama ± standart sapma (SS) olarak verilmiştir.
***Diğer:** ağrı yakınmaları (kasık, sırt, bel, bacak, yan, göğüs ve karın ağrısı), gastrointestinal yakınmalar (kusma ve/veya ishal), periferik veya lokalize şişlik, iştahsızlık, halsizlik/yorgunluk, solukluk, morarma, burun kanaması, hırıltılı solunum, çomak parmak, döküntü, amenore, nöbet, yürüyememe, perikardiyal efüzyon ve üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili yakınma ve bulgulardan oluşuyordu.

Hastaların histopatolojik alt tipleri, hastalık lokalizasyonları, evreleri ve B semptomu varlığı Tablo 4.2'de verildi.

Tablo 4.2. Hastaların Hodgkin Lenfoma ile ilişkili hastalık özellikleri

Özellik	n (%)
Histopatolojik alt tip	
Nodüler sklerozan	86 (49,1)
Mikst selüler	72 (41,1)
Lenfositten zengin	12 (6,9)
Lenfositten fakir	2 (1,1)
Diğer*	3 (1,7)
Hastalık lokalizasyonu	
Supradiyafragmatik	88 (50,3)
İnfradiyafragmatik	2 (1,1)
Her iki bölge	85 (48,6)
Hastalık evresi**	
Evre I	6 (3,4)
Evre II	82 (47,1)
Evre III	67 (38,5)
Evre IV	19 (10,9)
B semptomu	
Var	57 (32,6)
Yok	118 (67,4)

*Diğer: atipik veya sınıflandırılamayan HL
**Hastalık evresi bilgisi 174 hastada mevcuttu.

Hastaların hastalık seyri ve izlem özellikleri Tablo 4.3'te verildi.

Tablo 4.3. Hastalık seyri ve izlem özellikleri

Özellik	n (%)
Relaps/progresyon durumu	
Relaps/progresyon yok	152 (86,9)
Relaps	17 (9,7)
Progresif hastalık	6 (3,4)
Kök hücre nakli	
Hayır	161 (92,0)
Evet	14 (8,0)
Son klinik durum	
Hastalıksız, yaşıyor	162 (92,6)
Hastalık mevcut, yaşıyor	3 (1,7)
Hastalıksız, izlemden çıkmış	8 (4,6)
Hastalık mevcut, izlemden çıkmış	1 (0,6)
Hastalık mevcut, eksitus	1 (0,6)
Sekonder malignite	
Yok	163 (93,1)
Tiroid malignitesi	10 (5,7)
Diğer bölge*	2 (1,1)

*Tiroid dışı ikincil maligniteler AML ve desmoid tümördü.

4.2. Hodgkin Lenfoma Tedavisi ile İlişkili Özellikler

4.2.1. Kemoterapi ile İlişkili Özellikler

Hastaların KT ile ilişkili özellikleri Tablo 4.4'te özetlendi.

Tablo 4.4. Hastaların kemoterapi ile ilişkili özellikleri

Özellik	n (%) / Ortanca (ÇAA)
KT kür sayısı	
1-4 kür	80 (45,7)
5-6 kür	75 (42,9)
>6 kür	20 (11,4)
İlk basamak KT protokolü	
Dönüşümlü ABVD-COPP	96 (54,9)
ABVD	67 (38,3)
COPP	6 (3,4)
OEPA-COPP	4 (2,3)
OEPA-COPDAC	2 (1,1)
CED, mg/m²*	1976,07 (3762,99)
Adriamisin maruziyeti	
Var	169 (96,6)
Yok	6 (3,4)
Nivolumab kullanımı	
Var	8 (4,6)
Yok	167 (95,4)

* CED bilgisi 166 hastada mevcuttu.

Relaps veya progresif hastalık gelişen 23 hastada farklı kurtarma tedavileri uygulandı. Hastalık seyri boyunca bazı hastalara birden fazla kurtarma tedavisi uygulanırken; ICE, BV-ICE ve IGEV'in yanı sıra DHAP (deksametazon, yüksek doz sitarabin ve sisplatin), GemOx (gemsitabin ve oksaliplatin), gemsitabin-vinorelbin ve paklitaksel-karboplatin gibi KT rejimleri ile BV kullanıldı. Bu hastaların 8'inde (%34,8) nivolumab tedavisi uygulandı.

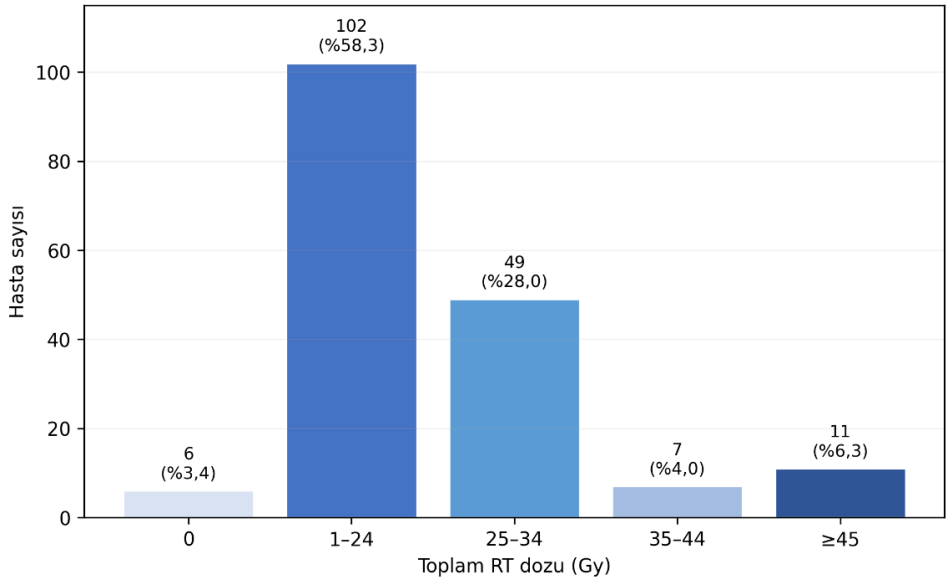
4.2.2. Radyoterapi ile İlişkili Özellikler

Tablo 4.5. Hastaların radyoterapi ile ilişkili özellikleri

Özellik	n (%) / Ortalama ± SS / Ortanca (ÇAA)
RT uygulanması	
Evet	169 (96,6)
Hayır	6 (3,4)
RT sırasındaki yaş, yıl*	10,90 ± 4,34
RT alan yaklaşımı †	
EFRT	3 (2,18)
IFRT	114 (82,6)
ISRT	21 (15,2)
RT uygulama tekniği ‡	
2D RT	80 (58,8)
3D-CRT	39 (28,7)
IMRT/VMAT	17 (12,5)
RT sahası *	
Supradiyafragmatik	97 (57,4)
İnfradiyafragmatik	5 (3,0)
Her iki bölge	67 (39,6)
Boyun RT yönü *	
Yok	26 (15,4)
Tek taraflı	25 (14,8)
Çift taraflı	118 (69,8)
Boyun-supraklaviküler fossa RT yönü *	
Yok	8 (4,7)
Sağ	18 (10,7)
Sol	9 (5,3)
Çift taraflı	134 (79,3)
Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması §	
Evet	108 (88,5)
Hayır	14 (11,5)
Toplam RT dozu, Gy	20,00 (9,00)
Boyun-supraklaviküler fossa RT dozu, Gy	19,80 (5,40)
Dort, Gy ¶	20,00 (7,90)

Veriler n (%), ortalama ± standart sapma (SS) veya ortanca (çeyrekler arası aralık [ÇAA]) olarak verilmiştir. *n=169; †n=138; ‡n=136; §n=122; ¶Dort bilgisi 57 hastada mevcuttu. Kategorik değişkenlerde yüzdeler ilgili değişken için geçerli hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır. Dort: tiroid bezinin aldığı ortalama RT dozu; Gy: Gray; EFRT: *extended-field* radyoterapi; IFRT: *involved-field* radyoterapi; IMRT: *intensity-modulated* radyoterapi; ISRT: *involved-site* radyoterapi; SCF: supraklaviküler fossa; VMAT: *volumetric modulated arc therapy*.

Hastaların RT ile ilişkili diğer özellikleri tablo 4.5'te özetlendi.

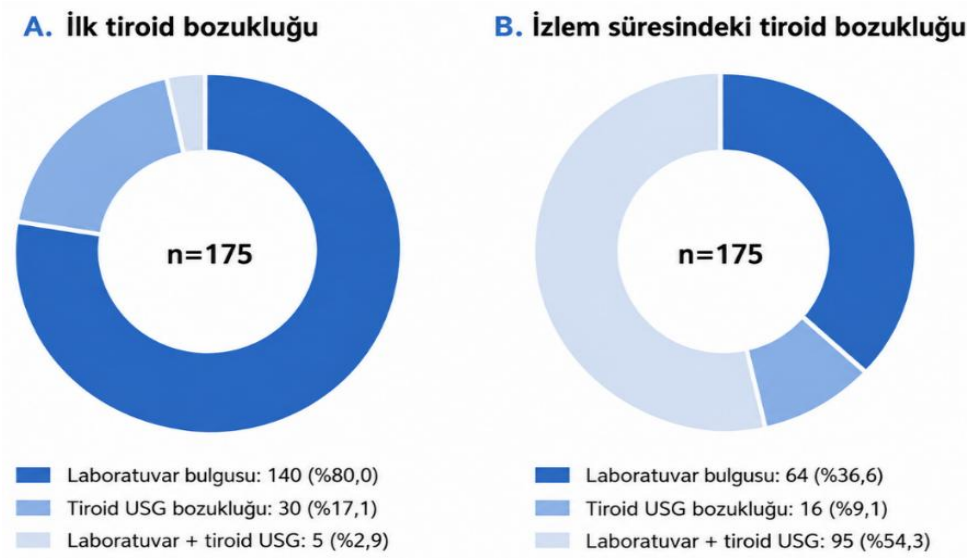


Şekil 4.1. Hastaların toplam radyoterapi dozu kategorilerine göre dağılımı

Hastaların toplam RT dozu kategorilerine göre dağılımı Şekil 4.1'de gösterildi.

4.3. Tiroid Bozuklukları ile İlişkili Bulgular

Çalışma grubunda ilk ve izlem süresince saptanan tiroid anormalliklerinin dağılımı Şekil 4.2'de gösterildi.



Şekil 4.2. Çalışma grubunda ilk (A) ve izlem (B) süresince saptanan tiroid bozukluklarının dağılımı

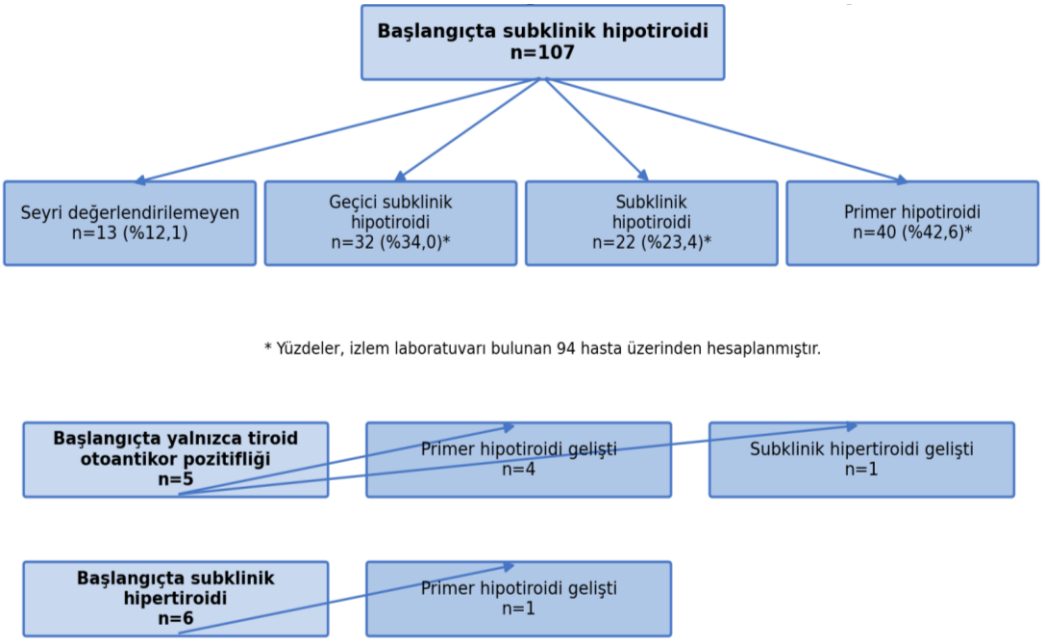
4.3.1. Tiroid Laboratuvar Bulguları

İlk tiroid laboratuvar değerlendirmesinde TSH düzeyi ortanca 5,97 (ÇAA: 2,44) mIU/L, sT4 düzeyi ise ortalama 12,06 ± 3,23 pmol/L idi. İlk laboratuvar değerlendirmesinde subklinik hipotiroidi saptanan hastalarda TSH düzeyi ortanca 6,39 (ÇAA: 1,84) mIU/L, sT4 düzeyi ortalama 12,69 ± 2,84 pmol/L iken; primer hipotiroidi saptanan hastalarda TSH düzeyi ortanca 6,46 (ÇAA: 4,98) mIU/L, sT4 düzeyi ortalama 9,52 ± 2,84 pmol/L idi.

Hastaların tiroid laboratuvar bulguları Tablo 4.6'da verildi. Başlangıçta subklinik hipotiroidi saptanan 107 hastanın 13'ünde izlemde tekrar TFT'si bulunmadığından subklinik hipotiroidinin seyri değerlendirilemedi. İzlem laboratuvarı bulunan 94 hastanın 32'sinde (%34,0) tiroid fonksiyonları normale dönerek geçici subklinik hipotiroidi olarak değerlendirilirken, 22'sinde (%23,4) subklinik hipotiroidi devam etti ve 40'ında (%42,6) primer hipotiroidi gelişti. Başlangıçta yalnızca tiroid otoantikor pozitifliği bulunan 5 hastanın 4'ünde izlemde primer hipotiroidi, birinde subklinik hipertiroidi gelişti. Başlangıçta subklinik hipertiroidi saptanan 6 hastanın ise birinde izlem sırasında primer hipotiroidi gelişti (Şekil 4.3, Tablo 4.6).

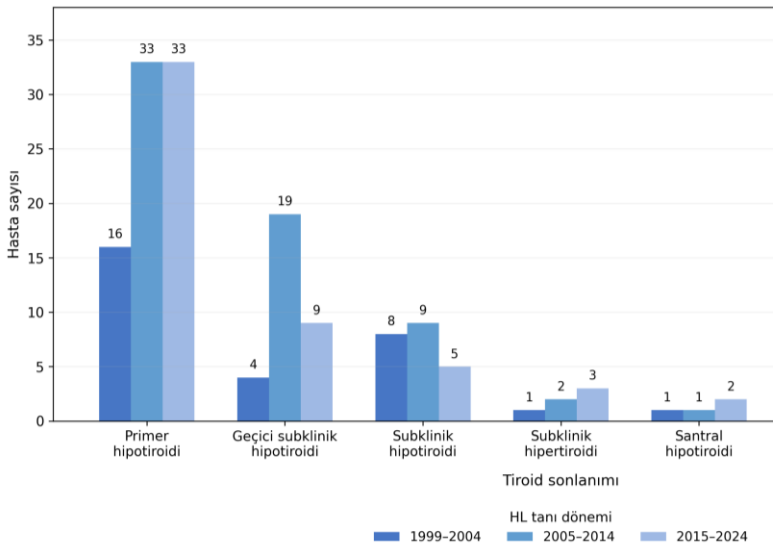
Tablo 4.6. Hastaların ilk ve son tiroid fonksiyon testi ölçümüne göre tiroid laboratuvar bozukluklarının dağılımı

Özellik	n (%)
İlk tiroid laboratuvar bozukluğu	
Yok	16 (9,1)
Subklinik hipotiroidi	107 (61,1)
Primer hipotiroidi	37 (21,1)
Subklinik hipertiroidi	6 (3,4)
Otoantikor pozitifliği	5 (2,9)
Santral hipotiroidi	4 (2,3)
Tiroid bozukluğu sonlanımları	
Primer Hipotiroidi	82 (46,9)
Geçici subklinik hipotiroidi	32 (18,3)
Subklinik hipotiroidi	22 (12,6)
Subklinik hipertiroidi	6 (3,4)
Santral hipotiroidi	4 (2,3)



Şekil 4.3. Tiroid laboratuvar bulgularının izlemdeki seyri

Primer hipotiroidi gelişen 82 hastanın 70'ine (%85,4) Na-LT4 başlandı. Na-LT4 tedavisi başlanan ve tedavi başlangıç zamanı hesaplanabilen 64 hastada, HL tedavisinin tamamlanmasından Na-LT4 başlanmasına kadar geçen süre ortanca 2,62 yıl (ÇAA: 4,07; 0,12–20,53 yıl) idi.



Şekil 4.4. Hodgkin Lenfoma tanı dönemlerine göre tiroid sonlanımlarının dağılımı

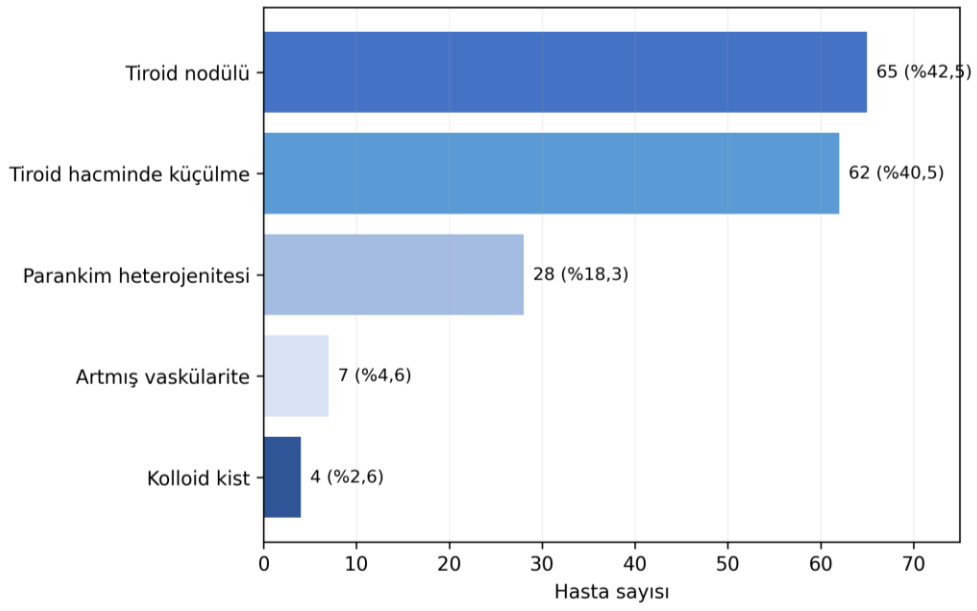
HL tanı dönemlerine göre tiroid laboratuvar bulgularının dağılımı Şekil 4.4'te verildi; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

4.3.2. Tiroid Ultrasonografi Bulguları ve Tiroidin Yapısal Sonlanımları

Tiroid USG'si bulunan 153 hastanın 143'ünde ilk tiroid USG zamanı hesaplanabildi. Bu hastalarda, HL tedavisinin tamamlanmasından ilk tiroid USG'nin yapılmasına kadar geçen süre ortanca 1,02 yıl (ÇAA: 1,85; 0,03–14,82 yıl) idi.

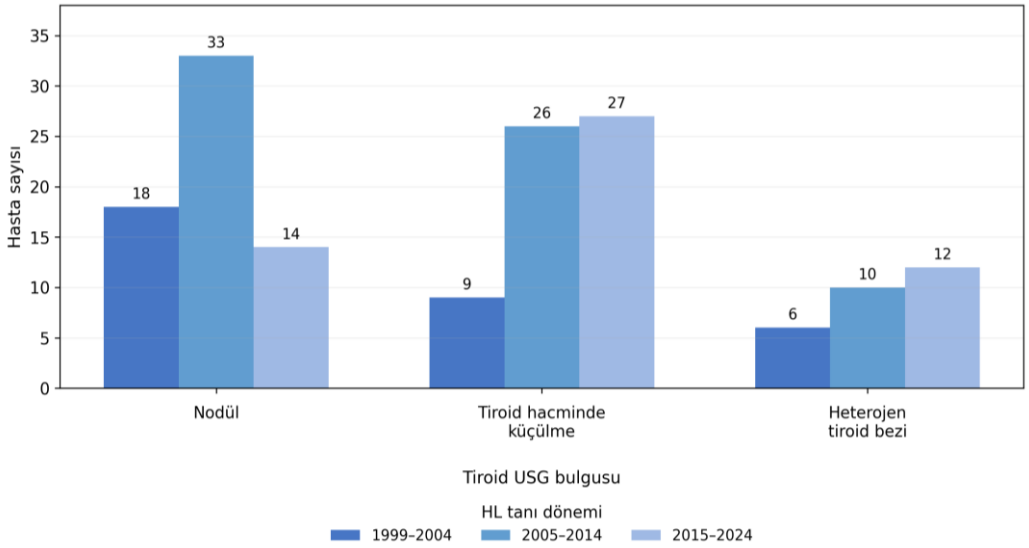
İlk tiroid USG zamanı tanı dönemlerine göre değerlendirildiğinde, HL tedavisinin tamamlanmasından ilk tiroid USG'nin yapılmasına kadar geçen süre 1999–2004 döneminde tanı alan 35 hastada ortanca 1,10 yıl (ÇAA: 1,88; 0,05–14,82 yıl), 2005–2014 döneminde tanı alan 61 hastada 1,70 yıl (ÇAA: 3,23; 0,03–10,65 yıl) ve 2015–2024 döneminde tanı alan 47 hastada 0,53 yıl (ÇAA: 0,83; 0,08–3,28 yıl) idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Tiroid USG bulgularının dağılımı Şekil 4.5'te özetlendi.



Şekil 4.5. Tiroid ultrasonografisi bulgularının dağılımı

HL tanı dönemlerine göre tiroid USG bulgularının dağılımı Şekil 4.6'da verildi.



Şekil 4.6. Hodgkin Lenfoma tanı dönemlerine göre tiroid ultrasonografisi bulgularının dağılımı

Tablo 4.7. Tiroid nodülü saptanan hastaların ultrasonografik özellikleri

Özellik	n (%)
Nodül sayısı *	
Tek nodül	32 (49,2)
İki veya daha fazla nodül	33 (50,8)
En büyük nodül çapı *	
<1 cm	46 (70,8)
≥1 cm	19 (29,2)
Nodül yerleşimi *	
Sağ lob	22 (33,8)
Sol lob	18 (27,7)
Bilateral	24 (36,9)
İstmus	1 (1,5)
Nodül ekojenitesi †	
Hipoekoik	36 (60,0)
İzoekoik	13 (21,7)
Hiperekoik	11 (18,3)
Mikrokalsifikasyon varlığı *	10 (15,4)
Santral vaskülarite varlığı ‡	14 (41,2)

Yüzdeler her bir değişken için değerlendirilebilir hasta sayısı üzerinden hesaplanmıştır.
*n=65; †n=60; ‡n=34.

Tiroid nodülü bulunan hastaların USG özellikleri Tablo 4.7'de gösterildi.

Tablo 4.8. Tiroid nodüllerinin sitolojik değerlendirme ve cerrahi patoloji sonuçları

Özellik	n (%)
İİAB uygulanması (n=64)	
Evet	32 (50,0)
Hayır	32 (50,0)
Bethesda sınıflaması (n=31)	
Bethesda I	2 (6,5)
Bethesda II	9 (29,0)
Bethesda III	13 (41,9)
Bethesda IV	2 (6,5)
Bethesda V	2 (6,5)
Bethesda VI	3 (9,7)
Cerrahi patoloji (n=13)	
Papiller tiroid karsinomu	9 (69,2)
Folliküler adenom	2 (15,4)
Hürthle hücreli karsinom	1 (7,7)
Hiperplastik değişiklikler	1 (7,7)

Nodül saptanan 65 hastanın 64'ünde İİAB uygulanma durumu değerlendirilebildi; mevcut sitolojik ve cerrahi patoloji sonuçları Tablo 4.8'de gösterildi.

4.4. Tiroid Bulgularının Gelişim Zamanları ve İzlem Özellikleri

Tiroid bozukluklarının gelişim zamanları ve izlem süresi Tablo 4.9'da verildi.

Tablo 4.9. Tiroid bozukluklarının gelişim zamanları ve izlem süresi

Özellik	n	Ortanca (ÇAA), yıl	Minimum-Maksimum, yıl
Toplam izlem süresi	175	10,35 (8,70)	1,01-24,77
Tedavi sonrası ilk tiroid bozukluğu	158	2,23 (3,36)	0,17-21,24
İlk tiroid laboratuvar anormalliği	143	2,22 (3,07)	0,17-14,15
Subklinik hipotiroidi	21	3,83 (3,81)	0,24–10,08
Primer hipotiroidi	75	2,36 (2,99)	0,11–17,73
Subklinik hipertiroidi	6	4,24 (7,94)	0,04–14,15
Tiroid otoantikor pozitifliği	5	1,59 (1,77)	0,48–3,19
İlk tiroid USG anormalliği	106	5,40 (6,56)	0,18–23,72
Tiroid parankim heterojenitesi	26	3,64 (4,54)	0,22–14,82
Tiroid hacminde azalma	61	4,98 (5,61)	0,81–20,15
Tiroid nodülü	65	8,63 (6,41)	0,18–23,72
Tiroid malignitesi	10	8,94 (2,97)	4,09–23,78

Veriler ortanca (ÇAA) ve minimum–maksimum olarak verildi. Toplam izlem süresi HL tanısından son klinik değerlendirmeye kadar geçen süre olarak; tiroid sonlanımlarına ilişkin süreler ise HL tedavisinin tamamlanmasından ilgili sonlanımın ilk saptandığı tarihe kadar geçen süre olarak hesaplandı. Tedavi tamamlanmadan önce gelişen sonlanımlarda tedavi sonrası süre hesaplanamadığından değerlendirilen hasta sayıları sonlanımlar arasında farklılık gösterdi.

4.5. Tiroid Bozuklukları ile Demografik ve Tedaviye İlişkin Faktörler Arasındaki İlişkiler

4.5.1. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları ile İlişkili Faktörler

Tiroid fonksiyon bozuklukları ile demografik ve tedavi ilişkili faktörler arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

İlk tiroid laboratuvar bozukluğu fenotipi ile ilişkili faktörler değerlendirilirken subklinik hipotiroidi ve primer hipotiroidi grupları, tiroid laboratuvar bozukluğu saptanmayan hastalarla karşılaştırıldı. RT uygulanmış olması ile ilk tiroid laboratuvar bozukluğu fenotipi arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0,006). İkili karşılaştırmalarla tiroid laboratuvar ölçümü normal olan ile subklinik hipotiroidi grupları arasındaki farklılıktan kaynaklandığı görüldü (Bonferroni düzeltilmiş p=0,021). Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması ile ilk tiroid laboratuvar bozukluğu fenotipi arasında da anlamlı ilişki saptandı (p=0,004). İkili karşılaştırmalarda tiroid laboratuvar ölçümü normal olan ile subklinik hipotiroidi grupları arasındaki farklılık anlamlılığını korurken (Bonferroni düzeltilmiş p=0,027), diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmadı. Subklinik hipotiroidi saptananlar daha yüksek oranda tiroid bezinin tamamına RT almıştı (Tablo 4.10).

Sürekli değişkenler açısından gruplar karşılaştırıldığında boyun-SCF RT dozu (p=0,024) ve toplam izlem süresi (p=0,045) genel grupta farklıydı, bu fark Bonferroni düzeltmeli post-hoc analizlerde ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlılığını korumadı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Demografik ve tedavi ilişkili özelliklerin ilk tiroid laboratuvar bozukluğuna göre değerlendirilmesi

Özellik	Normal (n=16)	Subklinik Hipotiroidi (n=107)	Primer Hipotiroidi (n=37)	p değeri
HL tanı yaşı, yıl, ortalama±SS	10,41±4,27	9,85±4,22	10,82±3,44	0,389
RT sırasındaki yaş, yıl, ortalama±SS	10,92±3,97	10,44±4,26	11,43±3,63	0,416
Cinsiyet, n (%)				0,867
Kız	5 (31,3)	30 (28,0)	12 (32,4)	
Erkek	11 (68,8)	77 (72,0)	25 (67,6)	
RT uygulanması, n (%)				***0,006***[a]
Evet	13 (81,3)	106 (99,1)	36 (97,3)	
Hayır	3 (18,8)	1 (0,9)	1 (2,7)	
RT alan yaklaşımı, n (%)				0,424
IFRT	8 (72,7)	78 (87,6)	21 (87,5)	
ISRT	3 (27,3)	11 (12,4)	3 (12,5)	
RT uygulama tekniği, n (%)				0,123
2D RT	7 (63,6)	56 (62,2)	11 (45,8)	
3D-CRT	1 (9,1)	27 (30)	10 (41,7)	
IMRT/ VMAT	3 (27,3)	7 (7,8)	3 (12,5)	
Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması, n (%)				***0,004***[b]
Evet	5 (62,5)	78 (96,3)	19 (82,6)	
Hayır	3 (37,5)	3 (3,7)	4 (17,4)	
CED, mg/m², medyan (Q1–Q3)	0,00 (0–2916,42)	2084,18 (0–3970,12)	2192,45 (0–3775,33)	0,248
Toplam RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	19,90 (19,80–20,00)	20,00 (19,80–28,80)	19,80 (19,80–25,35)	0,081
Boyun-SCF RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	19,80 (0–20,00)	20,00 (19,80–26,00)	19,80 (19,80–20,80)	***0,024***[c]
Dort, Gy, medyan (Q1–Q3)	7,80 (0–22,43)	20,61 (19,88–22,28)	20,08 (11,32–21,89)	0,116
Toplam izlem süresi, yıl, medyan (Q1–Q3)	13,99 (8,24–20,11)	11,18 (7,46–16,06)	8,67 (5,91–13,52)	***0,045***[c]

Veriler ilgili değişken için mevcut hasta sayıları üzerinden sunulmuştur. RT alan yaklaşımı ve RT uygulama tekniği yüzdeleri, ilgili teknik bilgisi bulunan hastalar üzerinden hesaplanmıştır. Sürekli değişkenlerden HL tanı yaşı ve RT sırasındaki yaş ortalama±SS olarak, diğer sürekli değişkenler medyan (Q1–Q3) olarak verilmiştir. Üç grubun sürekli değişkenler açısından karşılaştırılmasında dağılım özelliklerine göre ANOVA, Welch ANOVA veya Kruskal–Wallis testi kullanılmıştır.

[a] RT uygulanması açısından genel grup farklılığı anlamlı bulunmuştur (Fisher *exact* p=0,006). Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda normal tiroid laboratuvar ölçümü ile subklinik hipotiroidi grupları arasındaki fark anlamlılığını korumuştur (düzeltilmiş p=0,021); diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmamıştır.

[b] Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması açısından genel grup farklılığı anlamlı bulunmuştur (Fisher *exact* p=0,004). Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda normal tiroid laboratuvar ölçümü ile subklinik hipotiroidi grupları arasındaki fark anlamlılığını korumuştur (düzeltilmiş p=0,027); diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmamıştır.

[c] Boyun-SCF RT dozu ve toplam izlem süresi açısından genel grup farklılığı anlamlı bulunmuş (sırasıyla p=0,024 ve p=0,045), ancak Bonferroni düzeltmeli post-hoc ikili karşılaştırmaların hiçbirinde istatistiksel anlamlılık korunmamıştır.
Kısaltmalar: CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; Dort, tiroid bezinin aldığı ortalama RT dozu; HL, Hodgkin lenfoma; IFRT, *involved-field* radyoterapi; IMRT, *intensity-modulated* radyoterapi; ISRT, *involved-site* radyoterapi; Q1, birinci çeyrek; Q3, üçüncü çeyrek; RT, radyoterapi; SCF, supraklaviküler fossa; SS, standart sapma; VMAT, *volumetric modulated arc therapy*.

Tablo 4.11. Demografik ve tedavi ilişkili özelliklerin izlemde gelişen tiroid laboratuvar bozukluğuna göre değerlendirilmesi

Özellik	Normal (n=16)	Geçici subklinik hipotiroidi (n=32)	Subklinik hipotiroidi (n=22)	Primer hipotiroidi (n=82)	p değeri
HL tanı yaşı, yıl, ortalama±SS	10,41±4,27	10,64±4,60	10,43±4,26	10,04±3,90	0,906
RT sırasındaki yaş, yıl, ortalama±SS	10,92±3,97	11,34±4,55	10,96±4,24	10,79±4,36	0,948
Cinsiyet, n (%)					0,943
Kız	5 (31,3)	8 (25,0)	7 (31,8)	24 (29,3)	
Erkek	11 (68,8)	24 (75,0)	15 (68,2)	58 (70,7)	
RT uygulanması, n (%)					***0,036[a]***
Evet	13 (81,3)	31 (96,9)	22 (100,0)	80 (97,6)	
Hayır	3 (18,8)	1 (3,1)	0 (0,0)	2 (2,4)	
RT alan yaklaşımı, n (%)					0,446
IFRT	8 (72,7)	22 (91,7)	18 (90,0)	50 (83,3)	
ISRT	3 (27,3)	2 (8,3)	2 (10,0)	10 (16,7)	
RT uygulama tekniği, n (%)					0,172
2D RT	7 (63,6)	16 (64,0)	14 (70,0)	30 (50,0)	
3D-CRT	1 (9,1)	7 (28,0)	6 (30,0)	22 (36,7)	
IMRT/ VMAT	3 (27,3)	2 (8,0)	0 (0,0)	8 (13,3)	
Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması, n (%)					***0,046[b]***
Evet	5 (62,5)	23 (95,8)	14 (100,0)	50 (89,3)	
Hayır	3 (37,5)	1 (4,2)	0 (0,0)	6 (10,7)	
CED, mg/m², medyan (Q1–Q3)	0,00 (0–2916,42)	1346,92 (0–2977,40)	810,81 (0–3058,28)	2622,48 (0–4040,76)	0,087
Toplam RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	19,90 (19,80–20,00)	20,00 (19,80–25,20)	19,90 (19,80–26,25)	20,00 (19,80–29,80)	0,444
Boyun-SCF RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	19,80 (0–20,00)	20,00 (19,80–24,30)	19,80 (19,80–25,28)	19,80 (19,80–25,20)	0,486
Dort, Gy, medyan (Q1–Q3)	7,80 (0–22,43)	20,31 (15,58–21,94)	20,65 (20,21–22,34)	20,61 (12,13–23,05)	0,304
Toplam izlem süresi, yıl, medyan (Q1–Q3)	13,99 (8,24–20,11)	12,12 (6,14–15,47)	10,79 (7,42–15,55)	9,42 (6,84–15,25)	0,388

Veriler ilgili değişken için mevcut hasta sayıları üzerinden sunulmuştur. RT alan yaklaşımı ve RT uygulama tekniği yüzdeleri, ilgili teknik bilgisi bulunan hastalar üzerinden hesaplanmıştır. Sürekli değişkenlerden HL tanı yaşı ve RT sırasındaki yaş ortalama±SS olarak, diğer sürekli değişkenler medyan (Q1–Q3) olarak verilmiştir. Dört grubun sürekli değişkenler açısından karşılaştırılmasında dağılım özelliklerine göre ANOVA veya Kruskal–Wallis testi kullanılmıştır.
[a] RT uygulanması açısından genel grup farklılığı anlamlı bulunmuştur (Fisher *exact* p=0,036); ancak Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda anlamlılık korunmamıştır.
[b] Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması açısından genel grup farklılığı anlamlı bulunmuştur (Fisher *exact* p=0,046); ancak Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda anlamlılık korunmamıştır.
Kısaltmalar: CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; Dort, tiroid bezinin aldığı ortalama RT dozu; HL, Hodgkin lenfoma; IFRT, *involved-field* radyoterapi; IMRT, *intensity-modulated* radyoterapi; ISRT, *involved-site* radyoterapi; Q1, birinci çeyrek; Q3, üçüncü çeyrek; RT, radyoterapi; SCF, supraklaviküler fossa; SS, standart sapma; VMAT, *volumetric modulated arc therapy*.

İzlemde gelişen tiroid fonksiyon bozukluğuna göre hastalar subklinik hipotiroidi, primer hipotiroidi, geçici subklinik hipotiroidi ve normal tiroid fonksiyonu gruplarına ayrıldı ve karşılaştırıldı. RT uygulaması ile izlemde tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi arasında anlamlı ilişki vardı (p=0,036). Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması ve izlemde tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi arasında da anlamlı ilişki bulundu (p=0,046). Her iki değişken için Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda gruplar arasındaki fark anlamlı değildi. Gruplar arasında diğer kategorik değişkenler farklı değildi. Sürekli değişkenler değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.11).

Subklinik hipotiroidi gelişimine göre demografik ve tedavi ilişkili özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.12'de verildi. RT uygulama tekniği ile subklinik hipotiroidi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0,037). Ayrıca tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması subklinik hipotiroidi gelişimi ile ilişkiliydi (p=0,036).

Tablo 4.12. Subklinik hipotiroidi gelişimine göre demografik ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi

Özellik	Subklinik hipotiroidi (n=22)	Normal (n=16)	p değeri
HL tanı yaşı, yıl, ortalama±SS	10,43±4,26	10,41±4,27	0,991
RT sırasındaki yaş, yıl, ortalama±SS	10,96±4,24	10,92±3,97	0,978
Cinsiyet, n (%)			0,970
Kız	7 (31,8)	5 (31,3)	
Erkek	15 (68,2)	11 (68,8)	
RT uygulanması, n (%)			0,066
Evet	22 (100,0)	13 (81,3)	
Hayır	**0 (0,0)**	3 (18,8)	
RT alan yaklaşımı, n (%)			0,317
IFRT	18 (90,0)	8 (72,7)	
ISRT	2 (10,0)	3 (27,3)	
RT uygulama tekniği, n (%)			***0,037***[a]
2D RT	14 (70,0)	7 (63,6)	
3D-CRT	6 (30,0)	1 (9,1)	
IMRT/ VMAT	**0 (0,0)**	3 (27,3)	

Tablo 4.12. (Devamı) Subklinik hipotiroidi gelişimine göre demografik ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi

Özellik	Subklinik hipotiroidi (n=22)	Normal (n=16)	p değeri
Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması, n (%)			***0,036***[b]
Evet	14 (100,0)	5 (62,5)	
Hayır	**0 (0,0)**	3 (37,5)	
CED, mg/m², medyan (Q1–Q3)	810,81 (0–3058,28)	0,00 (0–2916,42)	0,652
Toplam RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	19,90 (19,80–26,25)	19,90 (19,80–20,00)	0,180
Boyun-SCF RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	19,80 (19,80–25,28)	19,80 (0–20,00)	0,202
Dort, Gy, medyan (Q1–Q3)	20,65 (20,21–22,34)	7,80 (0–22,43)	0,065
Toplam izlem süresi, yıl, medyan (Q1–Q3)	10,79 (7,42–15,55)	13,99 (8,24–20,11)	0,165

Veriler ilgili değişken için mevcut hasta sayıları üzerinden sunulmuştur. RT alan yaklaşımı ve RT uygulama tekniği yüzdeleri, ilgili teknik bilgisi bulunan hastalar üzerinden hesaplanmıştır. Sürekli değişkenlerden HL tanı yaşı ve RT sırasındaki yaş ortalama±SS olarak, diğer sürekli değişkenler medyan (Q1–Q3) olarak verilmiştir. Yaş değişkenlerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi, diğer sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanılmıştır.

[a] RT uygulama tekniği açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Seyrek hücreler nedeniyle Fisher–Freeman–Halton kesin testinin Monte Carlo yaklaşımı esas alınmıştır (p=0,037).

[b] Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Seyrek hücreler nedeniyle Fisher *exact* testi sonucu esas alınmıştır (p=0,036).

RT uygulanması ve RT alan yaklaşımı karşılaştırmalarında da seyrek hücreler nedeniyle Fisher *exact* testi sonuçları esas alınmıştır.

Kısaltmalar: CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; Dort, tiroid bezinin aldığı ortalama RT dozu; HL, Hodgkin lenfoma; IFRT, *involved-field* radyoterapi; IMRT, *intensity-modulated* radyoterapi; ISRT, *involved-site* radyoterapi; Q1, birinci çeyrek; Q3, üçüncü çeyrek; RT, radyoterapi; SCF, supraklaviküler fossa; SS, standart sapma; VMAT, *volumetric modulated arc therapy*.

Tablo 4.13. Primer hipotiroidi gelişenlerde demografik ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi

Özellik	Primer hipotiroidi (n=82)	Normal (n=16)	p değeri
HL tanı yaşı, yıl, ortalama±SS	10,04±3,90	10,41±4,27	0,732
RT sırasındaki yaş, yıl, ortalama±SS	10,79±4,36	10,92±3,97	0,920
Cinsiyet, n (%)			0,874
Kız	24 (29,3)	5 (31,3)	
Erkek	58 (70,7)	11 (68,8)	
RT uygulanması, n (%)			***0,030***[a]
Evet	80 (97,6)	13 (81,3)	
Hayır	2 (2,4)	3 (18,8)	
RT alan yaklaşımı, n (%)			0,411
IFRT	50 (83,3)	8 (72,7)	
ISRT	10 (16,7)	3 (27,3)	
RT uygulama tekniği, n (%)			0,134
2D RT	30 (50,0)	7 (63,6)	
3D-CRT	22 (36,7)	1 (9,1)	
IMRT/ VMAT	8 (13,3)	3 (27,3)	
Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması, n (%)			0,077
Evet	50 (89,3)	5 (62,5)	
Hayır	6 (10,7)	3 (37,5)	
CED, mg/m², medyan (Q1–Q3)	2622,48 (0–4040,76)	0,00 (0–2916,42)	***0,045***[b]
Toplam RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	20,00 (19,80–29,80)	19,90 (19,80–20,00)	0,139
Boyun-SCF RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	19,80 (19,80–25,20)	19,80 (0–20,00)	0,130
Dort, Gy, medyan (Q1–Q3)	20,61 (12,13–23,05)	7,80 (0–22,43)	0,094
Toplam izlem süresi, yıl, medyan (Q1–Q3)	9,42 (6,84–15,25)	13,99 (8,24–20,11)	0,108

Veriler ilgili değişken için mevcut hasta sayıları üzerinden sunulmuştur. RT alan yaklaşımı ve RT uygulama tekniği yüzdeleri, ilgili teknik bilgisi bulunan hastalar üzerinden hesaplanmıştır.
Sürekli değişkenlerden HL tanı yaşı ve RT sırasındaki yaş ortalama±SS olarak, diğer sürekli değişkenler medyan (Q1–Q3) olarak verilmiştir. Yaş değişkenlerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi, diğer sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanılmıştır.
[a] RT uygulanması açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Seyrek hücreler nedeniyle Fisher *exact* testi sonucu esas alınmıştır (p=0,030).
[b] Hipotiroidi grubunda CED düzeyi normal gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,045).
RT alan yaklaşımı, RT uygulama tekniği ve tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunmasına ilişkin karşılaştırmalarda seyrek hücreler nedeniyle Fisher *exact* test sonuçları esas alınmıştır.
Kısaltmalar: CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; Dort, tiroid bezinin aldığı ortalama RT dozu; HL, Hodgkin lenfoma; IFRT, *involved-field* radyoterapi; IMRT, *intensity-modulated* radyoterapi; ISRT, *involved-site* radyoterapi; Q1, birinci çeyrek; Q3, üçüncü çeyrek; RT, radyoterapi; SCF, supraklaviküler fossa; SS, standart sapma; VMAT, *volumetric modulated arc therapy*.

Primer hipotiroidi gelişimine göre demografik ve tedavi ilişkili özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.13'te verildi. Primer hipotiroidi gelişen hastalarda RT uygulanma sıklığı normal tiroid fonksiyonuna sahip hastalara göre daha yüksekti (p=0,030). CED değerleri de primer hipotiroidi grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,045).

Subklinik hipertiroidi gelişimine göre demografik ve tedavi ilişkili özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.14'te verildi. Subklinik hipertiroidi gelişen hastalarda toplam RT dozu, normal TFT'ye sahip hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,010). Subklinik hipertiroidi yalnızca 6 hastada saptandığından bu sonlanıma ilişkin karşılaştırmalar sınırlı hasta sayısı dikkate alınarak değerlendirildi.

Tablo 4.14. Subklinik hipertiroidi gelişenlerde demografik ve tedavi ilişkili özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Subklinik hipertiroidi var (n=6)	Normal (n=16)	p değeri
HL tanı yaşı, yıl, ortalama±SS	13,32 ± 4,04	10,41±4,27	0,166
RT sırasındaki yaş, yıl, ortalama±SS	14,21 ± 4,71	10,92±3,97	0,131
Cinsiyet, n (%)			1,000
Kız	2 (33,3)	5 (31,3)	
Erkek	4 (66,7)	11 (68,8)	
RT uygulanması, n (%)			0,532
Evet	6 (100,0)	13 (81,3)	
Hayır	0 (0,0)	3 (18,8)	
RT alan yaklaşımı, n (%)			1,000
IFRT	3 (75,0)	8 (72,7)	
ISRT	1 (25,0)	3 (27,3)	
RT uygulama tekniği, n (%)			0,757
2D RT	2 (50,0)	7 (63,6)	
3D-CRT	1 (25,0)	1 (9,1)	
IMRT/ VMAT	1 (25,0)	3 (27,3)	
Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması, n (%)			1,000
Evet	2 (50,0)	5 (62,5)	
Hayır	2 (50,0)	3 (37,5)	
CED, mg/m², medyan (Q1–Q3)	2091,94 (1502,34–18006,45)	0,00 (0–2916,42)	0,148
Toplam RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	35,00 (21,15–40,95)	19,90 (19,80–20,00)	***0,010***
Boyun-SCF RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	20,70 (0,00–28,90)	19,80 (0–20,00)	0,590
Dort, Gy, medyan (Q1–Q3)	9,70 (—)	7,80 (0–22,43)	0,857
Toplam izlem süresi, yıl, medyan (Q1–Q3)	8,24 (1,02–16,00)	13,99 (8,24–20,11)	0,178

Veriler ilgili değişken için mevcut hasta sayıları üzerinden sunulmuştur. RT alan yaklaşımı, RT uygulama tekniği ve tiroid bezinin RT alanındaki konumuna ilişkin yüzdeler, ilgili bilgisi bulunan hastalar üzerinden hesaplanmıştır.

HL tanı yaşı ve RT sırasındaki yaş ortalama±SS olarak, diğer sürekli değişkenler medyan (Q1–Q3) olarak verilmiştir. Yaş değişkenlerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi, diğer sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Seyrek hücreler nedeniyle kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında uygun exact test sonuçları esas alınmıştır. CED bilgisi subklinik hipertiroidi grubunda 4, normal grupta 16 hastada; Dort bilgisi ise subklinik hipertiroidi grubunda 2, normal grupta 6 hastada mevcuttu. Subklinik hipertiroidi grubunda Dort yalnızca 2 hastada bulunduğundan Q1–Q3 değerleri hesaplanamadı.

Kısaltmalar: CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; Dort, tiroid bezinin aldığı ortalama RT dozu; HL, Hodgkin lenfoma; IFRT, *involved-field* radyoterapi; IMRT, *intensity-modulated* radyoterapi; ISRT, *involved-site* radyoterapi; Q1, birinci çeyrek; Q3, üçüncü çeyrek; RT, radyoterapi; SCF, supraklaviküler fossa; SS, standart sapma; VMAT, volumetric modulated arc therapy.

4.5.2. Tiroidin Yapısal Bozuklukları ile İlişkili Faktörler

Tiroidin yapısal bozuklukları ile demografik ve tedavi ilişkili faktörler arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

Tablo 4.15. Tiroid ultrasonografisinde patoloji saptananların demografik ve tedavi ilişkili özelliklerinin değerlendirilmesi

Özellik	USG'de patoloji var (n=111)	USG'de patoloji yok (n=42)	p değeri
HL tanı yaşı, yıl, ortalama±SS	9,94±4,20	11,02±3,88	0,150
RT sırasındaki yaş, yıl, ortalama±SS	10,61±4,43	11,62±4,09	0,210
Cinsiyet, n (%)			0,476
Kız	33 (29,7)	15 (35,7)	
Erkek	78 (70,3)	27 (64,3)	
RT uygulanması, n (%)			1,000
Evet	106 (95,5)	41 (97,6)	
Hayır	5 (4,5)	1 (2,4)	
RT alan yaklaşımı, n (%)			0,790
IFRT	65 (81,3)	30 (85,7)	
ISRT	15 (18,8)	5 (14,3)	
RT uygulama tekniği, n (%)			0,880
2D RT	44 (54,3)	21 (60,0)	
3D-CRT	25 (30,9)	10 (28,6)	
IMRT/ VMAT	12 (14,8)	4 (11,4)	
RT boyun alanı, n (%)			0,818
Boyuna almadı	17 (16,0)	7 (17,1)	
Boyun tek yön	18 (17,0)	5 (12,2)	
Boyun çift yön	71 (67,0)	29 (70,7)	
Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması, n (%)			0,532
Evet	64 (88,9)	27 (84,4)	
Hayır	8 (11,1)	5 (15,6)	
Ailede tiroid hastalığı öyküsü, n (%)			***0,009***
Var	21 (18,9)	1 (2,4)	
Yok	90 (81,1)	41 (97,6)	
CED, mg/m², medyan (Q1–Q3)	1899,25 (0,00–3790,20)	2357,11 (0,29–3772,57)	0,347
Toplam RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	20,00 (19,80–26,00)	20,00 (19,80–29,05)	0,215
Boyun-SCF RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	19,80 (19,80–25,20)	19,80 (19,80–25,20)	0,705
Dort, Gy, medyan (Q1–Q3)	20,13 (14,73–21,57)	18,20 (9,91–20,78)	0,232
Toplam izlem süresi, yıl, medyan (Q1–Q3)	11,63 (7,64–17,44)	8,16 (5,59–12,44)	***0,001***

Veriler ilgili değişken için mevcut hasta sayıları üzerinden sunulmuştur. RT alan yaklaşımı, RT uygulama tekniği ve tiroid bezinin RT alanındaki konumuna ilişkin yüzdeler, ilgili bilgisi bulunan hastalar üzerinden hesaplanmıştır. HL tanı yaşı ve RT sırasındaki yaş ortalama±SS olarak; CED, RT dozları, Dort ve toplam izlem süresi medyan (Q1–Q3) olarak verilmiştir. Nonparametrik sürekli değişkenlerde Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. RT uygulanması ve tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması için Fisher *exact* testi; RT alan yaklaşımı için Fisher *exact* testi, RT uygulama tekniği için Fisher-Freeman-Halton kesin testinin Monte Carlo yaklaşımı esas alınmıştır.

Kısaltmalar: CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; Dort, tiroid bezinin aldığı ortalama RT dozu; HL, Hodgkin lenfoma; IFRT, *involved-field* radyoterapi; IMRT, *intensity-modulated* radyoterapi; ISRT, *involved-site* radyoterapi; Q1, birinci çeyrek; Q3, üçüncü çeyrek; RT, radyoterapi; SCF, supraklaviküler fossa; SS, standart sapma; VMAT, volumetric modulated arc therapy.

Tiroid USG'de patolojik bulgu saptanan hastalarda ailede tiroid hastalığı öyküsü daha sık (p=0,009), toplam izlem süresi daha uzundu (p=0,001) (Tablo 4.15).

Tablo 4.16. Tiroid bezi heterojen olanların demografik ve tedavi ilişkili özelliklerinin değerlendirilmesi

Özellik	Heterojen tiroid bezi var (n=28)	Heterojen tiroid bezi yok (n=125)	p değeri
HL tanı yaşı, yıl, ortalama±SS	10,55±4,50	10,17±4,06	0,659
RT sırasındaki yaş, yıl, ortalama±SS	11,35±5,35	10,78±4,10	0,541
Cinsiyet, n (%)			0,923
Kız	9 (32,1)	39 (31,2)	
Erkek	19 (67,9)	86 (68,8)	
RT uygulanması, n (%)			0,593
Evet	28 (100,0)	119 (95,2)	
Hayır	**0 (0,0)**	6 (4,8)	
Toplam RT dozu kategorisi, n (%)			0,092
1–24 Gy	15 (53,6)	76 (63,9)	
25–34 Gy	12 (42,9)	28 (23,5)	
≥35 Gy	1 (3,6)	15 (12,6)	
RT alan yaklaşımı, n (%)			0,211
IFRT	16 (72,7)	79 (84,9)	
ISRT	6 (27,3)	14 (15,1)	
RT uygulama tekniği, n (%)			0,343
2D RT	12 (54,5)	53 (56,4)	
3D-CRT	5 (22,7)	30 (31,9)	
IMRT/ VMAT	5 (22,7)	11 (11,7)	
RT boyun alanı, n (%)			0,332
Boyuna almadı	7 (25,0)	17 (14,3)	
Boyun tek yön	3 (10,7)	20 (16,8)	
Boyun çift yön	18 (64,3)	82 (68,9)	
Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması, n (%)			0,702
Evet	16 (84,2)	75 (88,2)	
Hayır	3 (15,8)	10 (11,8)	
Ailede tiroid hastalığı öyküsü, n (%)			0,557
Var	5 (17,9)	17 (13,6)	
Yok	23 (82,1)	108 (86,4)	
CED, mg/m², medyan (Q1–Q3)	2506,29 (1275,34–4499,93)	1681,50 (0–3735,79)	0,198
Toplam RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	20,80 (19,80–28,80)	20,00 (19,80–26,00)	0,652
Boyun-SCF RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	19,80 (19,80–25,20)	19,80 (19,80–25,20)	0,926
Dort, Gy, medyan (Q1–Q3)	20,01 (12,10–21,13)	19,95 (12,39–21,46)	0,991
Toplam izlem süresi, yıl, medyan (Q1–Q3)	10,23 (7,15–15,41)	10,35 (6,81–16,19)	0,964

Veriler ilgili değişken için mevcut hasta sayıları üzerinden sunulmuştur. RT alan yaklaşımı, RT uygulama tekniği ve tiroid bezinin RT alanındaki konumuna ilişkin yüzdeler, ilgili bilgisi bulunan hastalar üzerinden hesaplanmıştır. HL tanı yaşı ve RT sırasındaki yaş ortalama±SS olarak; CED, RT dozları, Dort ve toplam izlem süresi medyan (Q1–Q3) olarak verilmiştir. Nonparametrik sürekli değişkenlerde Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. RT uygulanması, tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması ve ailede tiroid hastalığı öyküsü için Fisher *exact* testi; RT alan yaklaşımı için Fisher *exact* testi, RT uygulama tekniği için Fisher-Freeman-Halton kesin testinin Monte Carlo yaklaşımı esas alınmıştır.

Kısaltmalar: CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; Dort, tiroid bezinin aldığı ortalama RT dozu; HL, Hodgkin lenfoma; IFRT, *involved-field* radyoterapi; IMRT, *intensity-modulated* radyoterapi; ISRT, *involved-site* radyoterapi; Q1, birinci çeyrek; Q3, üçüncü çeyrek; RT, radyoterapi; SCF, supraklaviküler fossa; SS, standart sapma; VMAT, volumetric modulated arc therapy.

Tiroid parankimi heterojen olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında demografik ve tedavi ilişkili faktörler benzerdi (Tablo 4.16). Tiroid bezinde heterojenite saptanan ve boyun bölgesine RT uygulanmayan 7 hastanın 2'sinde relaps/progresif hastalık öyküsü vardı. Bu hastaların diğerlerinde SCF'ye ve/veya mediastene RT uygulanmıştı.

İzlem süresince, 31 hasta otoimmün tiroidit olarak değerlendirildi. Bu hastaların 5'inde tiroid otoantikorları pozitifti, 28'inde tiroid parankimi heterojendi. Otoimmün tiroidit saptanan hastaların hiçbirinde ailede otoimmün tiroid hastalığı öyküsü yoktu.

Tiroid bezi hacminin küçük olması ile demografik ve tedavi ile ilişkili özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.17'de verildi. Tiroid bezi hacminin küçük olanların ailesinde tiroid hastalığı daha sıktı (p=0,020) ve Dort daha yüksekti (p=0,014). Tiroid bezi hacmi küçük olan ve boyun bölgesine RT uygulanmayan 10 hastanın 2'sinde relaps/progresif hastalık öyküsü, 1'inde ailede tiroid hastalığı öyküsü bulunmaktaydı. Kalan hastaların tamamında mediasten ve/veya SCF'ye RT uygulanmıştı.

Tablo 4.17. Tiroid bezi hacminde azalma olanların demografik ve tedavi ilişkili özelliklerinin değerlendirilmesi

Özellik	Tiroid hacminde azalma var (n=62)	Tiroid hacminde azalma yok (n=91)	p değeri
HL tanı yaşı, yıl, ortalama±SS	9,93±3,86	10,45±4,31	0,448
RT sırasındaki yaş, yıl, ortalama±SS	10,64±4,28	11,07±4,41	0,551
Cinsiyet, n (%)			0,582
Kız	21 (33,9)	27 (29,7)	
Erkek	41 (66,1)	64 (70,3)	
RT uygulanması, n (%)			0,402
Evet	61 (98,4)	86 (94,5)	
Hayır	1 (1,6)	5 (5,5)	
Toplam RT dozu kategorisi, n (%)			0,489
1–24 Gy	41 (67,2)	50 (58,1)	
25–34 Gy	15 (24,6)	25 (29,1)	
≥35 Gy	5 (8,2)	11 (12,8)	
RT alan yaklaşımı, n (%)			0,328
IFRT	36 (78,3)	59 (85,5)	
ISRT	10 (21,7)	10 (14,5)	
RT uygulama tekniği, n (%)			0,067
2D RT	20 (43,5)	45 (64,3)	
3D-CRT	19 (41,3)	16 (22,9)	
IMRT/ VMAT	7 (15,2)	9 (12,9)	
Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması, n (%)			0,495
Evet	37 (90,2)	54 (85,7)	
Hayır	4 (9,8)	9 (14,3)	
RT boyun alanı, n (%)			0,976
Boyuna almadı	10 (16,4)	14 (16,3)	
Boyun tek yön	10 (16,4)	13 (15,1)	
Boyun çift yön	41 (67,2)	59 (68,6)	
Ailede tiroid hastalığı öyküsü, n (%)			***0,020***
Var	14 (22,6)	8 (8,8)	
Yok	48 (77,4)	83 (91,2)	
CED, mg/m², medyan (Q1–Q3)	2343,16 (0–4040,76)	1748,32 (0–3245,85)	0,384
Toplam RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	19,80 (19,80–28,35)	20,00 (19,80–26,00)	0,621
Boyun-SCF RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	19,80 (19,80–24,30)	19,80 (19,80–25,20)	0,764
Dort, Gy, medyan (Q1–Q3)	20,53 (19,65–24,06)	18,20 (4,20–20,74)	***0,014***
Toplam izlem süresi, yıl, medyan (Q1–Q3)	9,69 (7,25–14,90)	11,57 (6,56–16,59)	0,758

Veriler ilgili değişken için mevcut hasta sayıları üzerinden sunulmuştur. RT alan yaklaşımı, RT uygulama tekniği ve tiroid bezinin RT alanındaki konumuna ilişkin yüzdeler, ilgili bilgisi bulunan hastalar üzerinden hesaplanmıştır. HL tanı yaşı ve RT sırasındaki yaş ortalama±SS olarak; CED, RT dozları, Dort ve toplam izlem süresi medyan (Q1–Q3) olarak verilmiştir. Nonparametrik sürekli değişkenlerde Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. RT uygulanması, RT alan yaklaşımı ve ailede tiroid hastalığı öyküsü için Fisher *exact* testi; RT uygulama tekniği için Fisher-Freeman-Halton kesin testinin Monte Carlo yaklaşımı esas alınmıştır. Cinsiyet ve tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması için Pearson ki-kare testi kullanılmıştır.

Kısaltmalar: CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; Dort, tiroid bezinin aldığı ortalama RT dozu; HL, Hodgkin lenfoma; IFRT, *involved-field* radyoterapi; IMRT, *intensity-modulated* radyoterapi; ISRT, *involved-site* radyoterapi; Q1, birinci çeyrek; Q3, üçüncü çeyrek; RT, radyoterapi; SCF, supraklaviküler fossa; SS, standart sapma; VMAT, volumetric modulated arc therapy.

Tablo 4.18. Tiroid nodülü saptananların demografik ve tedavi ilişkili özelliklerinin değerlendirilmesi

Özellik	Tiroid nodülü var (n=65)	Tiroid nodülü yok (n=88)	p değeri
HL tanı yaşı, yıl, ortalama±SS	10,11±4,00	10,34±4,24	0,734
RT sırasındaki yaş, yıl, ortalama±SS	10,69±3,93	11,04±4,63	0,632
Cinsiyet, n (%)			0,122
Kız	16 (24,6)	32 (36,4)	
Erkek	49 (75,4)	56 (63,6)	
Tanı dönemi, n (%)			***0,002***
1999-2004	18 (27,7)	11 (12,5)	
2005-2014	33 (50,8)	35 (39,8)	
2015-2024	14 (21,5)	42 (47,7)	
RT uygulanması, n (%)			0,402
Evet	61 (93,8)	86 (97,7)	
Hayır	4 (6,2)	2 (2,3)	
Toplam RT dozu kategorisi, n (%)			0,087
1–24 Gy	44 (72,1)	47 (54,7)	
25–34 Gy	13 (21,3)	27 (31,4)	
≥35 Gy	4 (6,6)	12 (14,0)	
RT alan yaklaşımı, n (%)			***0,049***
IFRT	42 (91,3)	53 (76,8)	
ISRT	4 (8,7)	16 (23,2)	
RT uygulama tekniği, n (%)			0,083
2D RT	31 (67,4)	34 (48,6)	
3D-CRT	12 (26,1)	23 (32,9)	
IMRT/ VMAT	3 (6,5)	13 (18,6)	
RT boyun alanı, n (%)			0,273
Boyuna almadı	7 (11,5)	17 (19,8)	
Boyun tek yön	12 (19,7)	11 (12,8)	
Boyun çift yön	42 (68,9)	58 (67,4)	
Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması, n (%)			0,762
Evet	35 (89,7)	56 (86,2)	
Hayır	4 (10,3)	9 (13,8)	
Ailede tiroid hastalığı öyküsü, n (%)			0,216
Var	12 (18,5)	10 (11,4)	
Yok	53 (81,5)	78 (88,6)	
CED, mg/m², medyan (Q1-Q3)	1281,53 (0-3142,81)	2429,41 (0-4040,76)	***0,024***
Toplam RT dozu, Gy, medyan (Q1-Q3)	19,80 (19,80-25,20)	20,00 (19,80-29,55)	***0,024***
Boyun-SCF RT dozu, Gy, medyan (Q1-Q3)	19,80 (19,80-20,80)	19,80 (19,80-25,20)	0,502
Dort, Gy, medyan (Q1-Q3)	19,88 (2,10-20,96)	19,96 (17,45-21,57)	0,417
Toplam izlem süresi, yıl, medyan (Q1-Q3)	14,48 (8,95-18,77)	8,46 (5,73-12,52)	***≤0,001***

Veriler ilgili değişken için mevcut hasta sayıları üzerinden sunulmuştur. Nodül değerlendirmesi bulunan 153 hastanın 65'inde nodül saptanmış, 88'inde saptanmamıştır. RT alan yaklaşımı, RT uygulama tekniği ve tiroid bezinin RT alanındaki konumuna ilişkin yüzdeler, ilgili bilgisi bulunan hastalar üzerinden hesaplanmıştır.
HL tanı yaşı ve RT sırasındaki yaş ortalama±SS olarak; CED, RT dozları, Dort ve toplam izlem süresi medyan (Q1-Q3) olarak verilmiştir. Nonparametrik sürekli değişkenlerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.
Tanı dönemi, cinsiyet ve ailede tiroid hastalığı öyküsü için Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. RT alan yaklaşımı ve tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması için Fisher *exact* testi; RT uygulama tekniği için Fisher-Freeman-Halton kesin testinin Monte Carlo yaklaşımı esas alınmıştır.
Tanı dönemi ile nodül gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (χ^2=12,575; p=0,002; Cramer's V=0,287).

Kısaltmalar: CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; Dort, tiroid bezinin aldığı ortalama RT dozu; HL, Hodgkin lenfoma; IFRT, *involved-field* radyoterapi; IMRT, *intensity-modulated* radyoterapi; ISRT, *involved-site* radyoterapi; KİT, kök hücre transplantasyonu; Q1, birinci çeyrek; Q3, üçüncü çeyrek; RT, radyoterapi; SCF, supraklaviküler fossa; SS, standart sapma; VMAT, volumetric modulated arc therapy.

Tiroid nodülü gelişimi tanı dönemi (p=0,002) ve RT alan yaklaşımı (p=0,049) ile ilişkiliydi. Nodül saptanan hastalarda CED ve toplam RT dozu daha düşük, toplam izlem süresi ise daha uzundu (sırasıyla p=0,024, p=0,024 ve p<0,001) (Tablo 4.18). Tiroid nodülü saptanan ve boyun bölgesine RT uygulanmayan 7 hastanın 4'ü hiç RT almamıştı, ailede tiroid hastalığı öyküsü vardı. Kalan 3 hastaya ise SCF'ye ve/veya mediastene RT uygulanmıştı.

Benign ve malign tiroid nodülü bulunan hastaların özellikleri Tablo 4.19'da karşılaştırıldı. USG'de mikrokalsifikasyon, malign nodüllerde benign nodüllere göre daha sık olsa da (p=0,006) benign nodüllerin %9,1'inde mikrokalsifikasyon görüldü.

Tablo 4.19. Benign veya malign nodül saptananların demografik, ultrasonografik ve tedavi ile ilişkili özelliklerinin değerlendirilmesi

Özellik	Benign nodül (n=55)	Malign nodül (n=10)	p değeri
HL tanı yaşı, yıl, ortalama±SS	10,32±4,07	8,95 ± 3,62	0,325
RT sırasındaki yaş, yıl, ortalama±SS	10,94±3,97	9,41 ± 3,69	0,267
Cinsiyet, n (%)			0,698
Kız	13 (23,6)	3 (30,0)	
Erkek	42 (76,4)	7 (70,0)	
CED, mg/m², medyan (Q1–Q3)	1275,34 (0,00–3038,05)	1672,00 (0,00–4239,60)	0,549
Toplam RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	20,00 (19,80–25,20)	19,80 (19,80–25,63)	0,636
Boyun-SCF RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	19,80 (19,80–21,60)	19,80 (19,80–21,38)	0,674
RT uygulanması, n (%)			1,000
Evet	51 (92,7)	10 (100,0)	
Hayır	4 (7,3)	**0 (0,0)**	
RT alan yaklaşımı, n (%)			1,000
IFRT	36 (90,0)	6 (100,0)	
ISRT	4 (10,0)	**0 (0,0)**	
RT uygulama tekniği, n (%)			1,000
IMRT/ VMAT	3 (7,5)	**0 (0,0)**	
2D RT	27 (67,5)	4 (66,7)	
3D-CRT	10 (25,0)	2 (33,3)	

Tablo 4.19. (Devamı) Benign veya malign nodül saptananların demografik, ultrasonografik ve tedavi ile ilişkili özelliklerinin değerlendirilmesi

Özellik	Benign nodül (n=55)	Malign nodül (n=10)	p değeri
Nodül sayısı, n (%)			0,772
1	26 (47,3)	6 (60,0)	
≥2	29 (52,7)	4 (40,0)	
Nodül boyutu, n (%)			1,000
<1 cm	39 (70,9)	7 (70,0)	
≥1 cm	16 (29,1)	3 (30,0)	
Nodül ekojenitesi, n (%)			1,000
Hiperekoik	9 (17,6)	2 (22,2)	
Hipoekoik	31 (60,8)	5 (55,6)	
İzoekoik	11 (21,6)	2 (22,2)	
Mikrokalsifikasyon, n (%)			***0,006***
Var	5 (9,1)	5 (50,0)	
Yok	50 (90,9)	5 (50,0)	
Santral vaskülarite, n (%)			0,425
Var	9 (36,0)	5 (55,6)	
Yok	16 (64,0)	4 (44,4)	
Ailede tiroid hastalığı öyküsü, n (%)			1,000
Var	10 (18,2)	2 (20,0)	
Yok	45 (81,8)	8 (80,0)	

Veriler ilgili değişken için mevcut hasta sayıları üzerinden sunulmuştur. RT alan yaklaşımı, RT uygulama tekniğine ilişkin yüzdeler, ilgili bilgisi bulunan hastalar üzerinden hesaplanmıştır. HL tanı yaşı ve RT sırasındaki yaş ortalama±SS olarak; CED, toplam RT dozu, boyun-SCF RT dozu medyan (Q1–Q3) olarak verilmiştir. Nonparametrik sürekli değişkenlerde Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Seyrek hücreler nedeniyle kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında uygun durumlarda Fisher *exact* testi veya Fisher–Freeman–Halton kesin testi kullanılmıştır.

Kısaltmalar: CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; HL, Hodgkin lenfoma; IFRT, *involved-field* radyoterapi; IMRT, *intensity-modulated* radyoterapi; ISRT, *involved-site* radyoterapi; Q1, birinci çeyrek; Q3, üçüncü çeyrek; RT, radyoterapi; SCF, supraklaviküler fossa; SS, standart sapma; VMAT, volumetric modulated arc therapy.

Tablo 4.20. Sekonder tiroid malignitesi gelişimine göre demografik ve tedavi ilişkili özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Sekonder tiroid malignitesi var (n=10)	Sekonder tiroid malignitesi yok (n=143)	p değeri
HL tanı yaşı, yıl, ortalama±SS	8,95 ± 3,62	10,33 ± 4,16	0,309
RT sırasındaki yaş, yıl, ortalama±SS	9,41 ± 3,69	11,00 ± 4,38	0,267
Cinsiyet, n (%)			1,000
Kız	3 (30,0)	45 (31,5)	
Erkek	7 (70,0)	98 (68,5)	
RT uygulanması, n (%)			1,000
Evet	10 (100,0)	137 (95,8)	
Hayır	**0 (0,0)**	6 (4,2)	
Toplam RT dozu kategorisi, n (%)			0,786
1–24 Gy	7 (70,0)	84 (61,3)	
25–34 Gy	3 (30,0)	37 (27,0)	
≥35 Gy	**0 (0,0)**	16 (11,7)	
RT alan yaklaşımı, n (%)			0,588
IFRT	6 (100,0)	89 (81,7)	
ISRT	**0 (0,0)**	20 (18,3)	
RT uygulama tekniği, n (%)			0,862
IMRT/ VMAT	**0 (0,0)**	16 (14,5)	
2D RT	4 (66,7)	61 (55,5)	
3D-CRT	2 (33,3)	33 (30,0)	
RT boyun alanı, n (%)			0,425
Boyuna almadı	**0 (0,0)**	24 (17,5)	
Boyun tek yön	2 (20,0)	21 (15,3)	
Boyun çift yön	8 (80,0)	92 (67,2)	
Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması, n (%)			1,000
Evet	6 (100,0)	123 (86,0)	
Hayır	**0 (0,0)**	20 (14,0)	
Ailede tiroid hastalığı öyküsü, n (%)			0,637
Var	2 (20,0)	20 (14,0)	
Yok	8 (80,0)	123 (86,0)	
CED, mg/m², medyan (Q1–Q3)	1672,00 (0,00–4239,60)	2034,56 (0,00–3677,94)	0,937
Toplam RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	19,80 (19,80–25,63)	20,00 (19,80–28,20)	0,267
Boyun-SCF RT dozu, Gy, medyan (Q1–Q3)	19,80 (19,80–21,38)	19,80 (19,80–25,20)	0,565
Dort, Gy, medyan (Q1–Q3)	20,48 (—)	19,95 (12,39–21,47)	0,630
Toplam izlem süresi, yıl, medyan (Q1–Q3)	14,72 (8,72–20,45)	9,97 (6,56–15,38)	0,052

Veriler ilgili değişken için mevcut hasta sayıları üzerinden sunulmuştur. RT alan yaklaşımı, RT uygulama tekniği ve tiroid bezinin RT alanındaki konumuna ilişkin yüzdeler, ilgili bilgisi bulunan hastalar üzerinden hesaplanmıştır. HL tanı yaşı ve RT sırasındaki yaş ortalama±SS olarak; CED, toplam RT dozu, boyun-SCF RT dozu, Dort ve toplam izlem süresi medyan (Q1–Q3) olarak verilmiştir. Nonparametrik sürekli değişkenlerde Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Seyrek hücreler nedeniyle kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında uygun durumlarda Fisher *exact* testi veya Fisher–Freeman–Halton kesin testi kullanılmıştır. Sekonder tiroid malignitesi grubunda Dort bilgisi yalnızca 2 hastada bulunduğundan Q1–Q3 değerleri hesaplanamadı.

Kısaltmalar: CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; Dort, tiroid bezinin aldığı ortalama RT dozu; HL, Hodgkin lenfoma; IFRT, *involved-field* radyoterapi; IMRT, *intensity-modulated* radyoterapi; ISRT, *involved-site* radyoterapi; Q1, birinci çeyrek; Q3, üçüncü çeyrek; RT, radyoterapi; SCF, supraklaviküler fossa; SS, standart sapma; VMAT, volumetric modulated arc therapy.

Sekonder tiroid malignitesi gelişimine göre demografik ve tedavi ilişkili özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.20'de verildi. Gruplar arasında değerlendirilen demografik ve tedavi ilişkili özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tiroid malignitesi gelişen 10 hastanın İİAB ile sitolojik değerlendirmelerinde 3'ü (%30,0) Bethesda III, 2'si (%20,0) Bethesda IV, 2'si (%20,0) Bethesda V ve 3'ü (%30,0) Bethesda VI olarak sınıflandırılmıştı.

4.6. Tiroid Sonlanımlarının Bağımsız Belirleyicileri

Tek değişkenli analizlerde tiroid sonlanımları ile ilişkili bulunan ve klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülen değişkenlerin bağımsız etkilerini değerlendirmek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı.

İzlemde primer hipotiroidi gelişimini öngörmeye yönelik ikili lojistik regresyon analizi Tablo 4.21'de verildi. Nihai modelde boyun-SCF RT dozu primer hipotiroidi gelişimi ile bağımsız olarak ilişkiliydi. Boyun-SCF RT dozundaki her 1 Gy artışın primer hipotiroidi olasılığını 1,084 kat arttırdığı görüldü.

Tablo 4.21. İzlemde primer hipotiroidi gelişme olasılığını öngörmek için yapılan ikili lojistik regresyon analizi

Değişken	Başlangıç Modeli			Nihai Model		
	aOR	%95 Güven Aralığı	p	aOR	%95 Güven Aralığı	p
Boyun-SCF RT dozu, Gy	1,081	1,010–1,157	0,025	1,084	1,015–1,159	***0,017***
CED, mg/m²	1,000	1,000–1,001	0,096	1,000	1,000–1,001	0,092
Ailede tiroid hastalığı öyküsü (var/yok)	0,654	0,151–2,839	0,571			

Başlangıç modeli: Omnibus χ^2= 11,853, p= 0,008; Hosmer–Lemeshow p= 0,092; Nagelkerke R^2= 0,197. Nihai model: Omnibus χ^2= 11,544, p= 0,003; Hosmer–Lemeshow p= 0,243; Nagelkerke R^2= 0,192. **Kısaltmalar:** aOR, düzeltilmiş olasılık oranı; CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; GA, güven aralığı; RT, radyoterapi; SCF, supraklaviküler fossa.

Tiroid bezi hacminin azalmasını öngörmeye yönelik ikili lojistik regresyon analizi Tablo 4.22'de verildi. Nihai modelde ailede tiroid hastalığı öyküsü olması bağımsız belirleyiciydi. Ailede tiroid hastalığı öyküsü olanlarda izlemde tiroid bezi hacminin azalma olasılığı olmayanlara göre 3,85 kat yüksekti (p=0,021).

Tablo 4.22. İzlemde tiroid bezi hacminde azalma olasılığını öngörmek için yapılan ikili lojistik regresyon analizi

Değişken	Başlangıç Modeli			Nihai Model		
	aOR	%95 Güven Aralığı	p	aOR	%95 Güven Aralığı	p
Ailede tiroid hastalığı öyküsü (var/yok)	4,255	1,312–13,699	0,016	3,846	1,222–12,195	***0,021***
RT uygulama tekniği (2D RT/ IMRT-VMAT veya 3D-CRT)	0,478	0,212–1,080	0,076	0,510	0,231–1,125	0,095
Cinsiyet (kız/erkek)	0,765	0,317–1,847	0,552			
Subklinik hipotiroidi/normal	1,961	0,876–4,386	0,101			

Başlangıç modeli: Omnibus χ^2=13,607, p=0,009; Hosmer–Lemeshow p=0,858; Nagelkerke R^2=0,150. Nihai model: Omnibus χ^2=10,630, p=0,005; Hosmer–Lemeshow p=0,671; Nagelkerke R^2=0,118. **Kısaltmalar:** aOR, düzeltilmiş olasılık oranı; GA, güven aralığı; IMRT: *intensity-modulated* radyoterapi; RT, radyoterapi; VMAT, *volumetric modulated arc therapy.*

Tablo 4.23. İzlemde tiroid nodülü saptanma olasılığını öngörmek için yapılan ikili lojistik regresyon analizi

Değişken	Başlangıç Modeli			Nihai Model		
	aOR	%95 Güven Aralığı	p	aOR	%95 Güven Aralığı	p
Cinsiyet (kız/erkek)	1,835	0,687–4,902	0,226			
TSH, mIU/L	0,963	0,872–1,064	0,459			
CED, mg/m²	1,000	1,000–1,000	0,436			
Toplam RT dozu, Gy	0,956	0,898–1,017	0,159	0,964	0,928–1,002	0,065
Toplam izlem süresi, yıl	1,167	1,042–1,307	0,008	1,159	1,085–1,238	***<0,001***
RT uygulama tekniği (2D RT/ IMRT-VMAT veya 3D-CRT)	0,476	0,145–1,570	0,223			
RT alan tekniği (IFRT/ISRT)	0,629	0,149–2,667	0,529			

Başlangıç modeli: Omnibus χ^2=21,203, p=0,007; Hosmer–Lemeshow p=0,128; Nagelkerke R^2=0,238. Nihai model: Omnibus χ^2=28,432, p<0,001; Hosmer–Lemeshow p=0,198; Nagelkerke R^2=0,228. **Kısaltmalar:** aOR, düzeltilmiş olasılık oranı; CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; GA, güven aralığı; IFRT, *involved-field* radyoterapi; IMRT, *intensity-modulated* radyoterapi; ISRT, *involved-site* radyoterapi; RT, radyoterapi; TSH, tiroid stimülan hormon; VMAT, *volumetric modulated arc therapy.*

Tiroid nodülü saptanmasını öngörmeye yönelik ikili lojistik regresyon analizi Tablo 4.23'te verildi. Nihai modelde toplam izlem süresi tiroid nodülü saptanmasının bağımsız belirleyicisiydi. İzlem süresinin 1 yıl uzaması, tiroid nodülü saptanma olasılığını 1,159 kat artırıyordu (p<0,001).

Tablo 4.24. İzlemde tiroid ultrasonografisinde patoloji saptanma olasılığını öngörmek için yapılan ikili lojistik regresyon analizi

Değişken	Başlangıç Modeli			Nihai Model		
	aOR	%95 Güven Aralığı	p	aOR	%95 Güven Aralığı	p
Cinsiyet (kız/erkek)	0,736	0,275–1,966	0,541			
Tanı yaşı, yıl	0,988	0,873–1,119	0,855			
CED, mg/m²	1,000	1,000–1,000	0,765			
Toplam RT dozu, Gy	0,993	0,948–1,041	0,772			
Tiroidin tamamen RT alanında olması (evet/hayır)	1,261	0,286–5,552	0,759			
Toplam izlem süresi, yıl	1,144	1,032–1,268	0,011	1,145	1,061–1,235	***0,001***
Ailede tiroid hastalığı öyküsü (var/yok)	10,000	1,172–83,333	0,035	13,333	1,692–111,111	***0,014***

Başlangıç modeli: Omnibus χ^2=15,623, p=0,029; Hosmer–Lemeshow p=0,231; Nagelkerke R^2=0,205. Nihai model: Omnibus χ^2=23,203, p<0,001; Hosmer–Lemeshow p=0,905; Nagelkerke R^2=0,204. **Kısaltmalar:** aOR, düzeltilmiş olasılık oranı; CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; GA, güven aralığı; RT, radyoterapi.

Tiroid USG'de patoloji saptanmasını öngörmeye yönelik ikili lojistik regresyon analizi Tablo 4.24'te verildi. Nihai modelde izlem süresi ve ailede tiroid hastalığı öyküsü bağımsız belirleyicilerdi. İzlem süresinin 1 yıl uzaması, tiroid USG'de patoloji saptanma olasılığını 1,14 kat arttırıyordu (p=0,001). Ailede tiroid hastalığı öyküsü olanlarda tiroid USG patolojisi saptanma olasılığı 13,33 kat daha yüksekti (p=0,014).

4.7. Tiroid Fonksiyon ve Yapısal Bozukluğunu Belirlemeye Yönelik ROC Analizleri

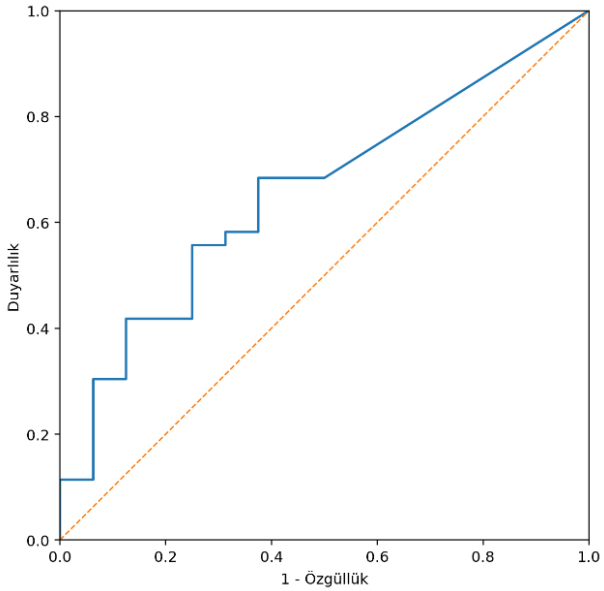
Primer hipotiroidi, subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, tiroid nodülü gelişimi ve tiroid bezi hacminde azalmayı öngörmeye yönelik ROC analizleri gerçekleştirildi.

Tablo 4.25. Tiroid fonksiyon bozuklukları ve tiroidin yapısal bozuklukları için ROC analizi

Sonlanım	Değişken	AUC	%95 GA	p	Optimal eşik	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Primer Hipotiroidi	CED, mg/m²	0,656	0,521–0,791	***0,049***	≥877,08	68,4	62,5
Primer Hipotiroidi	Toplam RT dozu, Gy	0,613	0,471–0,755	0,153	—	—	—
Primer Hipotiroidi	Boyun-SCF RT dozu, Gy	0,615	0,457–0,774	0,145	—	—	—
Primer Hipotiroidi	Dort, Gy	0,718	0,453–0,983	0,095	—	—	—
Subklinik hipotiroidi	Toplam RT dozu, Gy	0,624	0,440-0,807	0,198	—	—	—
Subklinik hipotiroidi	Dort, Gy	0,833	0,535-1,000	0,068	—	—	—
Subklinik hipertiroidi	Tanı yaşı, yıl	0,692	0,446–0,938	0,144	—	—	—
Subklinik hipertiroidi	RT sırasındaki yaş, yıl	0,706	0,415–0,997	0,117	—	—	—
Subklinik hipertiroidi	Toplam RT dozu, Gy	0,773	0,531–1,000	***0,038***	≥29,9 Gy	80,0	82,3
Tiroid nodülü	CED, mg/m²	0,392	0,299–0,484	***0,027***	≤1792,5	59,3	60,9
Tiroid nodülü	Toplam RT dozu, Gy	0,403	0,310–0,496	***0,047***	≤20,8 Gy	72,9	47,1
Tiroid nodülü	Toplam izlem süresi, yıl	0,708	0,621–0,794	***<0,001***	≥13,6 yıl	50,8	80,5
Tiroid nodülü	TSH, mIU/L	0,415	0,322–0,509	0,083	—	—	—
Tiroid hacminde azalma	Dort, Gy	0,698	0,554–0,842	***0,014***	≥19,4 Gy	80,0	63,0
Tiroid hacminde azalma	TSH, mIU/L	0,583	0,423–0,743	0,305	—	—	—

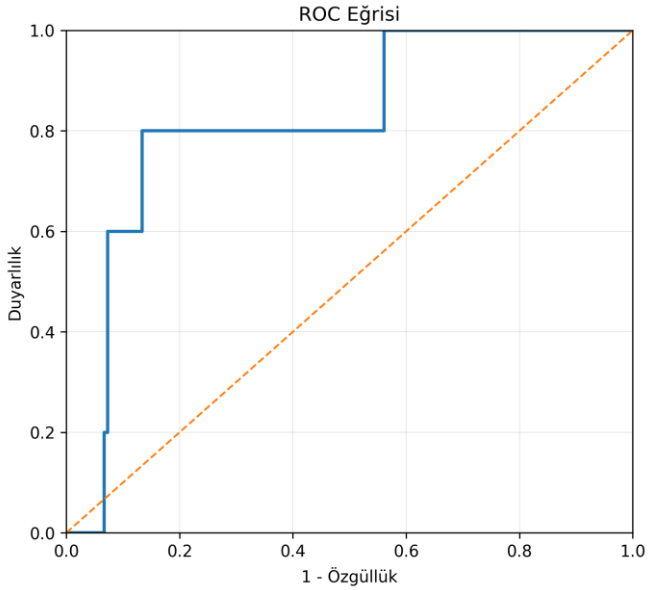
ROC analizlerinde AUC, %95 GA ve p değerleri verildi. Optimal eşik, duyarlılık ve özgüllük değerleri Youden indeksine göre anlamlı bulunan analizler için sunuldu. CED ve toplam RT dozu için AUC<0,50 olduğundan eşik değerlendirmesi ters yönde yapıldı. **Kısaltmalar:** AUC, eğri altında kalan alan; CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; Dort, tiroid bezinin aldığı ortalama RT dozu; GA, güven aralığı; RT, radyoterapi; TSH, tiroid stimülan hormon.

CED, primer hipotiroidi gelişimine ilişkin ROC analizinde anlamlı bulundu (p=0,049) (Şekil 4.7, Tablo 4.25).

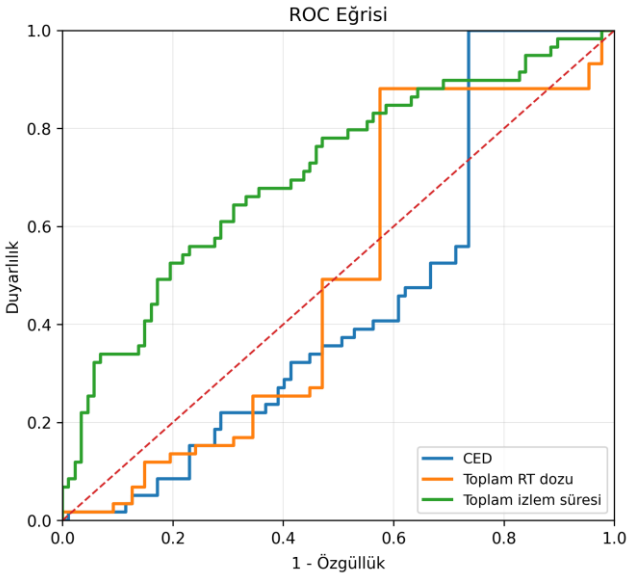


Şekil 4.7. Siklofosfamid eşdeğer düzeyinin primer hipotiroidi gelişimini öngörmedeki ROC eğrisi

Toplam RT dozu, subklinik hipertiroidi gelişimine ilişkin ROC analizinde anlamlı bulundu (p=0,038) (Şekil 4.8, Tablo 4.25).

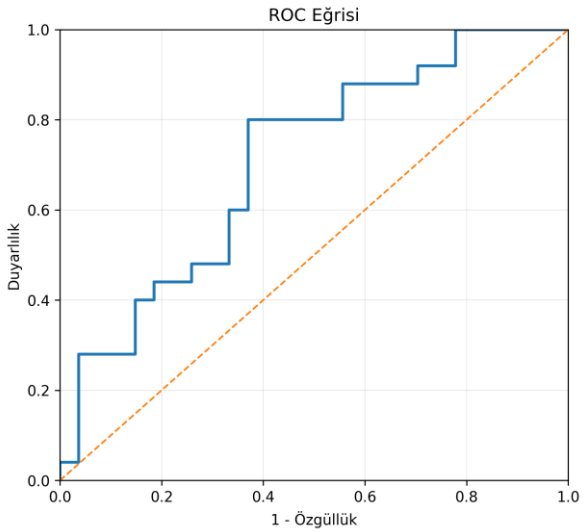


Şekil 4.8. Toplam radyoterapi dozunun subklinik hipertiroidi gelişimini öngörmedeki ROC eğrisi



Şekil 4.9. Siklofosfamid eşdeğer düzeyi, toplam radyoterapi dozu ve toplam izlem süresinin tiroid nodülü gelişimini öngörmedeki ROC eğrileri

Tiroid nodülü gelişimine ilişkin ROC analizlerinde CED (p=0,027), toplam RT dozu (p=0,047) ve izlem süresi (p<0,001) anlamlı bulundu. CED ve toplam RT dozu için değerlendirme ters yönde yapıldı (Şekil 4.9, Tablo 4.25).



Şekil 4.10. Tiroid bezinin aldığı ortalama radyasyon dozunun tiroid hacminde azalmayı öngörmedeki ROC eğrisi

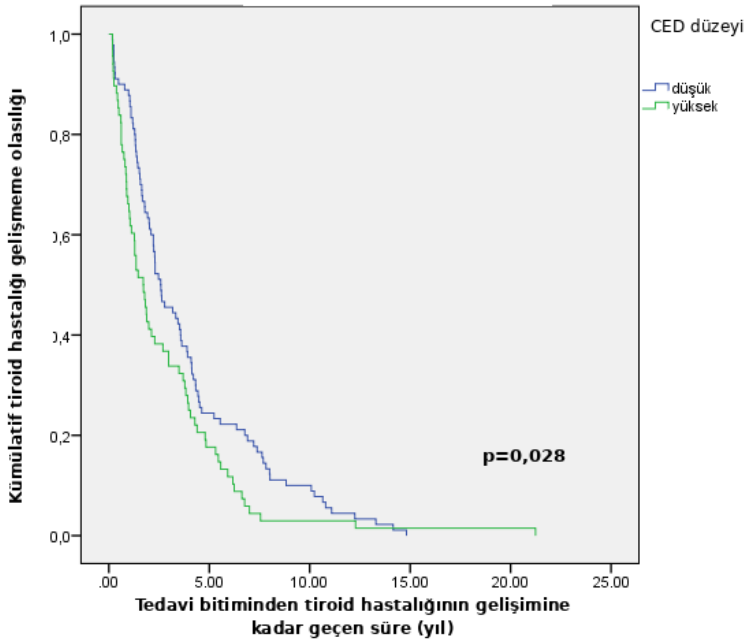
Dort, tiroid hacminde azalmaya ilişkin ROC analizinde anlamlı bulundu (p=0,014) (Şekil 4.10, Tablo 4.25).

4.8. Tiroid Sonlanımlarının Zaman İçindeki Gelişimi ve İlişkili Faktörler

4.8.1. Kaplan-Meier Analizleri

Tiroid sonlanımlarının HL tedavisinden sonra ortaya çıkış zamanını ve demografik ve tedavi ilişkili faktörlerle ilişkisini değerlendirmek için Kaplan-Meier analizi yapıldı.

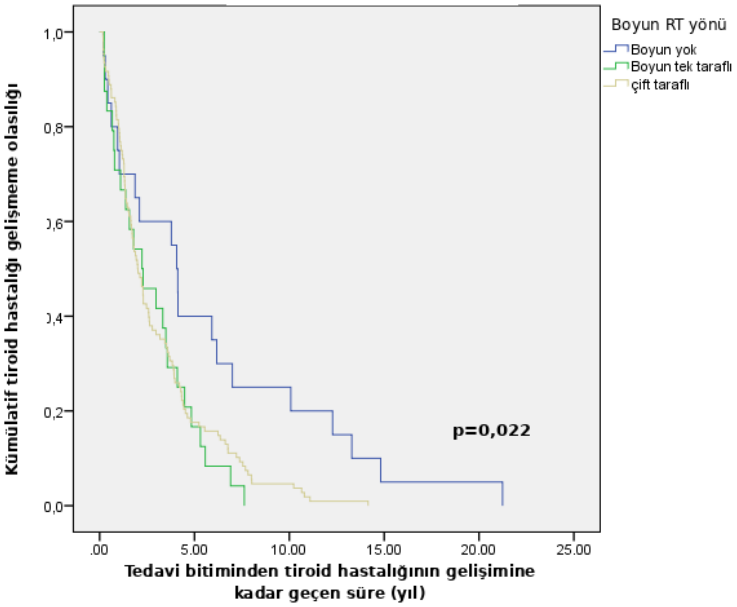
İlk olarak herhangi bir tiroid hastalığı gelişimine kadar geçen süre değerlendirildi. Çalışma grubu HL tedavisinden sonra tiroid laboratuvar ölçümlerinde ve/veya tiroid USG'de anormallik saptanan hastalardan oluştuğu için sansürlü olgu yoktu. Kaplan-Meier eğrileri, tiroid hastalığı gelişmeyen hasta oranının zamanla değişimini göstermektedir.



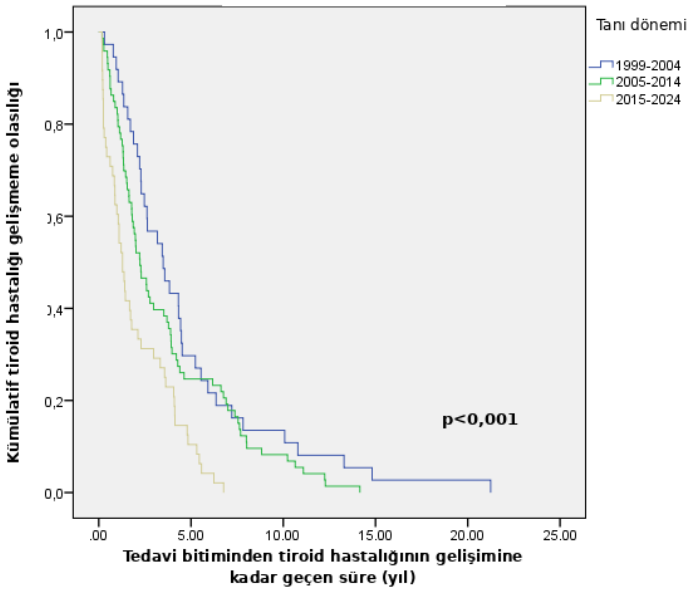
Şekil 4.11. Siklofosfamid eşdeğer düzeyine göre tiroid hastalığı gelişimi Kaplan-Meier eğrileri

Kaplan-Meier analizinde, herhangi bir tiroid hastalığı gelişimine kadar geçen medyan süre 2,23 yıl (%95 GA: 1,68–2,76) idi. CED düzeyi tiroid hastalığı gelişimi süresi için belirleyiciydi; medyan süre düşük CED grubunda 2,58 yıl iken yüksek CED grubunda 1,71 yıldı (p=0,028) (Şekil 4.11). Boyun RT yönüne göre medyan tiroid hastalığı gelişimi süresi RT uygulanmayan, tek taraflı ve çift taraflı RT uygulanan hastalarda sırasıyla 4,06, 2,23 ve 2,00 yıl idi (p=0,022) (Şekil 4.12). Tanı dönemine göre

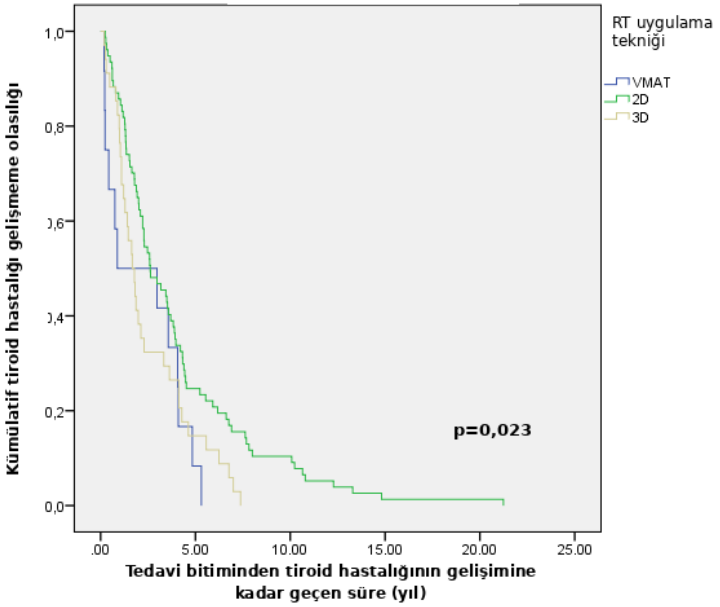
1999–2004, 2005–2014 ve 2015–2024 dönemlerinde medyan tiroid hastalığı gelişimi süresi sırasıyla 3,49, 2,23 ve 1,29 yıldı (p<0,001) (Şekil 4.13). RT uygulama tekniğine göre medyan tiroid hastalığı gelişimi süresi 2D RT, 3D-CRT ve IMRT/VMAT uygulanan hastalarda sırasıyla 2,62, 1,67 ve 0,88 yıldı (p=0,023) (Şekil 4.14).



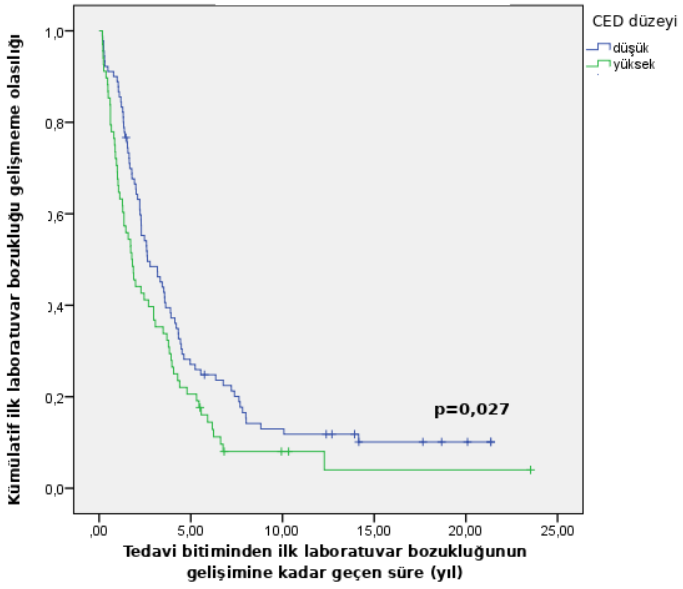
Şekil 4.12. Boyun bölgesine uygulanan radyoterapinin yönüne göre tiroid hastalığı gelişimi Kaplan-Meier eğrileri



Şekil 4.13. Tanı dönemine göre tiroid hastalığı gelişimi Kaplan-Meier eğrileri



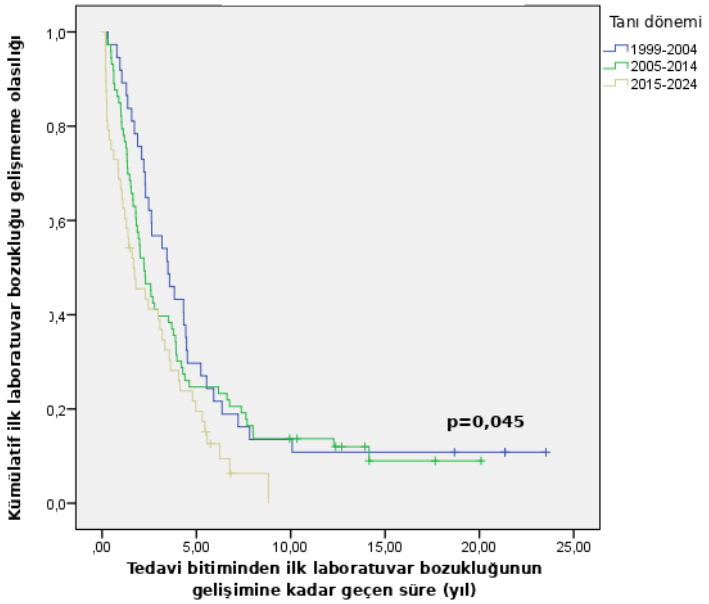
Şekil 4.14. Radyoterapi uygulama tekniğine göre tiroid hastalığı gelişimi Kaplan-Meier eğrileri



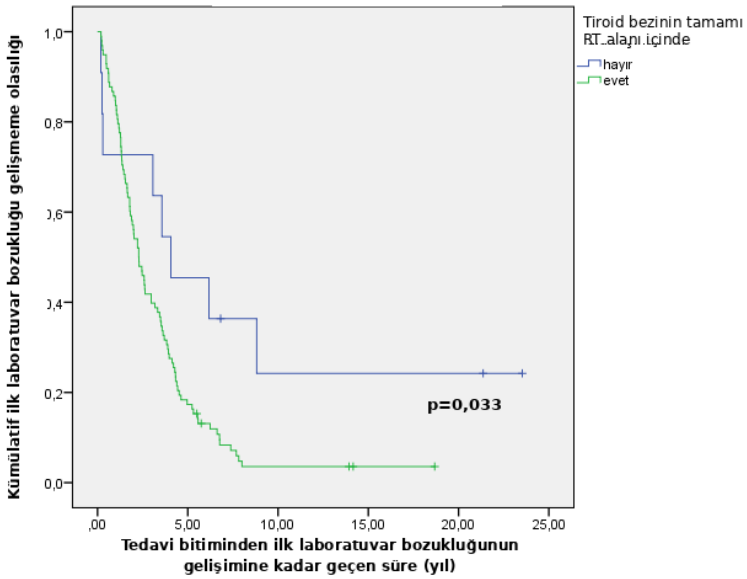
Şekil 4.15. Siklofosfamid eşdeğer düzeyine göre ilk laboratuvar bozukluğu gelişimi Kaplan-Meier eğrileri

Kaplan-Meier analizine göre tedavi bittikten medyan 2,30 yıl (%95 GA: 1,75–2,85) sonra ilk laboratuvar bozukluğu saptandı. CED düzeyi ilk laboratuvar bozukluğu saptanana kadar geçen medyan süre için belirleyiciydi; medyan süre düşük ve yüksek CED gruplarında sırasıyla 2,63 ve 1,78 yıl idi (p=0,027) (Şekil 4.15). Tanı dönemine göre medyan süreler 1999–2004, 2005–2014 ve 2015–2024 dönemlerinde sırasıyla

3,49, 2,23 ve 1,67 yıl idi (p=0,045) (Şekil 4.16). Tiroid bezinin tamamı RT alanında bulunan hastalarda medyan süre 2,28 yıl, bulunmayanlarda 4,06 yıl idi (p=0,033) (Şekil 4.17).

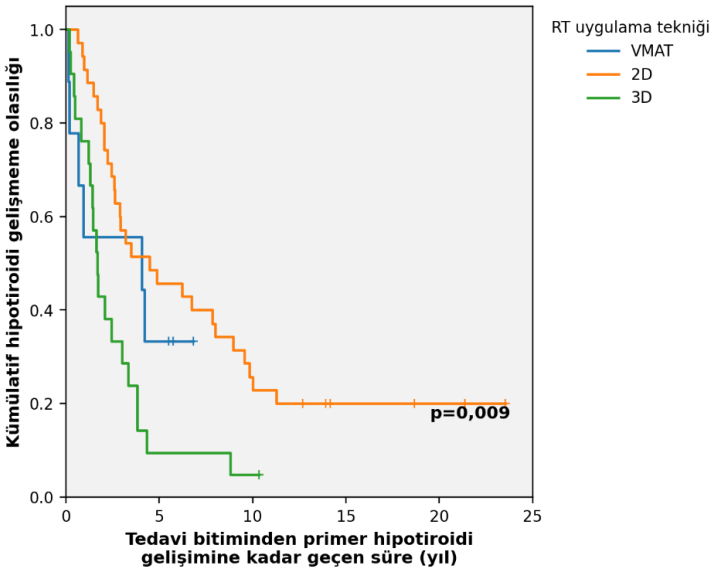


Şekil 4.16. Tanı dönemine göre ilk laboratuvar bozukluğu gelişimi Kaplan-Meier eğrileri

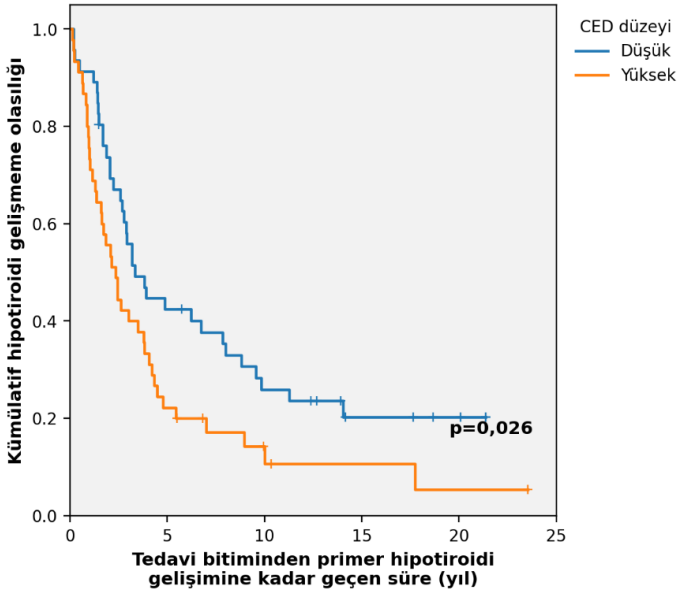


Şekil 4.17. Tiroid bezinin tamamının radyoterapi alanı içerisinde bulunmasına göre ilk laboratuvar bozukluğu gelişimi Kaplan-Meier eğrileri

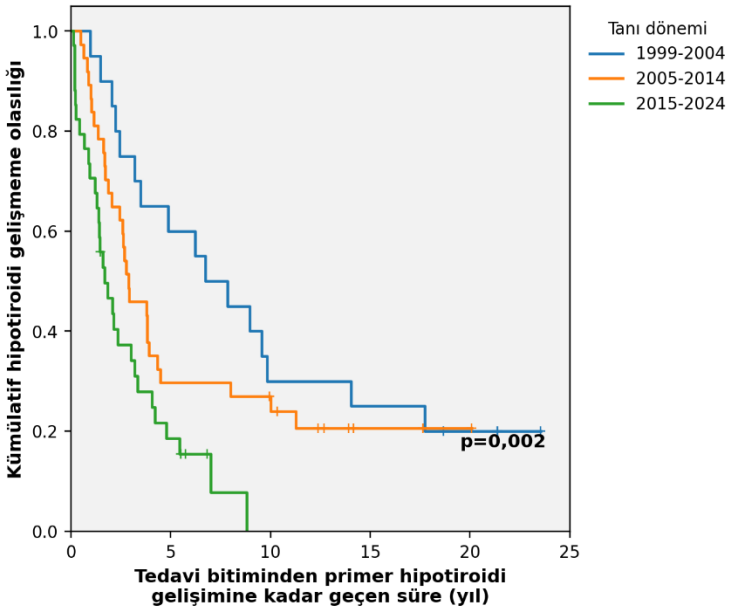
Kaplan-Meier analizine göre, tedavi bittikten medyan 5,92 yıl sonra subklinik hipotiroidi saptandı. Kaplan–Meier analizlerinde değerlendirilen klinik ve tedaviye ilişkin değişkenlere göre subklinik hipotiroidi gelişim zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.



Şekil 4.18. Radyoterapi tekniğine göre primer hipotiroidi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri



Şekil 4.19. Siklofosfamid eşdeğer düzeyine göre primer hipotiroidi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri

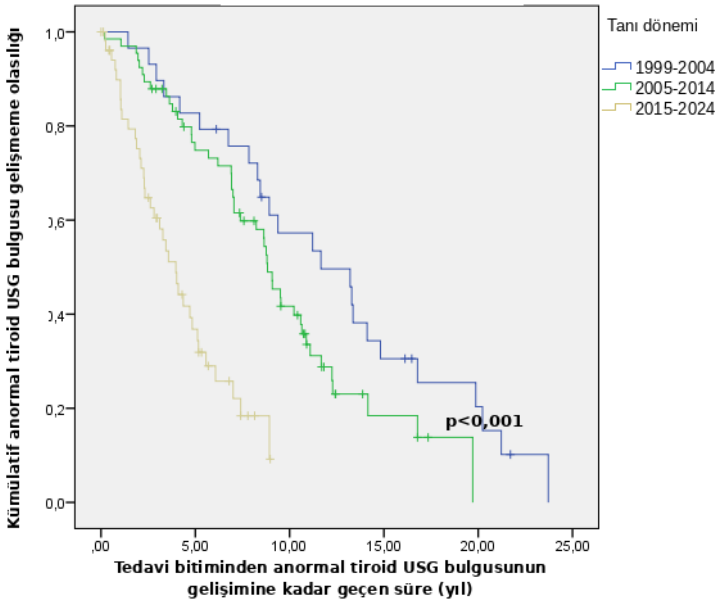


Şekil 4.20. Tanı dönemine göre primer hipotiroidi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri

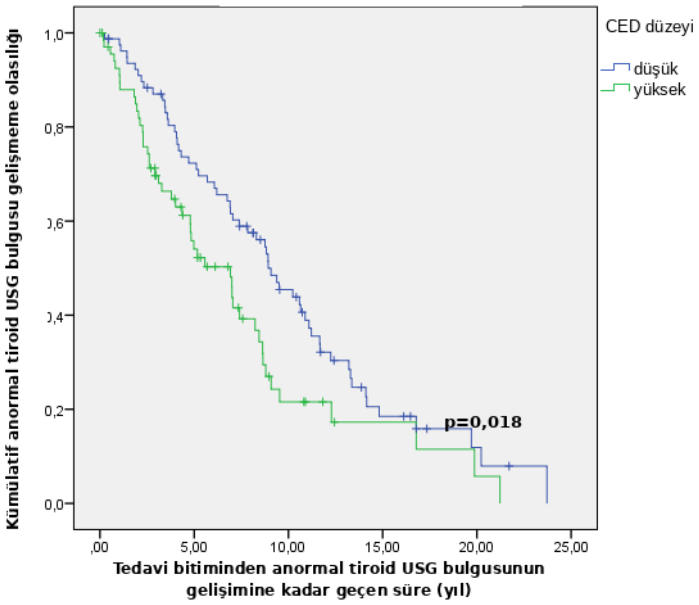
Kaplan-Meier analizine göre, tedavi bittikten medyan 2,92 yıl sonra primer hipotiroidi saptandı. RT uygulama tekniğine göre primer hipotiroidi gelişim zamanı farklıydı; 2D RT, 3D-CRT ve IMRT/VMAT uygulanan hastalarda medyan süreler sırasıyla 4,48, 1,67 ve 4,05 yıl idi (p=0,009) (Şekil 4.18). Düşük ve yüksek CED gruplarında primer hipotiroidi gelişimine kadar geçen medyan süre sırasıyla 3,33 ve 2,36 yıl idi (p=0,026) (Şekil 4.19). Tanı dönemine göre de anlamlı farklılık saptandı; 1999–2004, 2005–2014 ve 2015–2024 dönemlerinde medyan süreler sırasıyla 6,73, 2,89 ve 1,67 yıl idi (p=0,002) (Şekil 4.20).

Kaplan-Meier analizine göre, tiroid USG'de patoloji saptanmasına kadar geçen medyan süre 7,84 yıl (%95 GA: 6,44–9,24) idi. Tanı dönemine göre medyan süreler 1999–2004, 2005–2014 ve 2015–2024 dönemlerinde sırasıyla 11,66, 8,83 ve 3,97 yıl idi (p<0,001) (Şekil 4.21). Düşük ve yüksek CED gruplarında medyan süreler sırasıyla 8,93 ve 6,92 yıl idi (p=0,018) (Şekil 4.22). Ailede tiroid hastalığı öyküsü bulunan ve bulunmayan hastalarda medyan süreler sırasıyla 4,71 ve 8,44 yıl idi (p=0,001) (Şekil 4.23). Düşük ve yüksek toplam RT dozu gruplarında medyan süreler sırasıyla 8,76 ve 6,07 yıl idi (p=0,022) (Şekil 4.24). IFRT ve ISRT uygulanan hastalarda medyan süreler sırasıyla 8,76 ve 3,44 yıl idi (p<0,001) (Şekil 4.25). 2D RT, 3D-CRT ve IMRT/VMAT

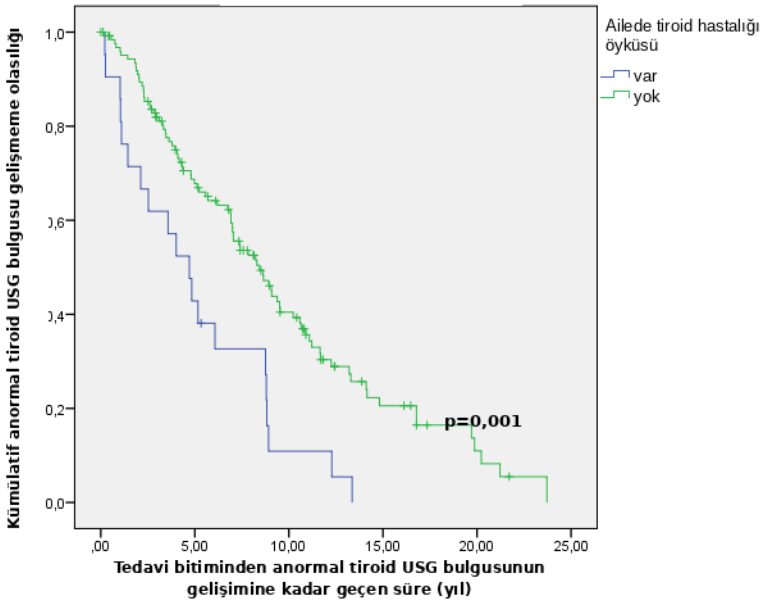
uygulanan hastalarda medyan süreler sırasıyla 9,51, 6,07 ve 1,88 yıl idi (p<0,001) (Şekil 4.26).



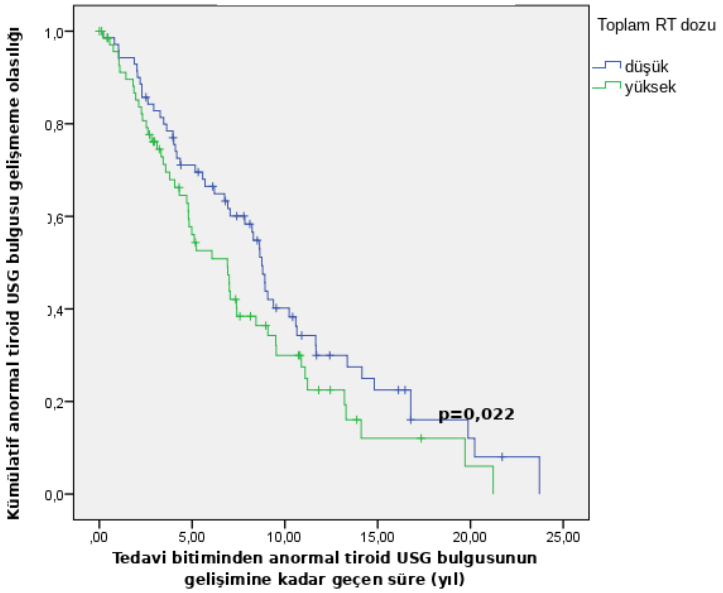
Şekil 4.21. Tanı dönemine göre tiroid ultrasonografisinde patoloji saptanmasının Kaplan-Meier eğrileri



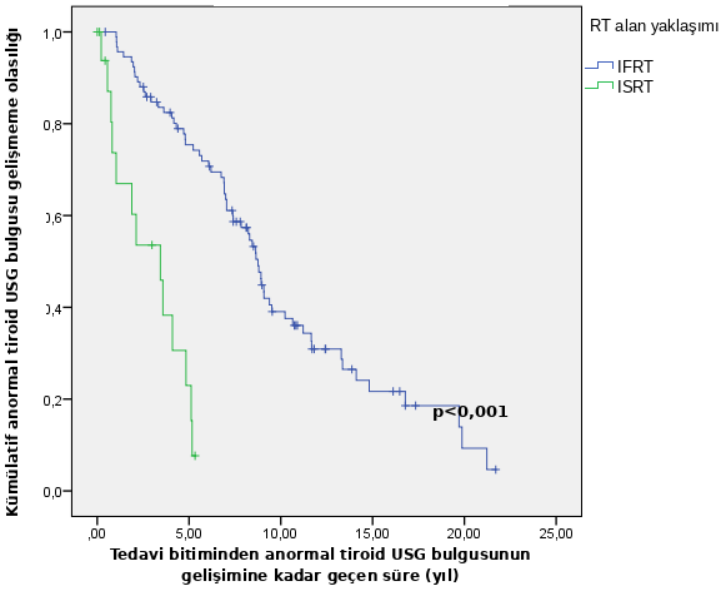
Şekil 4.22. Siklofosfamid eşdeğer düzeyine göre tiroid ultrasonografisinde patoloji saptanmasının Kaplan-Meier eğrileri



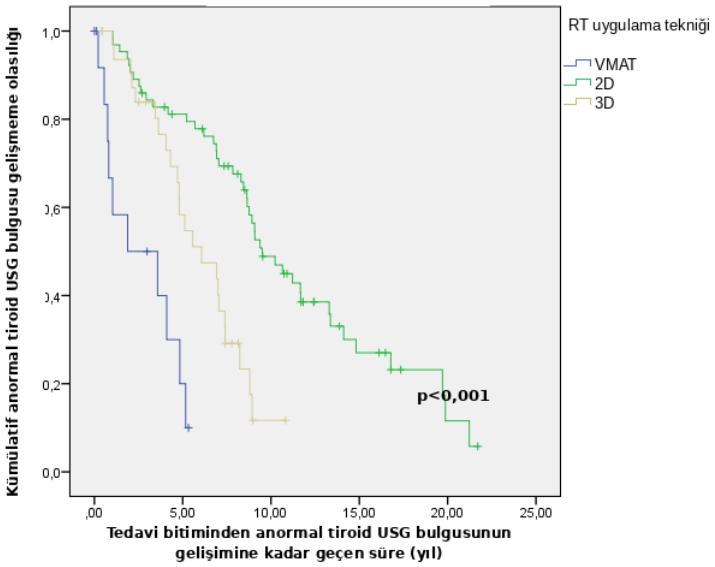
Şekil 4.23. Ailede tiroid hastalığı öyküsüne göre tiroid ultrasonografisinde patoloji saptanmasının Kaplan-Meier eğrileri



Şekil 4.24. Toplam radyoterapi dozuna göre tiroid ultrasonografisinde patoloji saptanmasının Kaplan-Meier eğrileri



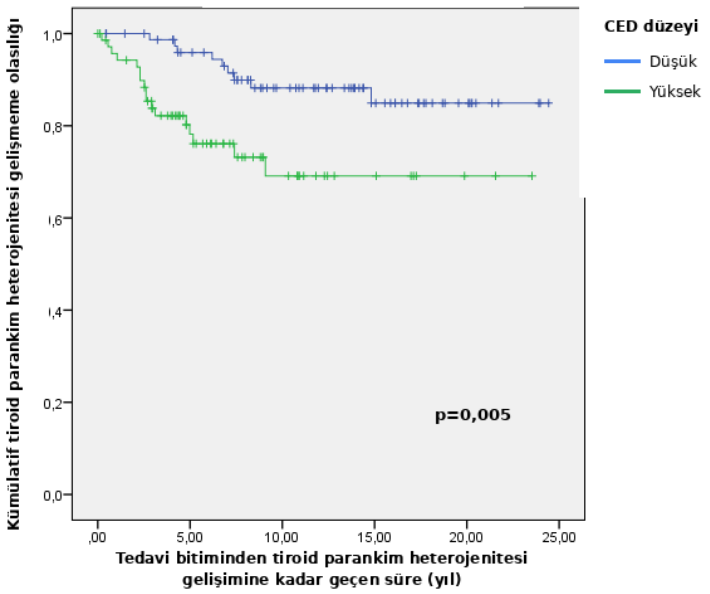
Şekil 4.25. Radyoterapi alan yaklaşımına göre tiroid ultrasonografisinde patoloji saptanmasının Kaplan-Meier eğrileri



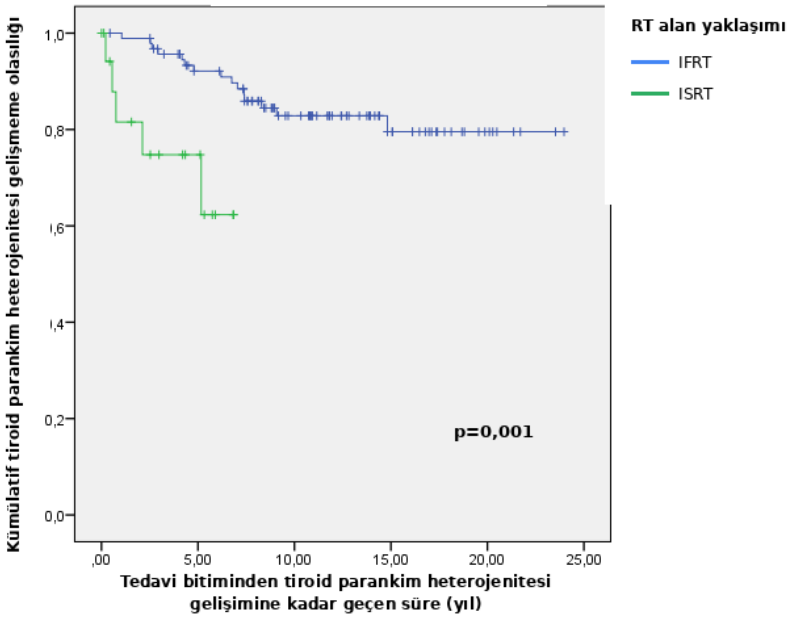
Şekil 4.26. Radyoterapi uygulama tekniğine göre tiroid ultrasonografisinde patoloji saptanmasının Kaplan-Meier eğrileri

Kaplan-Meier analizinde, tedavinin tamamlanmasından tiroid parankiminde heterojenite saptanmasına kadar geçen ortalama süre 20,18 yıl (%95 GA: 18,71–21,65) idi. Ortalama süre düşük ve yüksek CED gruplarında sırasıyla 21,94 ve 17,50 yıl idi (p=0,005) (Şekil 4.27). IFRT ve ISRT uygulanan hastalarda ortalama süreler sırasıyla

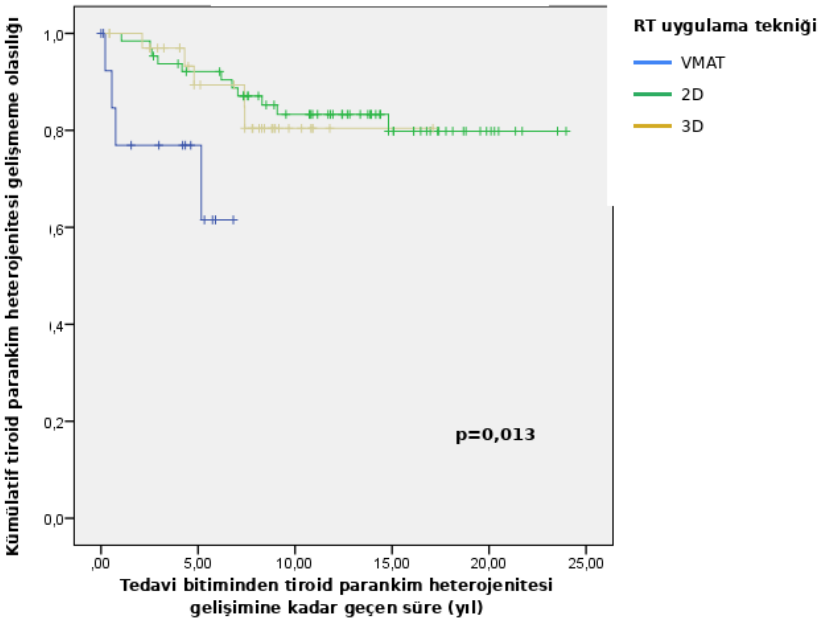
20,51 ve 5,15 yıl idi (p=0,001) (Şekil 4.28). 2D RT, 3D-CRT ve IMRT/VMAT uygulanan hastalarda ortalama süreler sırasıyla 20,52, 14,83 ve 5,11 yıl idi (p=0,013) (Şekil 4.29).



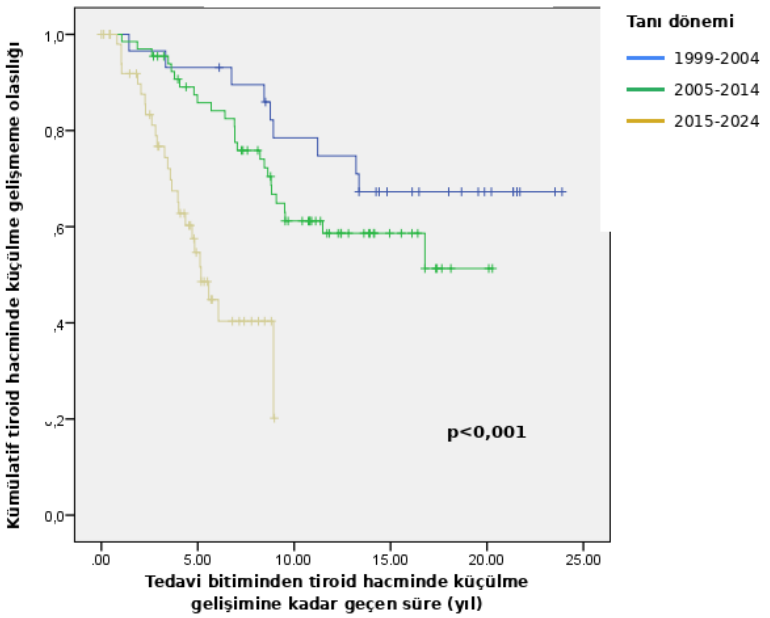
Şekil 4.27. Siklofosfamid eşdeğer düzeyine göre tiroid parankim heterojenitesi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri



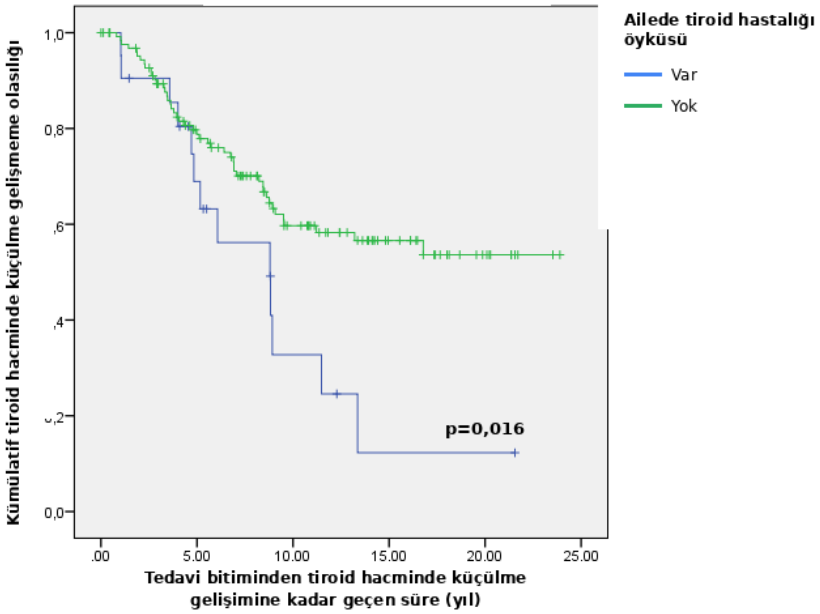
Şekil 4.28. Radyoterapi alan yaklaşımına göre tiroid parankim heterojenitesi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri



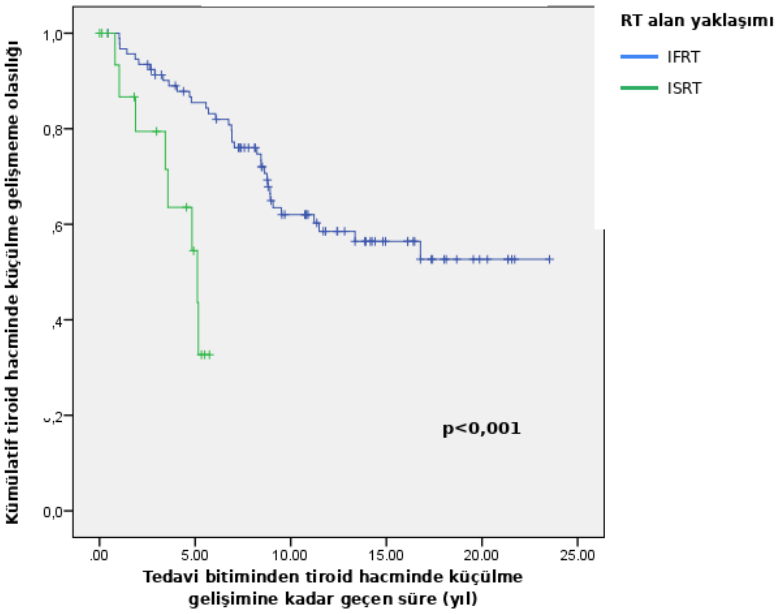
Şekil 4.29. Radyoterapi uygulama tekniğine göre tiroid parankim heterojenitesi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri



Şekil 4.30. Tanı dönemine göre tiroid bezi hacminde azalma için Kaplan-Meier eğrileri



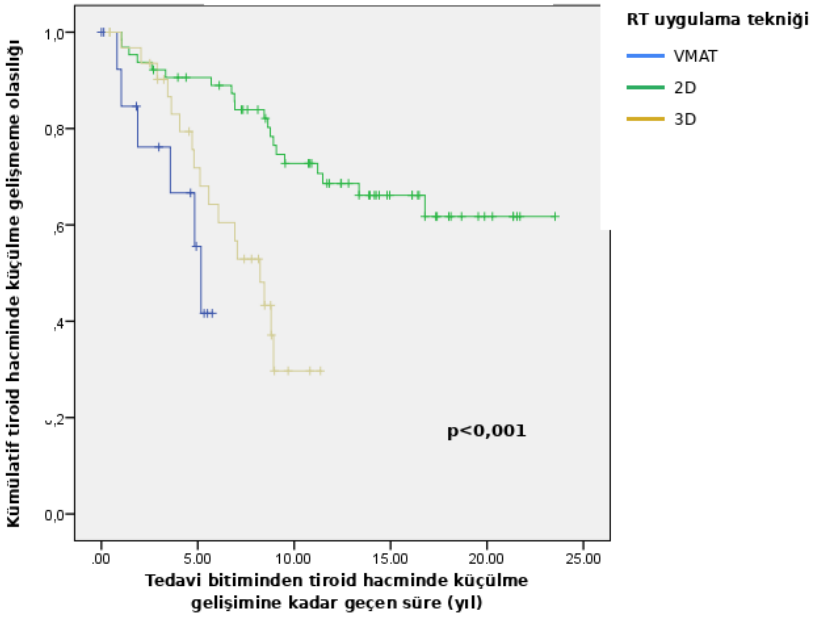
Şekil 4.31. Ailede tiroid hastalığı öyküsüne göre tiroid hacminde azalma için Kaplan-Meier eğrileri



Şekil 4.32. Radyoterapi alan yaklaşımına göre tiroid hacminde azalma için Kaplan-Meier eğrileri

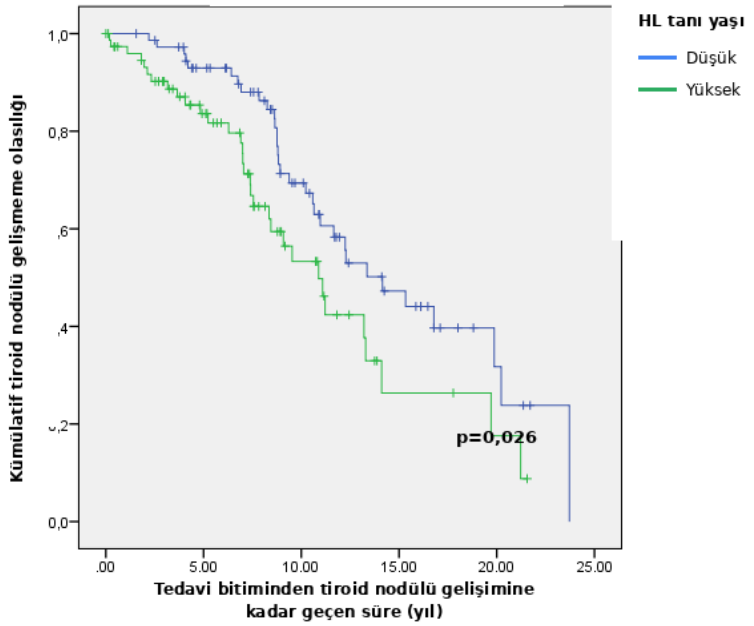
Kaplan-Meier analizine göre, tedavi bittikten medyan 16,78 yıl sonra tiroid bezi hacminde azalma saptandı. Tanı dönemine göre süre anlamlı olarak farklıydı; 1999–2004, 2005–2014 ve 2015–2024 dönemlerinde ortalama süre sırasıyla 18,86,

14,37 ve 5,74 yıl idi (p<0,001) (Şekil 4.30). Ailede tiroid hastalığı öyküsü olan ve olmayanlarda ortalama süre sırasıyla 9,06 ve 15,79 yıl idi (p=0,016) (Şekil 4.31). IFRT ve ISRT uygulananlarda ortalama süreler sırasıyla 15,94 ve 4,26 yıl idi (p<0,001) (Şekil 4.32). 2D RT, 3D-CRT ve IMRT/VMAT uygulananlarda ortalama süreler sırasıyla 17,68, 7,50 ve 4,29 yıl idi (p<0,001) (Şekil 4.33).

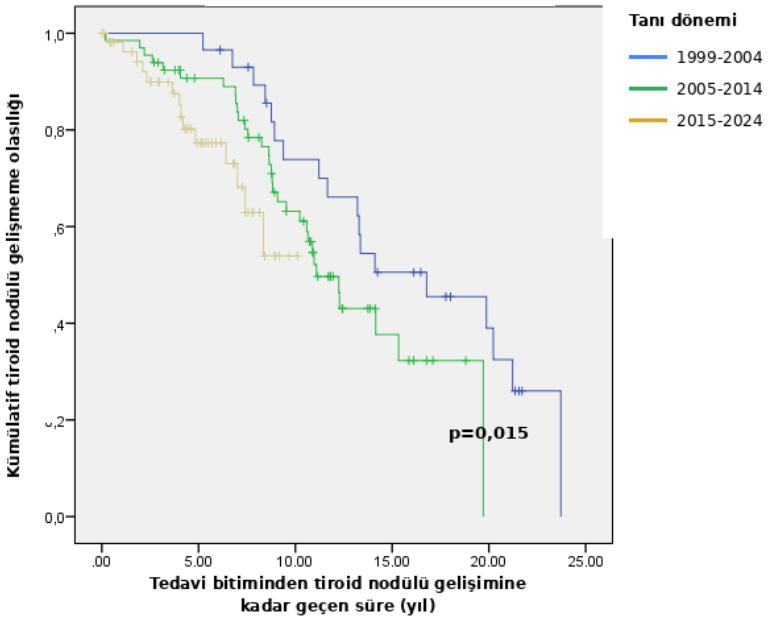


Şekil 4.33. Radyoterapi uygulama tekniğine göre tiroid hacminde azalma için Kaplan-Meier eğrileri

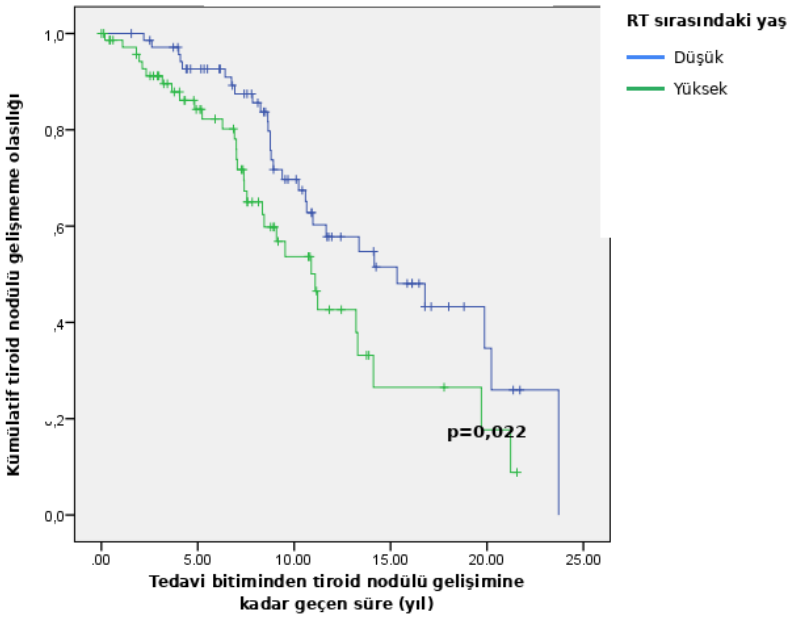
Kaplan-Meier analizine göre, tedavi bittikten medyan 12,25 yıl sonra tiroid nodülü saptandı. Düşük ve yüksek HL tanı yaşı gruplarında medyan süre sırasıyla 14,15 ve 10,89 yıl idi (p=0,026) (Şekil 4.34). Tanı dönemine göre 1999–2004, 2005–2014 ve 2015–2024 dönemlerinde ortalama süreler sırasıyla 16,07, 12,64 ve 7,89 yıl idi (p=0,015) (Şekil 4.35). RT sırasında yaşı küçük ve büyük olan hasta grubunda medyan süre sırasıyla 15,34 ve 11,09 yıl idi (p=0,022) (Şekil 4.36). IFRT ve ISRT uygulanan hastalarda ortalama süre sırasıyla 14,03 ve 5,87 yıl idi (p=0,024) (Şekil 4.37).



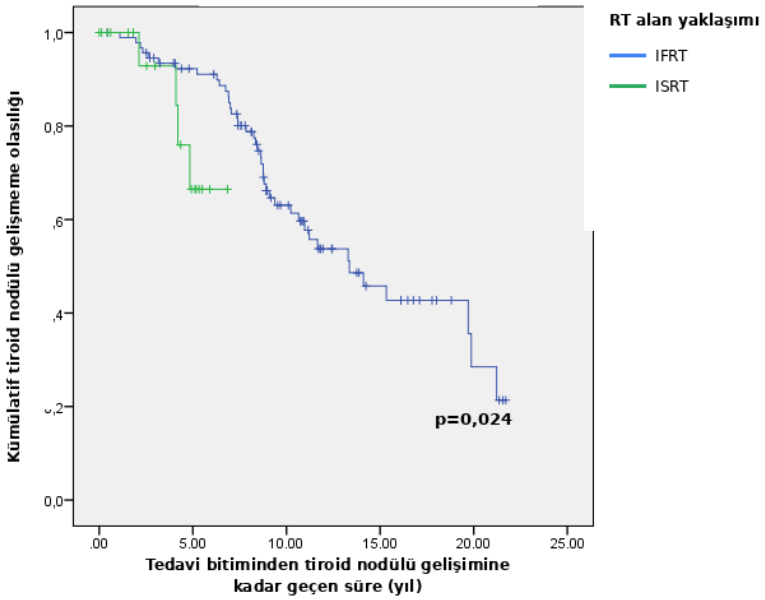
Şekil 4.34. Hodgkin Lenfoma tanı yaşına göre tiroid nodülü gelişimi Kaplan-Meier eğrileri



Şekil 4.35. Tanı dönemine göre tiroid nodülü gelişimi Kaplan-Meier eğrileri



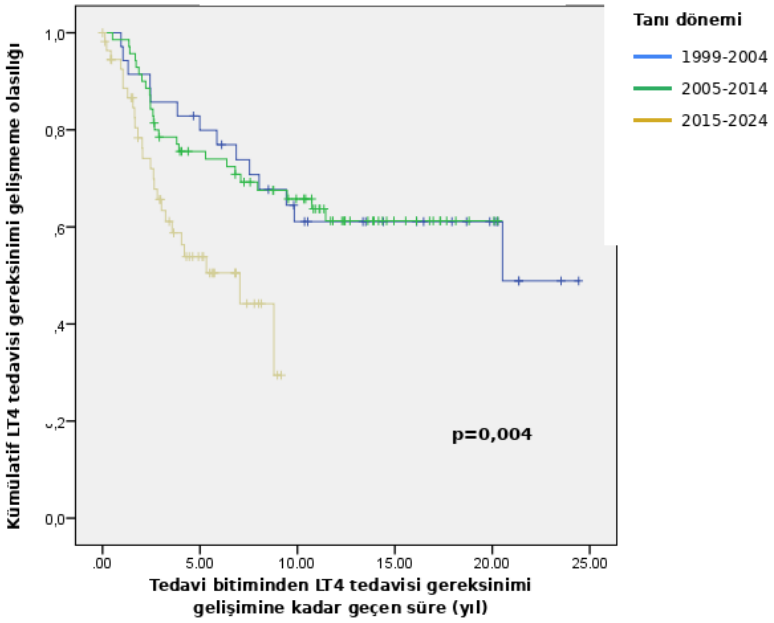
Şekil 4.36. Radyoterapi sırasındaki yaşa göre tiroid nodülü gelişimi Kaplan-Meier eğrileri



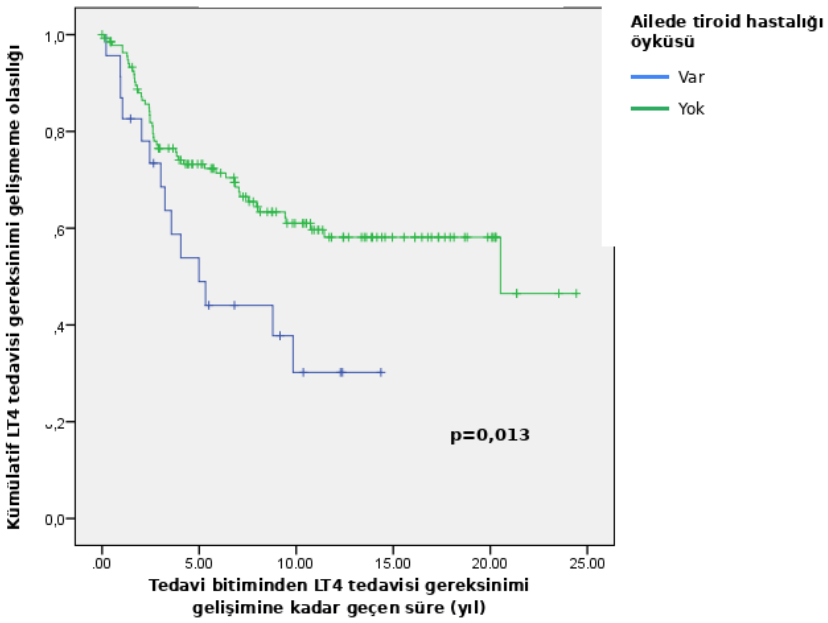
Şekil 4.37. Radyoterapi alan yaklaşımına göre tiroid nodülü gelişimi Kaplan-Meier eğrileri

Kaplan-Meier analizine göre, tedavi bittikten medyan 20,53 yıl sonra Na-LT4 tedavisi başlandı. Na-LT4 tedavisi başlama zamanı tanı dönemine göre anlamlı farklıydı (p=0,004) (Şekil 4.38). Ailede tiroid hastalığı olan ve olmayanlarda medyan süre sırasıyla 4,99 ve 20,53 yıl idi (p=0,013) (Şekil 4.39). RT uygulama tekniğine göre Na-LT4 tedavisine başlanma zamanı anlamlı farklılık gösterdi; medyan süre VMAT ve 3D-

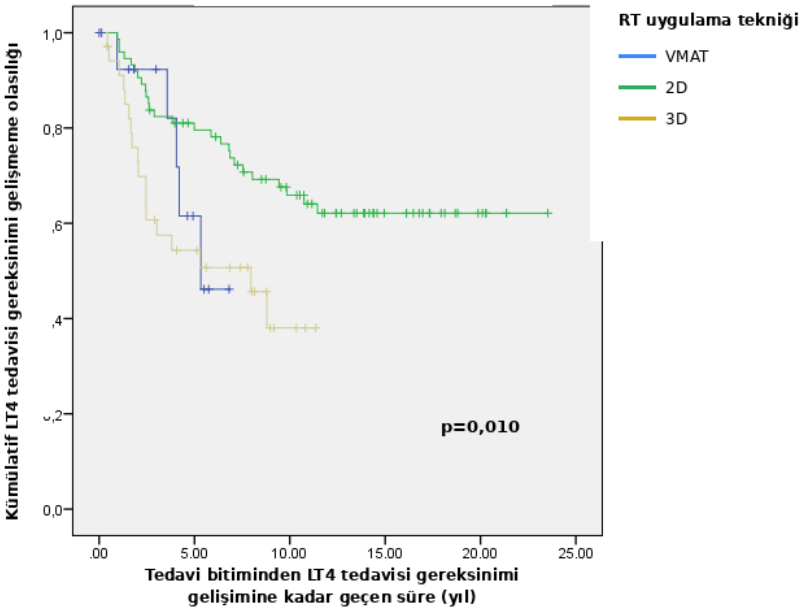
CRT uygulanan hastalarda sırasıyla 5,33 ve 7,96 yıl iken, 2D RT uygulanan hastalarda medyan süreye ulaşılamadı ve ortalama süre 16,54 yıl idi (p=0,010) (Şekil 4.40).



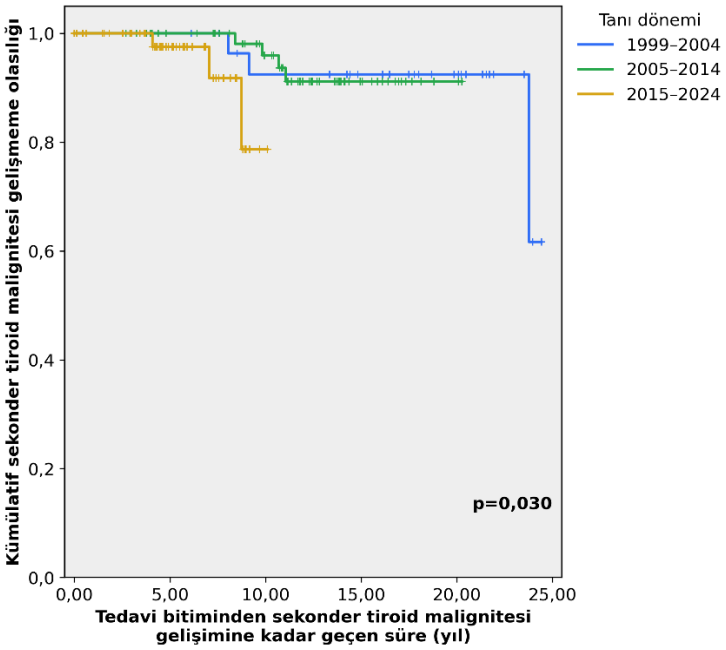
Şekil 4.38. Tanı dönemine göre Levotiroksin gereksinimi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri



Şekil 4.39. Ailede tiroid hastalığı öyküsüne göre Levotiroksin gereksinimi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri



Şekil 4.40. Radyoterapi uygulama tekniğine göre Levotiroksin gereksinimi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri



Şekil 4.41. Tanı dönemine göre sekonder tiroid malignitesi gelişimi Kaplan-Meier eğrileri

Kaplan-Meier analizine göre, tedavi bittikten medyan 23,78 yıl sonra sekonder tiroid malignitesi saptandı. Tanı dönemine göre gelişim zamanı anlamlı farklıydı (p=0,001); 1999–2004, 2005–2014 ve 2015–2024 dönemlerinde ortalama süre sırasıyla 22,74, 19,43 ve 9,44 yıl idi (Şekil 4.41).

4.8.2. Cox Regresyon Analizleri

Tiroid sonlanımlarının gelişim zamanına etki eden bağımsız faktörleri değerlendirmek için çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı.

Tablo 4.26. Herhangi bir tiroid hastalığı gelişim zamanını öngörmek için Cox regresyon analizi

Değişken	Başlangıç Modeli			Nihai Model		
	aHR	%95 Güven Aralığı	p	aHR	%95 Güven Aralığı	p
RT uygulama tekniği (genel)			0,656			
2D RT/ IMRT-VMAT	0,837	0,301–2,329	0,733			
3D-CRT / IMRT-VMAT	1,110	0,493–2,500	0,801			
Tanı dönemi (genel)			0,718			***<0,001***
2005-2014 / 1999-2004	1,221	0,720–2,071	0,458	1,232	0,812–1,869	0,328
2015-2024 / 1999-2004	1,366	0,572–3,263	0,482	2,320	1,468–3,669	***<0,001***
Boyun bölgesinin RT alanında bulunması (var/yok)	2,312	1,231–4,343	0,009	1,886	1,118–3,182	***0,017***
CED, 1000 mg/m²	1,015	0,949–1,086	0,669			
Cinsiyet (kız/erkek)	1,025	0,663–1,584	0,913			
Ailede tiroid hastalığı öyküsü (yok/var)	0,820	0,416-1,615	0,566			

Başlangıç modeli: Overall score χ^2=16,756, sd=8, p=0,033; n=116. **Nihai model:** Overall score χ^2=23,416, sd=3, p<0,001; n=152. **Kısaltmalar:** aHR, düzeltilmiş hazard oranı; CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; GA, güven aralığı; IMRT, *intensity-modulated* radyoterapi; RT, radyoterapi; VMAT, *volumetric modulated arc therapy*. **Referans kategoriler:** RT uygulama tekniği için IMRT/VMAT; tanı dönemi için 1999-2004; boyun RT alanı için yok, cinsiyet için erkek, ailede tiroid hastalığı öyküsü için var.

Herhangi bir tiroid hastalığının gelişim zamanını değerlendiren Cox regresyon analizi Tablo 4.26'da verildi. Nihai modelde tanı döneminin tiroid hastalığı gelişim zamanı üzerine bağımsız etkisi anlamlıydı (p<0,001). 2015–2024 döneminde tanı alan hastalarda tiroid hastalığı gelişme hızı 1999–2004 dönemi ile kıyaslandığında 2,32 kat daha yüksekti. RT alanına boyun bölgesinin dahil olması da tiroid hastalığı gelişme hızını yaklaşık 1,9 kat artırıyordu (p=0,017).

Tablo 4.27. İlk laboratuvar bozukluğu gelişim zamanını öngörmek için yapılan Cox regresyon analizi

Değişken	Başlangıç Modeli			Nihai Model		
	aHR	%95 Güven Aralığı	p	aHR	%95 Güven Aralığı	p
Tanı dönemi (genel)			0,412			
2005-2014 / 1999-2004	1,392	0,843-2,298	0,196			
2015-2024 / 1999-2004	1,339	0,766-2,340	0,305			
Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması (evet/hayır)	2,158	0,909-5,123	0,081	2,103	1,009-4,383	***0,047***
Toplam RT dozu, Gy	1,033	1,001-1,066	0,044	1,034	1,003-1,066	***0,031***
Boyun bölgesinin RT alanında bulunması (evet/hayır)	0,900	0,382-2,117	0,809			

Başlangıç modeli: Overall score χ^2=11,025, sd=5, p=0,049; n=109. **Nihai model:** Overall score χ^2=9,384, sd=2, p=0,009; n=109. **Kısaltmalar:** aHR, düzeltilmiş hazard oranı; GA, güven aralığı; RT, radyoterapi. **Referans kategoriler:** tanı dönemi için 1999-2004; tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması için hayır; boyun RT alanı için hayır.

İlk laboratuvar bozukluğu gelişme zamanını değerlendiren Cox regresyon analizi Tablo 4.27'de verildi. Nihai modelde toplam RT dozundaki her 1 Gy artış, ilk laboratuvar bozukluğu gelişme hızını 1,03 kat artırıyordu (p=0,031). Tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması ise laboratuvar bozukluğu gelişme hızını yaklaşık 2,1 kat artırıyordu (p=0,047).

Tablo 4.28. Primer hipotiroidi gelişim zamanını öngörmek için yapılan Cox regresyon analizi

Değişken	Başlangıç Modeli			Nihai Model		
	aHR	%95 Güven Aralığı	p	aHR	%95 Güven Aralığı	p
Tanı dönemi (genel)			0,004			***0,001***
2005-2014 / 1999-2004	1,433	0,725–2,284	0,300	1,477	0,794–2,747	0,218
2015-2024 / 1999-2004	3,178	1,528–6,610	0,002	3,050	1,604–5,799	***0,001***
Cinsiyet (kız/erkek)	1,131	0,656–1,949	0,657			
Ailede tiroid hastalığı öyküsü (yok/var)	1,717	0,799–3,688	0,166			
Boyun RT (var/yok)	1,965	0,875–4,412	0,102			
CED, 1000 mg/m²	1,023	0,963–1,085	0,463			
Toplam RT dozu, Gy	1,017	0,991–1,043	0,196	1,026	1,007–1,045	0,006

Başlangıç modeli: Overall score χ^2=19,935, sd=7, p=0,006; n=70. **Nihai model:** Overall score χ^2=21,150, sd=3, p<0,001; n=75. **Kısaltmalar:** aHR, düzeltilmiş hazard oranı; CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; GA, güven aralığı; RT, radyoterapi. Referans kategoriler: tanı dönemi için 1999–2004; cinsiyet için erkek, ailede tiroid hastalığı öyküsü için var, boyun RT için yok.

Primer hipotiroidi gelişim zamanını değerlendiren Cox regresyon analizi Tablo 4.28'de verildi. Nihai modelde tanı döneminin primer hipotiroidi gelişim zamanı üzerinde bağımsız genel etkisi anlamlıydı (p=0,001). 2015–2024 döneminde tanı alanlarda primer hipotiroidi gelişim hızı 1999–2004 dönemine kıyasla yaklaşık 3,1 kat

daha yüksekti (p=0,001). Ayrıca toplam RT dozundaki her 1 Gy artış, primer hipotiroidi gelişim hızında 1,03 kat artış ile bağımsız olarak ilişkiliydi (p=0,006).

Tablo 4.29. Tiroid ultrasonografisinde patoloji saptanmasının zamanını öngörmek için yapılan Cox regresyon analizi

Değişken	Başlangıç Modeli			Nihai Model		
	aHR	%95 Güven Aralığı	p	aHR	%95 Güven Aralığı	p
HL tanı yaşı, yıl	1,000	0,939–1,065	0,998			
Tanı dönemi (genel)			0,867			
2005-2014 / 1999-2004	1,176	0,593-2,330	0,642			
2015-2024 / 1999-2004	1,315	0,437-3,962	0,626			
CED, 1000 mg/m²	0,986	0,921–1,056	0,686			
Toplam RT dozu, Gy	1,012	0,974-1,051	0,541			
RT uygulama tekniği (genel)			0,116			***0,006***
IMRT-VMAT /3D-CRT	0,862	0,212–3,505	0,836	1,184	0,325–4,312	0,798
2D RT / 3D-CRT	0,434	0,195–0,963	0,040	0,385	0,214–0,691	***0,001***
RT alan yaklaşımı (ISRT/IFRT)	3,023	0,791–11,555	0,106	3,132	0,901–10,891	0,073
Ailede tiroid hastalığı öyküsü (yok/var)	0,631	0,295–1,350	0,236			

Başlangıç modeli: Overall score χ^2=47,508, sd=9, p<0,001; n=104. **Nihai model:** Overall score χ^2=44,730, sd=3, p<0,001; n=109. **Kısaltmalar:** aHR, düzeltilmiş hazard oranı; CED, *cyclophosphamide equivalent dose*; GA, güven aralığı; HL, Hodgkin lenfoma; IFRT, *involved-field* radyoterapi; IMRT, *intensity-modulated* radyoterapi; ISRT, *involved-site* radyoterapi; RT, radyoterapi; VMAT, *volumetric modulated arc therapy*. **Referans kategoriler:** tanı dönemi için 1999-2004, ailede tiroid hastalığı öyküsü için var, RT alan yaklaşımı için IFRT, RT uygulama tekniği için 3D-CRT.

Tiroid USG'de patoloji saptanmasının zamanını değerlendiren Cox regresyon analizi Tablo 4.29'da verildi. Nihai modelde RT uygulama tekniğinin tiroid USG'de patoloji saptanma zamanı üzerinde bağımsız etkisi anlamlıydı (p=0,006).

Tablo 4.30. Tiroid ultrasonografisinde parankim heterojenitesi saptanma zamanını öngörmek için yapılan Cox regresyon analizi

Değişken	Başlangıç Modeli			Nihai Model		
	aHR	%95 Güven Aralığı	p	aHR	%95 Güven Aralığı	p
HL tanı yaşı, yıl	1,060	0,939-1,197	0,343	1,017	0,906–1,141	0,776
Tanı dönemi (genel)			0,391			
2005-2014 / 1999-2004	0,443	0,138–1,425	0,172			
2015-2024 / 1999-2004	0,589	0,114–3,036	0,527			
CED, 1000 mg/m²	0,974	0,857–1,107	0,686			
RT alan yaklaşımı (ISRT/IFRT)	5,159	0,935-28,475	0,060	5,296	1,715-16,354	***0,004***

Başlangıç modeli: Overall score χ^2=12,573, sd=5, p=0,028; n=106. **Nihai model:** Overall score χ^2=10,917, sd=2, p=0,004; n=111. **Kısaltmalar:** aHR, düzeltilmiş hazard oranı; CED, *cyclophosphamide equivalent dose;* GA, güven aralığı; HL, Hodgkin lenfoma; IFRT, *involved-field* radyoterapi; ISRT, *involved-site* radyoterapi; RT, radyoterapi. **Referans kategoriler:** tanı dönemi için 1999-2004, RT alan yaklaşımı için IFRT.

Tiroid bezinde parankim heterojenitesi saptanma zamanını değerlendiren Cox regresyon analizi Tablo 4.30'da verildi. Nihai modelde ISRT, IFRT'ye kıyasla yaklaşık 5,3 kat daha yüksek parankim heterojenitesi saptanma hızı ile ilişkiliydi (p=0,004).

Tablo 4.31. Tiroid hacminde azalma zamanını öngörmek için yapılan Cox regresyon analizi

Değişken	Başlangıç Modeli			Nihai Model		
	aHR	%95 Güven Aralığı	p	aHR	%95 Güven Aralığı	p
Tanı dönemi (genel)			0,549			
2005-2014 / 1999-2004	1,511	0,559-4,083	0,416			
2015-2024 / 1999-2004	2,202	0,534-9,073	0,275			
CED, 1000 mg/m²	1,040	0,971–1,114	0,263			
Ailede tiroid hastalığı öyküsü (var/yok)	1,517	0,660-3,484	0,326			
RT alan yaklaşımı (ISRT/IFRT)	2,366	0,475–11,785	0,293	2,852	0,619–13,146	0,179
RT uygulama tekniği (genel)			0,189			***0,004***
IMRT-VMAT /3D-CRT	0,733	0,144–3,725	0,708	0,849	0,170–4,233	0,842
2D RT/ 3D-CRT	0,419	0,161–1,090	0,074	0,297	0,145–0,609	***0,001***

Başlangıç modeli: Overall score χ^2=29,719, sd=7, p<0,001; n=102. **Nihai model:** Overall score χ^2=26,264, sd=3, p<0,001; n=107. **Kısaltmalar:** aHR, düzeltilmiş hazard oranı; CED, *cyclophosphamide equivalent dose;* GA, güven aralığı; HL, Hodgkin lenfoma; IFRT, *involved-field* radyoterapi; IMRT, *intensity-modulated* radyoterapi; ISRT, *involved-site* radyoterapi; RT, radyoterapi; VMAT, *volumetric modulated arc therapy*. **Referans kategoriler:** tanı dönemi için 1999-2004; ailede tiroid hastalığı öyküsü için yok, RT alan yaklaşımı için IFRT, RT uygulama tekniği için 3D-CRT.

Tiroid hacminde azalma gelişim zamanını değerlendiren Cox regresyon analizi Tablo 4.31'de verildi. Nihai modelde RT uygulama tekniğinin genel etkisi anlamlıydı (p=0,004). VMAT veya 3D-CRT uygulanan hastalarda tiroid hacminde azalma gelişim hızı, 2D RT uygulanan hastalara göre 3,37 kat daha yüksekti (p=0,001).

Tablo 4.32. Tiroid nodülü gelişim zamanını öngörmek için yapılan Cox regresyon analizi

Değişken	Başlangıç Modeli			Nihai Model		
	aHR	%95 Güven Aralığı	p	aHR	%95 Güven Aralığı	p
Cinsiyet (kız/erkek)	0,562	0,263-1,199	0,136	0,528	0,249-1,119	0,096
HL tanı yaşı, yıl	1,039	0,966-1,117	0,301			
Toplam RT dozu, Gy	0,970	0,921-1,021	0,242			
RT alan yaklaşımı (IFRT/ISRT)	0,379	0,106-1,354	0,135			
RT uygulama tekniği (IMRT-VMAT veya 3D-CRT / 2D RT)	1,896	0,904-3,977	0,091	2,096	1,069-4,111	***0,031***
Boyun bölgesinin RT alanında bulunması yok/var)	0,533	0,209-1,356	0,186			

Başlangıç modeli: Overall score χ^2=13,145, sd=6, p=0,041; n=108. **Nihai model:** Overall score χ^2=6,952, sd=2, p=0,031; n=109. **Kısaltmalar:** aHR, düzeltilmiş hazard oranı; GA, güven aralığı; HL, Hodgkin lenfoma; IFRT, *involved-field* radyoterapi; IMRT, *intensity-modulated* radyoterapi; ISRT, *involved-site* radyoterapi; RT, radyoterapi; VMAT, *volumetric modulated arc therapy*. **Referans kategoriler:** cinsiyet için erkek; RT alan yaklaşımı için ISRT, RT uygulama tekniği için 2D RT, boyun bölgesinin RT alanında bulunması için var.

Tiroid nodülü gelişim zamanını değerlendiren Cox regresyon analizi Tablo 4.32'de verildi. Nihai modelde IMRT/VMAT veya 3D-CRT uygulanması, 2D RT'ye kıyasla tiroid nodülü gelişim hızında yaklaşık 2,1 kat artış ile ilişkiliydi (p=0,031).

Tablo 4.33. Levotiroksin gereksinimi gelişim zamanını öngörmek için yapılan Cox regresyon analizi

Değişken	Başlangıç Modeli			Nihai Model		
	aHR	%95 Güven Aralığı	p	aHR	%95 Güven Aralığı	p
Cinsiyet (kız/erkek)	0,694	0,346-1,391	0,303			
HL tanı yaşı, yıl	0,875	0,805-0,952	0,002	0,883	0,815-0,956	***0,002***
Tanı dönemi (genel)			0,986			
2005-2014 / 1999-2004	1,046	0,455–2,405	0,916			
2015-2024 / 1999-2004	1,114	0,317–3,923	0,866			
CED, mg/m²	0,981	0,895–1,076	0,683			
Ailede tiroid hastalığı öyküsü (var/yok)	2,289	1,071-4,892	0,033	2,409	1,178-4,926	***0,016***
RT uygulama tekniği (genel)			0,028			***0,003***
IMRT-VMAT / 3D-CRT	0,545	0,180–1,654	0,284	0,566	0,201–1,592	0,280
2D RT/ 3D-CRT	0,300	0,115–0,782	0,014	0,323	0,168–0,620	***0,001***
Relaps/progresif hastalık (var/yok)	4,854	1,233-19,231	0,024	3,549	1,349-9,338	***0,010***

Başlangıç modeli: Overall score χ^2=28,902, sd=9, p=0,001; n=116. **Nihai model:** Overall score χ^2=27,563, sd=5, p<0,001; n=122. **Kısaltmalar:** aHR, düzeltilmiş hazard oranı; CED, *cyclophosphamide equivalent dose;* GA, güven aralığı; HL, Hodgkin lenfoma; IMRT, *intensity-modulated* radyoterapi; RT, radyoterapi; VMAT, *volumetric modulated arc therapy*. **Referans kategoriler:** cinsiyet için erkek; tanı dönemi için 1999-2004; ailede tiroid hastalığı öyküsü için yok, relaps/progresyon için relaps/progresif hastalık yok, RT uygulama tekniği için 3D-CRT.

Na-LT4 tedavisi başlanma zamanını değerlendiren Cox regresyon analizi Tablo 4.33'te verildi. Nihai modelde HL tanı yaşındaki her bir yıllık artış, Na-LT4 tedavisi başlanma hızında %11,7 azalma ile bağımsız olarak ilişkiliydi (p=0,002). Ailede tiroid hastalığı öyküsü bulunan hastalarda Na-LT4 tedavisi başlanma hızı, aile öyküsü olmayanlara göre yaklaşık 2,4 kat daha yüksekti (p=0,016). Relaps/progresif hastalık gelişen hastalarda Na-LT4 tedavisi başlanma hızı, relaps/progresyon gelişmeyenlere göre yaklaşık 3,5 kat daha yüksekti (p=0,009). RT uygulama tekniğinin genel etkisi de anlamlıydı (p=0,003).

5. TARTIŞMA

5.1. Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Bu çalışmaya dahil edilen HL tanısıyla izlenen hastalar sık olarak erkekti; erkek/kız oranı 2,4/1 idi. Ortalama tanı yaşı 10,23±4,12 yıl idi. Çocukluk çağı HL'de erkek cinsiyet baskınlığı bilinmekte ve erkek/kız oranının yaklaşık 2–3:1 olduğu bildirilmektedir (76, 77). HL, 5 yaşından küçük çocuklarda nadir görülürken, insidansın adölesan döneme doğru arttığı bilinmektedir. Kourti ve ark.'nın 93 pediatrik KHL hastasını içeren serisinde ortanca tanı yaşı 11,8 yıl bildirilmiştir (76, 78). Çalışmamızda beş yaş altındaki hastaların az sayıda olması ile cinsiyet dağılımı ve tanı yaşı, pediatrik HL için bildirilen epidemiyolojik özelliklerle uyumluydu.

Histopatolojik alt tipler değerlendirildiğinde, çalışmamızda en sık NS HL (%49,1), ikinci sıklıkta ise MS HL (%41,1) alt tip saptandı. Çocukluk çağı HL'de NS HL en sık görülen histopatolojik alt tip olup, bunu MS HL izlemektedir (29). Punnett ve ark. çocukluk çağı HL'de NS HL alt tipin %40-45, MS HL alt tipin ise %30-45 oranında görüldüğünü bildirmiştir (76). Benzer şekilde Kourti ve ark.'nın 93 pediatrik KHL hastasını içeren serisinde NS HL ve MS HL alt tipler sırasıyla %50,5 ve %39,8 oranında saptanmıştır (78). Çalışmamızdaki histopatolojik dağılım bu verilerle uyumluydu.

Başvuruda en sık yakınma boyunda şişlikti (%64,0); B semptomları ve öksürük daha az sıklıkta başlıca başvuru yakınması olarak kaydedildi. Pediatrik HL'de ağrısız LAP en sık başlangıç bulgusu olup hastaların yaklaşık %80'inde görülmekte ve LAP en sık servikal, supraklaviküler ve aksiller bölgelerde ortaya çıkmaktadır (1). Güncel literatürde de HL tanısı sırasında hastaların çoğunun supradiyafragmatik LAP ile başvurduğu bildirilmektedir (1, 18). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak supradiyafragmatik bölgede LAP hastaların büyük kısmında mevcuttu.

Hastalık evresi açısından hastaların %49,4'ü evre III–IV hastalığa sahipken, B semptomları %32,6 oranında mevcuttu. Punnett ve ark. çocukluk çağı HL'de evre III–IV hastalığı %30–35, B semptomlarını yaklaşık %25 oranında bildirirken (76); Kourti ve ark.'nın serisinde bu oranlar sırasıyla %37,6 ve %16,1 idi (78). Buna göre

çalışmamızda ileri evre hastalık ve B semptomlarının literatürde bildirilen bazı pediatrik serilere göre daha yüksek oranda bulunduğu görüldü. Bu farklılığın, merkezimizin üçüncü basamak referans merkezi olması ve çalışma grubunun seçilmiş özellikleriyle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda izlem süresince hastaların %9,7'sinde relaps, %3,4'ünde progresif hastalık gelişti. Son klinik değerlendirmede 162 hasta (%92,6) hastalıksız olarak yaşamaktaydı ve çalışma grubunda yalnız bir hasta (%0,6) eksitus olmuştu. Pediatrik HL, günümüzde tedavi başarısının yüksek olduğu malignitelerden biri olup çocuk, adölesan ve genç erişkinlerde sağ kalım oranının %90'ın üzerinde olduğu bildirilmektedir (20). Ek olarak relaps veya refrakter pediatrik HL'de kurtarma tedavileri sonrasında 5 yıllık genel sağ kalım %80'in üzerindedir (27). Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunun uzun dönem izlemde hayatta ve hastalıksız olması, pediatrik HL'de bildirilen yüksek tedavi başarısıyla uyumluydu.

Çalışmamızda ilk basamak KT'de en sık dönüşümlü ABVD-COPP tedavisi ve ABVD kullanılmıştı. Pediatrik HL tedavisi zaman içerisinde hastalık risk grubu ve tedavi yanıtına göre düzenlenen farklı çoklu ajan KT rejimlerinin kullanıldığı risk ve yanıta dayalı yaklaşımlara evrilmiştir. Punnett ve ark.'nın pediatrik HL tedavisinin tarihsel gelişimini değerlendirdiği derlemede de COPP/ABV(D), VAMP ve OEPA/OPPA gibi farklı kombinasyonların, çoğunlukla sınırlı alan RT ile, farklı dönem ve risk gruplarında kullanıldığı gösterilmiştir (76). HL tedavisinde RT yaklaşımı zaman içerisinde geniş alanlı RT uygulamalarından daha sınırlı IFRT ve sonrasında ISRT uygulamalarına, RT teknikleri ise 2D RT uygulamalardan 3D-CRT ve yoğunluk ayarlı tekniklere doğru gelişmiştir (34, 74). Çalışmamızda KT protokollerinin çeşitliliği, farklı RT alan yaklaşımlarının ve tekniklerinin birlikte bulunması, yaklaşık 25 yıllık çalışma döneminde HL tedavisindeki bu tarihsel değişimi yansıtmaktadır.

5.2. Tiroid Etkileniminin Genel Özellikleri ve Zamanlaması

Çalışmamızda ortanca 10,35 yıllık izlem süresinde (ÇAA: 8,70; 1,01–24,77 yıl) hastaların yarısından fazlasında tiroid fonksiyon ve yapısal bozuklukları birlikte görülse de ilk saptanan tiroid bozukluğu çoğunlukla tiroid fonksiyon bozukluğuydu.

İlk tiroid laboratuvar bozukluğu tedaviden ortanca 2,22 yıl sonra (ÇAA: 3,07; 0,17–14,15 yıl) saptandı. İlk tiroid USG patolojisi ise daha geç dönemde, ortanca 5,40 yılda (ÇAA: 6,56; 0,18–23,72 yıl) saptandı. Bu bulgular, HL tedavisinden sonra tiroid fonksiyon bozukluklarının erken dönemde ortaya çıkabileceğini, yapısal tiroid bozukluklarının ise daha uzun izlem sürecinde saptanabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle tiroid fonksiyonlarının tedavi sonrasında erken dönemden itibaren düzenli olarak değerlendirilmesi ve yapısal tiroid bozuklukları açısından uzun dönem izlemin sürdürülmesi uygun görünmektedir.

RT'den sonra tiroid dokusunda gelişen hasar uzun dönemde tiroidin yapısal değişikliklerine neden olabilir. Massimino ve ark., çocukluk çağında tiroid bölgesini içeren RT alanlarda tiroid fonksiyon ve yapısal bozukluklarının birlikte bulunabildiğini göstermiştir (79). Benzer şekilde Healy ve ark., boyun RT'si alan çocukluk çağı HL sağ kalanlarında izlem sırasında yeni fokal USG bulgularının ortaya çıkabildiğini ve bu bulguların TSH yüksekliğinin daha uzun süre devam etmesiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir (13). TSH, tiroid follikül hücrelerinin proliferasyonunu arttırır. TSH yüksekliği, guatr ve tiroidin nodüler değişikliklerine neden olabilir (80). Bu veriler, çalışmamızda izlem süresince tiroid fonksiyon ve yapısal bozukluğunun birlikte görülme oranının artmasıyla uyumludur.

Çocukluk çağında boyna RT uygulanan HL sağ kalanlarını prospektif değerlendiren Shafford ve ark., TSH yüksekliğinin RT'den 94 ay sonra ortaya çıkabildiğini, tiroid USG'de yeni fokal anormalliklerinin RT maruziyetinden 18 yıldan daha uzun süre sonra dahi gelişebildiğini bildirmiştir. Fokal tiroid USG lezyonları TSH yüksekliğinin daha uzun süre devam etmesi ve daha uzun izlem süresiyle ilişkili bulunmuştur (81). Parankimal hücre hasarı, vasküler hasar, iskemi ve zaman içerisinde gelişen fibrotik değişiklikler RT'ye bağlı tiroid hasarına neden olur (82). Çalışmada tiroid fonksiyon bozukluğunun yapısal değişikliklerden daha erken saptanması, parankimal etkilenmenin daha erken dönemde görülmesi ancak vasküler ve fibrotik değişikliklerin uzun dönemde ortaya çıkması ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte tiroid fonksiyon ve yapısal bozukluklarının geniş zaman aralığında gözlenmesi, tedaviden sonra tiroid bozukluklarının yalnız erken veya yalnız geç dönemle sınırlı olmadığını gösterir. Çocukluk çağı kanser tedavisine bağlı tiroid bozukluklarının yıllar, hatta on

yıllar sonra ortaya çıkabildiği ve riskli sağ kalanlarda uzun süreli izlemin gerekli olduğu daha önce de vurgulanmıştır (83).

Herhangi bir tiroid hastalığının gelişim zamanı değerlendirildiğinde, tek değişkenli analizlerde tanı dönemi, CED düzeyi, boyun bölgesine uygulanan RT'nin genişliği ve uygulama tekniğine göre anlamlı farklılık saptandı. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise tiroid bozukluğu gelişim zamanı tanı dönemi ve boynun RT alanında bulunması ile bağımsız olarak ilişkiliydi. Tek değişkenli zaman analizinde CED düzeyine göre farklılık saptansa da bu fark çok değişkenli analizde anlamlı değildi. Bu çalışma grubunda olguların %96,6'sının RT almış olması ve RT uygulanan hastaların %84,6'sında boyun bölgesinin RT alanında bulunması, RT ile ilişkili değişkenlerin tiroid bozukluklarıyla güçlü ilişkiler göstermesi nedeniyle alkilleyici ajan maruziyetinin olası bağımsız etkisinin istatistiksel olarak belirlenmesini güçleştirmiş olabilir. Boyun bölgesinin RT alanında bulunması, tiroid bozukluğu gelişim hızında yaklaşık 1,9 kat artışla ilişkiliydi. Literatürde RT dozu ve ışınlanan tiroid hacminin artmasının tiroid bozukluğu riskini artırdığı gösterilmiştir (11, 74). Pediatrik HL sağ kalanlarında tiroid fonksiyon ve yapısal bozukluklarını birlikte ele alan ve ortaya çıkış süresini etkileyen faktörleri değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışma verileri değerlendirildiğinde, tiroid dokusunun RT alanında bulunmasının hem tiroid bozukluğu gelişme olasılığını artırdığı hem de bozukluğun daha erken ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir.

Tanı dönemi tiroid bozukluklarının saptanma zamanı ile bağımsız olarak ilişkiliydi; 2015–2024 döneminde tanı alan hastalarda tiroid bozukluğu saptanma hızı 1999–2004 dönemine göre yaklaşık 2,3 kat daha yüksekti. Daha eski dönemde tedavi edilen hastalarda daha uzun izlem süresi, uzun dönemde ortaya çıkan tiroid bozukluklarının saptanmasına daha fazla olanak sağlarken; yakın dönemde tedavi edilen hastalarda tiroid bozukluklarının daha erken saptanması, zaman içerisinde tiroid değerlendirmelerinin daha erken ve düzenli yapılması, USG kullanımının yaygınlaşması ve sağ kalanların geç etkiler açısından daha yakın izlenmesiyle ilişkili olabilir. Nitekim çalışmamızda ilk tiroid USG değerlendirmesine kadar geçen süre 2015–2024 döneminde tanı alan hastalarda ortanca 0,53 yıl iken, 1999–2004 ve 2005–2014 dönemlerinde sırasıyla 1,10 ve 1,70 yıl olup son dönemde anlamlı olarak daha

kısaydı ($p<0,001$). Bu bulgu, tanı dönemleri arasında tiroid bozukluklarının saptanma zamanında gözlenen farklılıkta sürveyans uygulamalarındaki dönemsel değişikliklerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Tiroid fonksiyon bozukluğunun ilk saptandığı zaman değerlendirildiğinde, tek değişkenli analizlerde tanı dönemi, CED düzeyi ve tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması anlamlı olsa da çok değişkenli Cox regresyon analizinde toplam RT dozu ve tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması bağımsız olarak ilişkili bulundu. Toplam RT dozunun 1 Gy artışı, tiroid fonksiyon bozukluğunun gelişim hızının 1,034 kat artmasıyla ilişkiliydi. Tiroid bezinin tamamı RT alanında bulunanlarda tiroid fonksiyon bozukluğu gelişim hızı yaklaşık 2,1 kat daha yüksekti. Bölling ve ark.'nın çocuk ve adölesan dönemde RT'ye bağlı yan etkileri prospektif olarak değerlendirdiği çok merkezli *Registry for the Evaluation of Side Effects After Radiotherapy in Childhood and Adolescence* (RiSK) çalışmasında, tiroid bölgesine 15–25 Gy ve >25 Gy RT uygulanması TFT'de bozukluk saptanma hızında artışla ilişkili bulunmuştur (84). Bu bulgular, tiroid fonksiyon bozukluğunun yalnızca RT uygulanıp uygulanmaması ile değil, tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması ve tiroid dokusunun maruz kaldığı radyasyon dozu ile de ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

5.3. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları ve İlişkili Faktörler

5.3.1. Subklinik Hipotiroidi

Çalışmamızda en sık gözlenen ilk tiroid fonksiyon bozukluğu subklinik hipotiroidi olup, çalışma grubunun %61,1'inde görüldü. Çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında, özellikle tiroid bezine RT uygulanan hastalarda, subklinik hipotiroidinin sık görülen tiroid fonksiyon bozukluklarından olduğu bildirilmektedir. Pediatrik HL'ye özgü Mittal ve ark. çalışmasında 154 sağ kalanın %50,6'sında subklinik hipotiroidi saptanmıştır (73). Demirkaya ve ark.'nın 55 pediatrik HL sağ kalanını değerlendirdiği çalışmada TFT bozukluğu saptanan 14 hastanın 11'inde (%78,6) subklinik hipotiroidi bildirilmiştir (85). Jin ve ark.'nın farklı çocukluk çağı kanserlerini içeren 257 sağ kalandan oluşan kohortunun %25,3'inde subklinik hipotiroidi saptanmıştır (62). Çalışmamızdaki %61,1'lik oran bu çalışmalardan yüksek

olmakla birlikte, çalışma grubumuz tüm HL sağ kalanlarını değil, tedaviden sonra tiroid laboratuvar ve/veya USG anormalliği olan hastaları içerdiği için bu oranları doğrudan karşılaştırmak uygun olmayacaktır.

İzlem süresince subklinik hipotiroidi olarak takip edilen hastalarda tedavi sonrasında subklinik hipotiroidi gelişimine kadar geçen ortanca süre 3,83 yıl (ÇAA: 3,81) idi. Subklinik hipotiroidinin ortaya çıkış zamanını doğrudan değerlendiren pediatrik HL çalışmalarının sınırlı olması nedeniyle bu süreyi literatürle birebir karşılaştırmak güçtür. Bununla birlikte pediatrik HL sağ kalanlarında RT sonrası tiroid disfonksiyonunun çoğunlukla ilk 3–5 yıl içerisinde ortaya çıktığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (86, 87). Değerlendirilen demografik ve tedaviye ilişkin değişkenlerin hiçbirine göre gelişim zamanı açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Anlamlı ilişki saptanmaması, gruplardaki sınırlı hasta sayısı göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır.

Çalışmamızda izlemde TFT ölçümü olan 94 hastanın 32'sinde (%34,0) TFT normale dönerken, 22'sinde (%23,4) subklinik hipotiroidi devam etmiş ve 40'ında (%42,6) izlemde primer hipotiroidi gelişmiştir. İzlem sonunda tüm çalışma grubunda 32 hastada (%18,3) geçici subklinik hipotiroidi, 22 hastada (%12,6) ise subklinik hipotiroidi saptanmıştır. Lee ve ark.'nın 423 çocukluk çağı kanser sağ kalanını değerlendirdiği çalışmada 104 hastada subklinik hipotiroidi saptanmış; izlem verisi bulunan 92 hastanın %67,4'ünde geçici subklinik hipotiroidi saptanmış, HL alt grubunda normalleşme yalnızca 2/6 hastada (%33,3) görülmüş, 4/6 hastada (%66,7) subklinik hipotiroidi devam etmiştir (88). Bu oran, çalışmamızdaki hastaların %34,0'ünde gözlenen geçici subklinik hipotiroidi oranı ile benzerdir. Buna karşılık Metzger ve ark.'nın pediatrik HL kohortunda geçici subklinik hipotiroidi olguların %2'sinde bildirilmiştir (89). Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar; subklinik hipotiroidinin tanımı, değerlendirilme biçimi ve sıklığı, hasta seçimi, tedavi dönemi, RT maruziyeti, izlem süresindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Subklinik hipotiroidinin bazı hastalarda geçici olması, radyasyona bağlı tiroid parankim hasarının farklı olması ve korunmuş tiroid dokusunun yeterli hormon sentezini sürdürmesiyle ilişkili olabilir. Buna karşılık bazı hastalarda zamanla fonksiyonel tiroid rezervinin azalması ve kalıcı değişikliklerin oluşması subklinik hipotiroidinin primer

hipotiroidiye ilerlemesine neden olabilir (82). Bu bulgular, tedaviden sonra subklinik hipotiroidi saptanan hastaların seyrinin heterojen olduğunu; özellikle RT maruziyeti gibi altta yatan risk faktörleri bulunan hastalarda uzun süreli TSH yüksekliğinin önlenmesi amacıyla tedavi gereksiniminin değerlendirilmesi ve tiroid fonksiyonlarının uzun dönem izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ilk laboratuvar bozukluğu olarak subklinik hipotiroidi gelişimi RT maruziyeti ile ilişkiliydi. İlk tiroid laboratuvar değerlendirmesinde subklinik hipotiroidi saptananlara daha sık RT uygulanmış ve tiroid bezinin tamamına RT almıştı. İzlem sonunda subklinik hipotiroidisi devam eden hastalar ayrıca değerlendirildiğinde ise RT uygulama tekniği ve tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması ile anlamlı ilişki saptandı. CED subklinik hipotiroidi grubunda daha yüksek olsa da [810,81 mg/m² (0–3058,28) ve 0 mg/m² (0–2916,42)], gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,652). Subklinik hipotiroidi grubunda tiroidin RT alanındaki konumu değerlendirilebilen hastaların tamamında tiroid bezinin tamamı RT alanında bulunurken, normal grupta bu oran %62,5 idi. RT uygulama tekniği değerlendirilebilen 20 hastanın 14'ü 2D RT, 6'sı 3D-CRT ile tedavi edilmişti; IMRT/VMAT uygulanan hiçbir hastada izlem sonunda subklinik hipotiroidi saptanmadı. Pediatrik HL sağ kalanlarında 2D RT, 3D-CRT ve IMRT/VMAT tekniklerini subklinik hipotiroidi gelişimi açısından karşılaştıran veriler sınırlıdır. RT tekniğinin tiroid üzerindeki etkisinin yalnızca kullanılan teknikten değil, tiroid bezinin RT alanındaki konumu ve doz-hacim dağılımından da etkilenebileceği düşünülmektedir (59). Buna karşılık tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması, ışınlanan tiroid dokusu hacminin subklinik hipotiroidinin izlemde devam etmesi açısından önem taşıyabileceğini düşündürmektedir. RT ile ilişkili değişkenler açısından subklinik hipotiroidisi devam eden hastalar ile primer hipotiroidi gelişen hastalar arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Lee ve ark.'nın çalışmasında RT alan hastalarda subklinik hipotiroidinin izlemde de daha sık devam ettiği görülmüş; izlemde subklinik hipotiroidinin devam ettiği grupta baş-boyun bölgesine uygulanan RT dozu daha yüksek bulunmuş ve çok değişkenli analizde lenfoma tanısı ile ≥18 Gy baş-boyun RT dozu subklinik hipotiroidinin bağımsız risk faktörleri saptanmıştır. Buna karşılık yaş, cinsiyet, KİT ve alkilleyici ajan kullanımı bağımsız risk faktörü olarak gösterilmemiştir (88). Bu bulgu, çalışmamızda CED açısından anlamlı fark

saptanmamasıyla uyumludur. Jin ve ark. da hipotalamo-hipofiz-tiroid aksına doğrudan veya yakın RT maruziyetini subklinik hipotiroidi ile ilişkili bulmuştur (62). Subklinik hipotiroidi grubunda Dort normal gruba göre daha yüksek olmakla birlikte [20,65 Gy (20,21–22,34) ve 7,80 Gy (0–22,43)], fark istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadı (p=0,065). Milano ve ark.'nın PENTEC kapsamında gerçekleştirdiği derlemede, Dort 10, 20 ve 30 Gy olduğunda öngörülen subklinik hipotiroidi oranları sırasıyla %12, %25 ve %44 olarak hesaplanmış ve RT dozu ile subklinik hipotiroidi riski arasında belirgin bir doz-yanıt ilişkisi gösterilmiştir (90). Çalışmamızda istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte subklinik hipotiroidi grubunda daha yüksek Dort değerlerinin gözlenmesi, literatürde bildirilen doz-yanıt ilişkisi ile aynı yöndedir.

5.3.2. Primer Hipotiroidi

Çalışmamızda izlem süresince 82 hastada (%46,9) primer hipotiroidi saptandı. Ancak çalışma grubumuz tüm HL sağ kalanlarını değil, tedaviden sonra tiroid fonksiyon ve/veya USG anormalliği bulunan hastaları içerdiğinden bu oran genel HL sağ kalanlarındaki primer hipotiroidi prevalansını yansıtmamaktadır. Metzger ve ark.'nın 461 pediatrik HL hastasını içeren çalışmasında, hastaların %43'ünde primer hipotiroidi bildirilmiştir (89). Daha geniş CCSS kohortunda Inskip ve ark., çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında 30 yıllık kümülatif hipotiroidi oranının en yüksek HL sağ kalanlarında olduğunu ve %32,3'e ulaştığını bildirmiştir (11). Çalışmalar arasında hasta seçimi, hipotiroidi tanımı, tedavi dönemi ve izlem süresi farklı olmakla birlikte, bu veriler hipotiroidinin çocukluk çağı HL tedavisi sonrasında sık görülen ve uzun dönem izlemin temel tiroid bozukluklarından biri olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda primer hipotiroidi saptanan hastalarda RT uygulanma oranı TFT bozukluğu saptanmayanlara göre daha yüksekti (%97,6'ya karşı %81,3; p=0,030). CED de primer hipotiroidi grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,045). Buna karşılık tanı yaşı, RT sırasındaki yaş, cinsiyet, RT alan yaklaşımı, RT uygulama tekniği, toplam RT dozu ve boyun-SCF RT dozu açısından tek değişkenli analizlerde anlamlı fark saptanmadı. Literatürde yaşın RT'ye bağlı hipotiroidi üzerindeki etkisine ilişkin veriler tartışmalıdır. Çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında daha genç yaşta RT maruziyetinin hipotiroidi riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bildirilmesine karşın, PENTEC analizinde >15 yaş artmış hipotiroidi riski ile ilişkili bulunmuştur (11, 90).

Bu farklılıklar, yaşın etkisinin tek başına değerlendirilmesinin güç olduğunu ve RT dozu ile doz-hacim özellikleri gibi diğer tedaviye ilişkin faktörlerle birlikte ele alınması gerektiğini düşündürmektedir. Boyun-SCF RT dozu tek değişkenli karşılaştırmada anlamlı farklılık göstermemekle birlikte, diğer değişkenlerin etkisi dikkate alındığında çok değişkenli modelde primer hipotiroidi ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Boyun-SCF RT dozundaki her 1 Gy artış, primer hipotiroidi gelişme olasılığının 1,084 kat artırıyordu. Boyun ve tiroid bölgesine RT uygulanması ile hipotiroidi arasındaki ilişki pek çok çalışmada gösterilmiştir. Pediatrik HL'ye özgü bir çalışmada Metzger ve ark., RT alan hastalarda hipotiroidi riskinin arttığını ve tiroid bölgesine ulaşan RT dozunun önemli bir belirleyici olduğunu bildirmiştir (89). Benzer şekilde çocukluk çağında HL tedavisi sonrasında tiroid bozukluklarını değerlendiren başka bir çalışmada tiroid bezinin RT bölgesinde olmasının hipotiroidi riskini yaklaşık 10 kat artırdığı bulunmuş ve RT dozu riskin başlıca belirleyicisi olarak saptanmıştır; RT dozundaki her 1 Gy artış için riskin yaklaşık %2 arttığı bildirilmiştir (87). Dolayısıyla çalışmamızda boyun-SCF RT dozunun hipotiroidinin bağımsız belirleyicisi olması, pediatrik HL literatüründeki bölgesel RT maruziyeti ve doz-yanıt bulgularıyla uyumludur. Bu ilişki, daha kapsamlı doz-yanıt çalışmalarıyla da desteklenmektedir. Milano ve ark.'nın PENTEC kapsamında gerçekleştirdiği sistematik değerlendirmede çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında tiroid bezinin aldığı RT dozu arttıkça primer hipotiroidi riskinin yükseldiği ve belirgin bir güvenli eşik doz gösterilemediği bildirilmiştir. Ortalama tiroid dozları 10, 20 ve 30 Gy olduğunda öngörülen kompanse olmayan hipotiroidi oranları sırasıyla %4, %7 ve %13 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca kadın cinsiyet ve RT sırasında daha ileri yaş artmış riskle ilişkili bulunmuştur (90). Chemaitilly ve Cohen'in çocukluk çağı kanser sağ kalanlarındaki endokrin geç etkileri değerlendirdiği derlemede de pediatrik HL sağ kalanlarının primer hipotiroidi açısından yüksek riskli gruplardan biri olduğu; tiroidin ≥45 Gy radyasyona maruz kaldığı hastalarda hipotiroidi sıklığının 20 yıllık izlemde %50'ye kadar ulaşabildiği bildirilmiştir (91). Sklar ve ark.'nın 1791 çocukluk ve adölesan dönem HL sağ kalanını içeren CCSS analizinde de artan RT dozu, kadın cinsiyet ve daha ileri tanı yaşı hipotiroidi açısından bağımsız risk faktörleri arasında yer almıştır (71). Çalışmamızda cinsiyet ve RT sırasındaki yaş ile primer hipotiroidi arasında anlamlı ilişki saptanmaması PENTEC ve CCSS sonuçlarından farklıdır. Bu

farklılık, çalışma grubumuzun yalnız tiroid anormalliği bulunan HL hastalarından oluşması, cinsiyet dağılımı, maruz kalınan doz aralığı ve örneklem büyüklüğündeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Çalışma grubunda RT maruziyetinin oldukça yüksek olması ve primer hipotiroidi gelişimi ile boyun-SCF RT dozunun çok değişkenli analizde bağımsız ilişkili bulunması, RT ilişkili faktörlerin önemini desteklemektedir. Bununla birlikte, çalışma grubunda RT kullanım oranının yüksek olması cinsiyet ve yaş gibi diğer olası belirleyicilerin etkisinin değerlendirilmesini güçleştirmiş olabilir.

Uygulanan RT dozunun yanı sıra tiroid içerisindeki doz-hacim dağılımı da önem taşımaktadır. Güncel veriler, tiroidin paralel fonksiyon gösteren bir organ gibi davranabileceğini, bu nedenle belirli bir dozun altında korunabilen mutlak tiroid hacminin de fonksiyonel rezerv açısından önemli olabileceğini düşündürmektedir. Cella ve ark., HL hastalarında 3D-CRT sonrası tiroid V30 değerinin hipotiroidi gelişiminin bağımsız belirleyicisi olduğunu; V30 ≤%62,5 olan hastalarda hipotiroidi oranı %11,5 iken, V30>%62,5 olanlarda %70,8'e yükseldiğini bildirmiştir (60). Pinnix ve ark., HL hastalarında IMRT ve 3D-CRT sonrasında hipotiroidi gelişimini incelemiş ve tiroidin V25 ve korunabilen tiroid hacminin hipotiroidi riskinin güçlü belirleyicileri olduğunu göstermiştir. Hipotiroidi IMRT grubunda %66, 3D-CRT grubunda %40 oranında gözlenmiş; ancak çalışma, tek başına RT tekniğinden ziyade tiroidin maruz kaldığı doz-hacim dağılımının önemini ortaya koymuştur (59). Bu bulgular, tiroidin aldığı toplam dozun yanı sıra belirli doz düzeylerinden korunan tiroid dokusu miktarının da hipotiroidi gelişimi açısından önemli olduğunu ve fonksiyonel tiroid rezervinin korunması için mümkün olduğunca doz-hacim sınırlaması yapılması gerektiğini göstermektedir. PENTEC verilerinde de tiroid için güvenli bir eşik doz gösterilememiş, ortalama tiroid dozu arttıkça hipotiroidi riskinin kademeli olarak yükseldiği bildirilmiştir. Bu nedenle çocukluk çağı HL'de RT planlaması sırasında tiroidin risk altındaki organ olarak konturlanması ve hedef kapsanmasının izin verdiği ölçüde ALARA prensibi doğrultusunda tiroid dozunun ve yüksek doz alan tiroid hacminin azaltılması önem taşımaktadır (90).

Çalışmamızda CED'in primer hipotiroidi grubunda daha yüksek olması dikkat çekiciydi; ancak bu ilişki çok değişkenli analizde bağımsızlığını korumadı. ROC analizinde CED için AUC 0,656 (%95 GA 0,521–0,791; p=0,049) olup, ≥877,08

mg/m² eşik değerinde duyarlılık %68,4 ve özgüllük %62,5 olarak bulundu. KT'nin hipotiroidi gelişimindeki rolü literatürde RT kadar tutarlı değildir. Bhatia ve ark.'nın pediatrik ve genç erişkin HL kohortunda KT hipotiroidi açısından anlamlı bir risk faktörü olarak gösterilmemiştir (87). Mittal ve ark.'nın pediatrik HL kohortunda kümülatif KT dozunun geç toksisiteleri öngörmediği bildirilmiştir (73). Buna karşılık Inskip ve ark.'nın geniş CCSS kohortunda siklofosfamid başta olmak üzere bazı KT ajanları ile hipotiroidi arasında ilişkiler bildirilmiştir (11). Çalışmamızda CED'in tek değişkenli karşılaştırmada daha yüksek bulunması ve ROC analizinde anlamlı ayırt edicilik göstermesine karşın, çok değişkenli analizde bağımsızlığını korumaması; daha yüksek CED düzeylerinin daha yoğun tedavi gerektiren hastalık özellikleri ve diğer tedavi maruziyetleriyle birlikte bulunmasının yanı sıra, çalışma grubunda RT maruziyetinin oldukça yaygın olması ve RT'ye ilişkin doz değişkenlerinin primer hipotiroidi ile güçlü ilişkiler göstermesiyle de ilişkili olabilir.

İmmün kontrol noktası inhibitörleri, özellikle PD-1 inhibitörleri, tiroid disfonksiyonu ile ilişkili tedaviler arasında yer almaktadır. Nivolumab ile hipotiroidi, hipertiroidi ve otoimmün tiroidit gelişebildiği bildirilmiştir (63). Çalışmamızda nivolumab kullanımı ile değerlendirilen tiroid bozuklukları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bununla birlikte nivolumab alan hasta sayısının sınırlı olması (n=8), bu ilişkinin değerlendirilmesini sınırlamaktadır.

Çalışmada primer hipotiroidi ortanca 2,36 yılda (ÇAA 2,99; 0,11–17,73 yıl) saptanmıştır. Bu zamanlama pediatrik HL literatürüyle uyumludur. Metzger ve ark.'nın çalışmasında hipotiroidi ortanca 2,9 yılda ortaya çıkmıştır (89). Çocukluk çağında HL tedavisinden sonra tiroid anormalliklerini değerlendiren başka bir kohortta ise tiroid bölgesine RT alan hastalarda 11 yılda hipotiroidi riski %60'a ulaşmış; *mantle field* RT uygulanan hastalarda hipotiroidi kombine tedavi alanlara göre daha erken gelişmiştir. Ortanca süre sırasıyla 2,5 ve 6 yıl olarak bildirilmiştir (87). Pinnix ve ark. RT ilişkili hipotiroidinin çoğunlukla ilk birkaç yılda ortaya çıktığını, ancak 10 yıldan daha uzun süre sonra da gelişebildiğini vurgulamıştır (59). Inskip ve ark.'nın 12.015 çocukluk çağı kanser sağ kalanını içeren CCSS analizinde 1193 hipotiroidi olgusu saptanmış ve olguların yaklaşık %65'i kanser tanısından 5 yıl veya daha sonra ortaya çıkmıştır (11). Tedaviden sonraki ilk yıllarda primer hipotiroidi görülmesi erken

dönemde RT'ye bağlı tiroid hasarının tiroid rezervini azaltması ile ilişkili olabilir. Buna karşılık zaman içinde RT'ye bağlı vasküler hasar, iskemi ve fibrotik değişiklikler gelişebileceğinden daha geç dönemde tiroid rezervi giderek azalabilir ve hipotiroidinin ortaya çıkmasına neden olabilir (82). Çalışmamızda primer hipotiroidinin ortanca 2,36 yılda görülmesine karşın 17,73 yıl sonra dahi saptanması, hipotiroidinin hem erken hem de uzun dönemde ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda Kaplan–Meier analizinde primer hipotiroidi gelişim zamanı RT uygulama tekniği, CED düzeyi ve tanı dönemine göre anlamlı farklılık gösterdi. RT tekniğine göre ortanca gelişim süreleri IMRT/VMAT, 2D ve 3D-CRT için sırasıyla 4,05, 4,48 ve 1,67 yıl; düşük ve yüksek CED gruplarında 3,33 ve 2,36 yıl; 1999–2004, 2005–2014 ve 2015–2024 tanı dönemlerinde ise sırasıyla 6,73, 2,89 ve 1,67 yıl idi. RT tekniğine göre hipotiroidi gelişim zamanını karşılaştıran HL verileri sınırlı olmakla birlikte, Pinnix ve ark.'nın çalışmasında IMRT uygulanan hastalarda hipotiroidiye kadar geçen ortanca süre 13 ay, 3D-CRT uygulananlarda ise 19,5 ay olarak bildirilmiş; 3 yıllık hipotiroidi gelişmeden izlenme oranları sırasıyla %40 ve %56,1 bulunmuştur (p=0,057). RT tekniğinin etkisinin tiroid doz-hacim dağılımıyla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır (59). Çalışmamızda 3D-CRT grubunda primer hipotiroidinin daha erken ortaya çıkması, Pinnix ve ark.'nın IMRT ile 3D-CRT arasındaki gözlemiyle aynı yönde değildi. Bu bulgular, primer hipotiroidi gelişimi açısından RT tekniğinin tek başına değerlendirilmesinin yeterli olmayabileceğini; tiroid bezinin aldığı doz ve ışınlanan tiroid hacminin de dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde de RT tekniği ve CED bağımsız etkilerini korumazken, tanı dönemi ve toplam RT dozu bağımsız olarak primer hipotiroidinin gelişim zamanı ile ilişkili kaldı. 2015–2024 döneminde tanı alanlarda gelişim hızı 1999–2004 dönemine göre yaklaşık 3,1 kat daha yüksek, toplam RT dozundaki her 1 Gy artış ise primer hipotiroidi gelişim hızının 1,026 kat daha yüksek olmasıyla ilişkiliydi. Toplam RT dozunun primer hipotiroidinin gelişim zamanı ile bağımsız olarak ilişkili bulunması, daha yüksek RT dozlarında hipotiroidinin daha erken ortaya çıkabildiğini bildiren önceki HL verileriyle uyumludur (87). Tanı dönemine ilişkin bu ilişki, 5.2'de tartışıldığı üzere tedavi dönemleri arasındaki sürveyans ve ulaşılabilir izlem süresi farklılıklarından bağımsız olarak yorumlanmamalıdır.

Çalışmamızda santral hipotiroidi ise 4 hastada (%2,3) saptandı. Pediatrik HL sağ kalanlarında santral hipotiroidiyi ayrı bir tiroid bozukluğu olarak değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Farklı çocukluk çağı kanserlerinden 257 uzun dönem sağ kalanın değerlendirildiği bir çalışmada santral hipotiroidi 16 hastada (%6,2) bildirilmiş; tiroid bozukluklarının beyin tümörü, HL ve nazofarenks kanseri tanılı hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Santral hipotiroidinin özellikle hipotalamo-hipofizer aksın doğrudan veya yakın RT maruziyetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (62). Bununla birlikte çalışmamızda santral hipotiroidi saptanan 4 hastanın hiçbirinde hipotalamo-hipofizer aks RT alanı içerisinde yer almamaktaydı. Olgu sayısının sınırlı olması nedeniyle bu sonlanıma özgü risk faktörü analizi yapılmamıştır.

5.3.3. Subklinik Hipertiroidi

Çalışmamızda subklinik hipertiroidi 6 hastada (%3,4) saptandı. Çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında subklinik hipertiroidiyi ayrı bir sonlanım olarak değerlendiren çalışmalar sınırlıdır; mevcut uzun dönem kohortların çoğunda subklinik ve aşikâr hipertiroidi ayrımı yapılmaksızın hipertiroidi birlikte değerlendirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızdaki subklinik hipertiroidi sıklığını literatürde bildirilen hipertiroidi oranlarıyla doğrudan karşılaştırmak güçtür. Sklar ve ark.'nın 1791 çocukluk ve adölesan dönem HL sağ kalanını içeren CCSS analizinde hipertiroidi %5 oranında bildirilmiş ve kardeş kontrol grubuna göre yaklaşık 8 kat daha sık görülmüştür (71). Daha geniş CCSS analizinde ise 30 yıllık kümülatif hipertiroidi oranı tüm çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında %2,1, HL sağ kalanlarında %6,6 olarak bildirilmiştir (17). Yakın tarihli pediatrik HL'ye özgü Garcés-Visier ve ark. çalışmasında da 60 hastanın yalnızca birinde subklinik hipertiroidi bildirilmiştir (92). Bu bulgu, subklinik hipertiroidinin pediatrik HL sonrasında nadir görülen ve literatürde ayrı bir sonlanım olarak sınırlı değerlendirilen bir fenotip olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda subklinik hipertiroidi gelişen hastalarda toplam RT dozu, normal TFT'ye sahip hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti [35,00 Gy (21,15–40,95) ve 19,90 Gy (19,80–20,00); p=0,010]. Buna karşılık tanı yaşı, RT sırasındaki yaş, cinsiyet, RT uygulanması, RT alan yaklaşımı, RT uygulama tekniği, CED, boyun-SCF RT dozu ve toplam izlem süresi açısından normal TFT grubu ile anlamlı fark saptanmadı. ROC analizinde toplam RT dozu subklinik hipertiroidiyi ayırt etmede

anlamlı bulundu; ≥29,9 Gy eşik değerinde duyarlılık %80,0 ve özgüllük %82,3 idi. Bununla birlikte bu eşik değerin yalnızca 6 subklinik hipertiroidi olgusuna dayandığı dikkate alınmalıdır. Bu bulgular, çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında hipertiroidi riskinin tiroide uygulanan RT ile ilişkili olduğunu gösteren önceki çalışmalarla uyumludur. Sklar ve ark.'nın HL'ye özgü CCSS analizinde tiroidin ≥35 Gy RT alması hipertiroidi için saptanan tek risk faktörü olmuştur (71). Daha geniş CCSS analizinde de tiroidin aldığı RT dozu ile hipertiroidi arasında 0–63 Gy aralığında doğrusal bir doz-yanıt ilişkisi gösterilmiş; buna karşılık hipofiz bezinin maruz kaldığı RT dozu ve KT maruziyeti ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (17). RT sonrası hipertiroidi gelişiminin mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. RT'ye bağlı tiroid hasarı sonucunda tiroid antijenlerinin açığa çıkmasının, immünolojik olarak yatkın bireylerde TSH reseptörüne karşı uyarıcı otoantikor gelişimini tetikleyerek Graves tipi hipertiroidiye yol açabileceği öne sürülmektedir (93). Ancak çalışmamızdaki subklinik hipertiroidi olgularının yalnızca birinde otoimmün tiroid hastalığı bulunması nedeniyle, saptanan RT dozu ilişkisinin yalnızca bu mekanizmayla açıklanması mümkün değildir.

Subklinik hipertiroidinin ortaya çıkışına kadar geçen ortanca süre 4,24 yıl (ÇAA 7,94; 0,04–14,15 yıl) idi. Subklinik hipertiroidinin gelişim zamanını özel olarak değerlendiren pediatrik HL verileri oldukça sınırlıdır. CCSS analizinde hipertiroidi tanısına kadar geçen ortanca süre 14,9 yıl olmakla birlikte, 179 olgunun 31'i kanser tanısından sonraki ilk 5 yıl içinde gelişmiş ve RT ile ilişkili riskin 25 yıldan uzun süre devam ettiği gösterilmiştir (17). Çalışmamızda daha kısa bir ortanca süre saptanması, subklinik hipertiroidinin laboratuvar değerlendirmeleriyle klinik hipertiroididen daha erken saptanabilmesiyle ilişkili olabilir. Bununla birlikte olgu sayısının azlığı nedeniyle gelişim zamanına ilişkin sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

Başlangıçta subklinik hipertiroidi saptanan 6 hastanın birinde izlem sırasında primer hipotiroidi gelişmesi, en azından bazı hastalarda tiroid fonksiyon fenotipinin zaman içerisinde değişebileceğini düşündürmektedir. Chemaitilly ve Cohen de çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında hipertiroidinin sıklıkla geçici olabildiğini ve bazı hastalarda daha sonra primer hipotiroidi gelişebildiğini bildirmiştir (91).

5.3.4. Levotiroksin Gereksinimi

TSH yüksekliğinin tiroid folliküler hücrelerinin proliferasyonunu artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle klinik uygulamada, tiroid bezini de içeren boyun bölgesine veya komşu bölgeye RT alan, tiroid fonksiyon bozukluğu ve DTK açısından yüksek risk taşıyan olgularda TSH düzeyi yüksekken sT4 düzeyi normal referans aralığında olsa da Na-LT4 tedavisi başlanabilir (45, 48). Metzger ve ark.'nın 461 pediatrik HL hastasını içeren çalışmasında hipotiroidi, TSH yüksekliği veya tiroid hormon replasmanı gereksinimi üzerinden tanımlanmış; dolayısıyla replasman gereksinimi biyokimyasal hipotiroidi ile birlikte değerlendirilmiştir (89). Pinnix ve ark. da HL sağ kalanlarında tiroid hormon replasmanı başlanmasının yalnızca laboratuvar bulgularına dayanmadığını, sT4 normal olsa dahi klinik değerlendirme ve semptomların tedavi kararını etkileyebildiğini vurgulamıştır (59). Literatürdeki bu yaklaşım doğrultusunda, çalışmamızda sT4 düzeyi normal olmakla birlikte klinik değerlendirme sonucunda Na-LT4 tedavisi başlanan hastalar da primer hipotiroidi grubunda değerlendirildi.

Na-LT4 tedavi bitiminden ortanca 2,62 yıl sonra başlandı (ÇAA 4,07; 0,12–20,53 yıl). Kaplan–Meier analizinde Na-LT4 gereksiniminin gelişim zamanı tanı dönemi, relaps/progresif hastalık varlığı, ailede tiroid hastalığı öyküsü ve RT uygulama tekniğine göre anlamlı farklılık gösterdi. Bununla birlikte tanı dönemi çok değişkenli Cox regresyon modelinde bağımsızlığını korumadı. Çok değişkenli analizde HL tanı yaşındaki her bir yıllık artış, Na-LT4 tedavisi başlanma hızının 0,883 katına düşmesiyle ilişkiliyken, ailede tiroid hastalığı öyküsü bulunanlarda Na-LT4 başlanma hızı yaklaşık 2,4 kat, relaps veya progresif hastalık gelişenlerde ise yaklaşık 3,5 kat daha yüksekti. Ailede tiroid hastalığı öyküsü olanlarda daha erken Na-LT4 başlanması, bu olgularda klinik değerlendirmede genetik ve otoimmün yatkınlığın göz önünde bulundurulduğunu düşündürmektedir. Relaps veya refrakter HL'de kurtarma ve yüksek doz KT ve uygun hastalarda KİT ve ek RT uygulaması kümülatif tedavi maruziyetini artırmaktadır (27). Bu nedenle relaps/progresif hastalığı olanlarda Na-LT4 tedavisinin daha erken başlanması artmış tedavi yükü ile ilişkili olabilir; ancak mevcut analiz hangi tedavi bileşeninin bu ilişkiye ne ölçüde katkı sağladığını ayırt etmeye olanak vermemektedir. RT tekniğinin de Na-LT4 başlama süresine etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı; 2D RT uygulananlarda 3D-CRT'ye göre daha erken

Na-LT4 başlanmıştı. RT uygulama tekniklerinin tanı dönemlerine göre dağılımının farklı olması ve dönemler arasında tedavi protokolleri ile tiroid sürveyans uygulamalarının değişmesi nedeniyle, Na-LT4 başlanma zamanında RT uygulama tekniğine göre gözlenen farklılık yalnızca RT tekniğinin etkisi olarak yorumlanmamalıdır. Çalışmamızda hastalara tedavi bitiminden 20,53 yıl sonra primer hipotiroidi tanısı ile Na-LT4 başlanması, uzun dönem izlemde tiroid fonksiyon bozukluğu riskinin devam ettiğini ve izlemin önemini göstermektedir.

5.4. Tiroid Ultrasonografi Bulguları ve Yapısal Tiroid Değişiklikleri

Çalışmamızda tiroid USG değerlendirmesi bulunan 153 hastanın 111'inde (%72,5) izlem sırasında tiroid USG'de en az bir patoloji saptandı. Çalışma grubumuzun tedavi sonrası tiroid laboratuvar ve/veya USG anormalliği bulunan hastalardan oluşturulmuş olması nedeniyle bu oran, tüm çocukluk çağı HL sağ kalanlarında tiroid USG'de patoloji saptanma prevalansı olarak değerlendirilmemelidir. Çocukluk çağında HL nedeniyle RT uygulanmış sağ kalanlarda USG'de tiroid değişikliklerinin sık görüldüğü daha önceki çalışmalarda da bildirilmiştir. Soberman ve arkadaşları, 24–40 Gy RT uygulanmış 18 uzun dönem HL sağ kalanın 16'sında (%89) anormal tiroid USG bulgusu saptamış; bu bulguların diffüz atrofi, tek veya çoklu nodüller ve parankim heterojenitesini içerdiğini bildirmiştir (94). Stewart ve arkadaşlarının çocukluk çağında HL nedeniyle 30–45 Gy RT uygulanmış 30 hastayı değerlendirdikleri çalışmada ise 24 hastada (%80) tiroid USG'de patoloji saptanmış; atrofi ile küçük hipokoik lezyonlar ve daha büyük kistik, solid veya kompleks lezyonlar tanımlanmıştır (95). Solt ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında *mantle field* RT uygulanmış 26 HL sağ kalanın 14'ünde (%54) tiroid USG'de patoloji bulunmuştur (96). Daha geniş ve farklı çocukluk çağı kanserlerini içeren Crom ve arkadaşlarının çalışmasında da baş-boyun bölgesine RT uygulanmış sağ kalanların %44'ünde tiroid USG'de patoloji saptanmış; en sık bildirilen bulgular parankim heterojenitesi, kistler ve nodüller olmuştur (97). Ancak çalışmamızda RT uygulanması, RT alan yaklaşımı, RT uygulama tekniği, tiroid bezinin RT alanındaki konumu ve Dort parametreleri tiroid USG'de patoloji varlığı ile anlamlı ilişki göstermedi. Buna karşılık tiroid USG'de patoloji saptanan hastalarda toplam izlem süresi daha uzun ve ailede tiroid hastalığı öyküsü daha sıktı. Tiroid USG'de saptanan

yapısal değişikliklerin çok çeşitli olması (parankim heterojenitesi, tiroid bezi hacim küçüklüğü ve nodül), tedavi maruziyetiyle ilişki genel analizin istatistiksel anlamlılığını etkilemiş olabilir. Nitekim çalışmamızda yapısal tiroid bozuklukları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ilişkili faktörlerin sonlanıma göre farklılık gösterdiği görülmüştür.

Ailede tiroid hastalığı öyküsü olanlarda tiroid USG'de patoloji daha sıktı. Bu bulgu, tiroid hastalıklarına ailevi yatkınlığın da HL tedavisinden sonra yapısal tiroid değişikliklerine neden olabileceğini düşündürmektedir. Çok değişkenli analizde ailede tiroid hastalığı öyküsü olanlarda tiroid USG patolojisi 13,33 kat daha yüksekti (aOR=13,333; %95 GA: 1,692–111,111). Bununla birlikte güven aralığının oldukça geniş olması, bu etkinin büyüklüğünün kesinliğinin düşük olduğunu ve sonucun temkinli yorumlanması gerektiğini göstermektedir. İncelediğimiz çocukluk çağı HL ve çocukluk çağı kanser sağ kalanı çalışmalarında ailede tiroid hastalığı öyküsünün tiroid USG'de patoloji saptanması açısından bağımsız belirleyici olarak değerlendirildiğine ilişkin doğrudan karşılaştırılabilir veri saptanmadı. Ancak çalışmamızdaki bu bulgu, ailede tiroid hastalığı öyküsü bulunan HL sağ kalanlarında yapısal tiroid değişikliklerinin daha erken dönemde değerlendirilmesinin düşünülebileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda tedavi bitiminden USG'de ilk patolojinin saptanmasına kadar geçen ortanca süre 5,40 yıl (ÇAA: 6,56; 0,18–23,72 yıl) idi. Ayrıca USG'de patoloji saptanan hastaların toplam izlem süresi, patoloji saptanmayan hastalara göre daha uzundu [11,63 (7,64–17,44) yıla karşı 8,16 (5,59–12,44) yıl]. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde toplam izlem süresindeki her bir yıllık artış, USG'de patoloji saptanma olasılığının 1,145 kat daha yüksek olmasıyla bağımsız olarak ilişkiliydi. İzlem süresinin uzaması yeni yapısal değişikliklerin saptanması için daha uzun bir gözlem süresi sağladığından, bu ilişkinin kısmen gözlem süresine bağlı olabileceği dikkate alınmalıdır. Stewart ve arkadaşları da USG'de patoloji saptanma olasılığının RT'den sonra geçen süre arttıkça yükseldiğini bildirmiştir (95). Shafford ve arkadaşlarının 47 çocukluk çağı HL sağ kalanını değerlendirdikleri prospektif çalışmada, fokal USG lezyonlarının daha uzun izlem süresi ile ilişkili olduğu ve RT'den sonra yeni bir fokal USG lezyonunun 18 yıldan daha uzun bir sürenin ardından

dahi ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (81). Bu veriler, çalışmamızda daha uzun izlem süresinin USG'de patoloji saptanmasıyla bağımsız ilişkisinin, yapısal tiroid değişikliklerinin uzun süre boyunca ortaya çıkmaya devam edebilmesiyle uyumlu olduğunu düşündürmektedir. İlk USG patolojisinin tedaviden 23,72 yıl sonra dahi saptanabilmiş olması da yapısal tiroid değişiklikleri açısından uzun dönem değerlendirmenin önemini desteklemektedir.

Kaplan–Meier analizinde USG'de patoloji saptanma zamanı tanı dönemi, yüksek CED, ailede tiroid hastalığı öyküsü, yüksek toplam RT dozu, RT alan yaklaşımı ve RT uygulama tekniğine göre anlamlı farklılık gösterdi. Ancak Cox regresyon analizinde bu değişkenler birlikte değerlendirildiğinde yalnızca RT uygulama tekniği bağımsız olarak anlamlılığını korudu. 2D RT uygulanmış hastalarda USG'de patoloji saptanma hızı 3D-CRT'ye kıyasla daha düşüktü, IMRT/VMAT ile 3D-CRT arasında ise anlamlı fark saptanmadı. RT uygulama tekniklerinin tanı dönemlerine göre dağılımının farklı olması ve dönemler arasında görüntüleme ve tiroid sürveyans uygulamalarının değişmesi nedeniyle, RT uygulama tekniği ile USG'de patoloji saptanma zamanı arasındaki ilişki kullanılan tekniğin doğrudan etkisi olarak yorumlanmamalıdır. Nitekim çalışmamızda daha yakın tanı dönemlerinde ilk tiroid USG'nin daha erken yapılmış olması, 2D RT'nin uygulandığı daha eski dönemlerde USG patolojilerinin daha geç saptanmasına farklı izlem uygulamalarının katkıda bulunmuş olabileceğini düşündürmektedir

5.4.1. Tiroid Parankim Heterojenitesi ve Otoimmün Tiroidit

İzlem süresince toplam 31 hastada (%17,7) otoimmün tiroidit saptandı. Otoimmün tiroidit tanısı, tiroid otoantikor pozitifliği, TFT bozukluğu ve USG'de heterojen parankim yapısından en az ikisinin birlikte bulunması esas alınarak değerlendirildi. Otoimmün tiroidit saptanan hastaların 28'inde USG'de heterojen parankim yapısı, 5'inde tiroid otoantikor pozitifliği bulunmaktaydı; iki hastada ise her iki bulgu birlikte mevcuttu. Çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında hem parankim heterojenitesi hem de otoimmün tiroidit tedavi sonrası görülebilen tiroid değişiklikleri arasında bildirilmiştir. Akça Çağlar ve ark.'nın 120 çocukluk çağı kanser sağ kalanını değerlendirdiği çalışmada parankim heterojenitesi 40 hastada (%33), otoimmün tiroidit ise 36 hastada (%30) saptanmıştır. Aynı çalışmada KT alan hastalar ile baş-

boyun veya toraksa uygulanan RT ile KT alan hastalar arasında parankim heterojenitesi ve otoimmün tiroidit sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamış; buna karşılık çok değişkenli analizde baş-boyun bölgesine uygulanan RT ve platin türevi KT otoimmün tiroidit için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Parankim heterojenitesi açısından ise nazofarenks kanseri, servikal-nazofarengeal bölgeye RT ve platin türevi KT tek değişkenli analizde ilişkili faktörler olarak bildirilmiştir (61). Crom ve ark.'nın baş-boyun RT'si uygulanmış 96 çocukluk çağı kanser sağ kalanını prospektif olarak değerlendirdiği çalışmada da 42 hastada (%44) herhangi bir tiroid USG patolojisi ve 29 (%30) hastada parankim heterojenitesi bildirilmiştir (97). Çalışmamızda parankim heterojenitesi saptanan ve saptanmayan hastalar arasında değerlendirilen demografik ve tedaviye ilişkin değişkenler açısından anlamlı fark bulunmadı. Bu durum, tedavi sonrası parankim heterojenitesinin gelişiminde tek bir belirleyiciden ziyade farklı bireysel ve tedaviye ilişkin faktörlerin birlikte rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Otoimmün tiroidit saptanan hastaların hiçbirinde ailede otoimmün tiroid hastalığı öyküsü bulunmuyordu. İyonizan radyasyonun ise tiroid folliküler hücre hasarı ile antijenlerin açığa çıkmasına ve otoimmün yanıt gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (93).

RT maruziyeti ve otoimmün tiroidit ilişkisi, RT maruziyeti ve hipotiroidi/tiroid nodülü ilişkisine kıyasla daha az tutarlıdır. Reiners, Drozd ve Yamashita, radyasyonun otoimmün tiroidit gelişimine katkıda bulunabileceğini belirtse de bu epidemiyolojik ilişkinin farklı RT maruziyet gruplarında tutarlı olmadığını vurgulanmıştır (98). Çernobil'de radyasyon maruziyetlerini değerlendiren uzun dönem çalışmalarında da radyasyon dozu ve anti-tiroid antikor pozitifliği ilişkisi konusunda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir (99, 100). Bu veriler, RT maruziyetinin biyolojik olarak otoimmün tiroid hastalığı gelişimine neden olabileceği, ancak bu etkinin maruziyet özellikleri ve bireysel yatkınlık gibi faktörlere bağlı değişebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tiroid otoantikor pozitifliği tedavi bitiminden ortanca 1,59 yıl sonra ortaya çıkarken, ilk kez parankim heterojenitesi ortanca 3,64 yıl sonra saptanmıştı. Çalışmamızda da görüldüğü gibi otoimmün tiroid hastalıklarında serolojik ve ultrasonografik değişiklikler farklı zamanlarda ortaya çıkabilir; ancak

otoantikor pozitifliği bulunan hasta sayısının sınırlı olması göz önünde bulundurulmalıdır. Parankim heterojenitesinin saptanma zamanı değerlendirildiğinde Kaplan–Meier analizinde düşük ve yüksek CED gruplarında heterojenite saptanmasına kadar geçen ortalama süreler sırasıyla 21,94 ve 17,50 yıl (p=0,005); IFRT ve ISRT gruplarında 20,51 ve 5,15 yıl (p=0,001); IMRT/VMAT, 2D RT ve 3D-CRT gruplarında ise 5,11, 20,52 ve 14,83 yıl (p=0,013) idi. Çok değişkenli analizde ISRT uygulanması IFRT'ye kıyasla daha yüksek heterojenite gelişim hızı ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Bununla birlikte, pediatrik veya erişkin HL literatüründe IFRT ve ISRT'yi parankim heterojenitesi açısından doğrudan karşılaştıran klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Dozimetrik çalışmalarda ise IFRT'den daha sınırlı hedef hacimlerine geçişin tiroidin aldığı dozu azaltabildiği gösterilmiştir. Campbell ve ark. IFRT'ye kıyasla INRT ile tiroid ortalama dozunun anlamlı biçimde azaldığını (101), Maraldo ve ark. da pediatrik HL modellerinde alan küçültülmesinin tiroid dozunu azalttığını bildirmiştir (102). Bu nedenle çalışmamızda ISRT ile tiroid parankim heterojenitesinin daha erken saptanması, daha sınırlı RT alanının tiroid dozunu azaltabildiğini gösteren dozimetrik verilerle doğrudan açıklanamamaktadır. ISRT'nin daha yakın tedavi dönemlerinde kullanılması, çalışmamızda bu dönemlerde ilk tiroid USG değerlendirmesinin daha erken yapılmış olması ve ISRT grubundaki hasta sayısının sınırlı olması birlikte değerlendirildiğinde, gözlenen ilişkinin alan yaklaşımının doğrudan biyolojik etkisinden çok dönemsel sürveyans farklılıklarından etkilenmiş olabilir.

5.4.2. Tiroid Bezi Hacminin Azalması

Çalışmamızda tiroid USG değerlendirmesi bulunan 153 hastanın 62'sinde (%40,5) izlem sırasında tiroid hacminde azalma saptandı. Çocukluk çağında boyun bölgesine RT alanlarda tiroid bezi hacminde azalma daha önce de bildirilmiştir. Bossi ve ark., çocukluk çağında HL nedeniyle tedavi edilen 25 hastanın 9'unda (%36) tiroid hacminin yaşa göre beklenen değerlerin altında olduğunu göstermiştir. Tiroid hacmi, 20 Gy'nin üzerinde RT alan ve tedavi bitiminden itibaren 5 yıldan uzun süre geçen hastalarda daha düşük bulunmuş; çok değişkenli analizde ise tedaviden sonra geçen süre tiroid hacmi ile bağımsız olarak ilişkili kalmıştır (15).

Tiroid hacminde azalma saptanan hastalarda ailede tiroid hastalığı öyküsü daha sık (%22,6'ya karşı %8,8) ve Dort daha yüksekti [20,53 Gy (19,65–24,06) ve 18,20 Gy (4,20–20,74)]. RT'ye bağlı hücresel ve vasküler hasarın zaman içerisinde parankim kaybı, atrofi ve fibrotik değişikliklere yol açması, tiroid hacmindeki azalmanın olası mekanizmalarından biri olarak değerlendirilebilir. İyonizan radyasyonun tiroid hücrelerinde DNA hasarı ve hücre ölümüne yol açabildiği ve doku hasarının absorbe edilen dozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (103). RT sırasındaki yaş, RT uygulanması, RT alan yaklaşımı, RT uygulama tekniği, tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması, boyun-SCF RT dozu ve toplam izlem süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Özellikle Dort ile saptanan ilişki, tiroid hacmindeki azalmanın uygulanan toplam veya boyun RT dozundan ziyade tiroid dokusunun gerçekte maruz kaldığı dozla daha yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bossi ve ark.'nın çalışmasında da daha yüksek RT dozu ile daha düşük tiroid hacmi arasında ilişki gösterilmiştir (15). Ailede tiroid hastalığı öyküsünün daha sık bulunması, bireysel yatkınlığın da tiroid hacminin azalmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

ROC analizinde Dort, tiroid hacminde azalmayı ayırt etmede anlamlı bulundu (AUC=0,698; %95 GA: 0,554–0,842; p=0,014); ≥19,4 Gy eşik değerinde duyarlılık %80,0, özgüllük %63,0 idi. Bu bulgu, tiroidin doğrudan aldığı dozun yapısal tiroid değişikliklerinin değerlendirilmesinde dikkate alınabilecek bir parametre olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte orta düzeydeki ayırt edici güç ve özgüllüğün sınırlı olması nedeniyle 19,4 Gy değerinin klinik bir eşik dozdan çok, çalışma grubumuza özgü ayırt edici bir değer olarak değerlendirilmesi daha uygundur. Bossi ve ark.'nın 20 Gy üzerindeki dozlarda daha düşük tiroid hacmi bildirmesi çalışmamızdaki ROC sonucuyla dikkat çekici biçimde benzer olmakla birlikte, her iki çalışmadaki hasta sayıları ve kullanılan doz ölçütleri farklı olduğundan ortak bir eşik doz çıkarımı yapılmamalıdır (15). Dikkat çekici olarak, tiroid hacminde azalma saptanan 62 hastanın 10'unda boyun bölgesine RT uygulanmamıştı. Bu hastaların yedisinde mediasten ve/veya SCF bölgesine RT uygulanmış olması, doğrudan boyun RT'si dışında tiroid bezinin komşu alanlardan radyasyon maruziyetinin de yapısal değişikliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında tiroid açısından risk oluşturan radyasyon maruziyetinin yalnız boyun

bölgesiyle sınırlı olmadığı, mediastinal ve üst toraks ışınlamalarının da tiroid disfonksiyonu riskini artırabileceği bildirilmektedir (69).

Çalışmamızda tedavi bitiminden tiroid hacminde azalmanın ilk saptanmasına kadar geçen ortanca süre 4,98 yıl (ÇAA: 5,61; 0,81–20,15 yıl) idi. Kaplan–Meier analizinde saptanma zamanı tanı dönemi, ailede tiroid hastalığı öyküsü, RT alan yaklaşımı ve RT uygulama tekniğine göre anlamlı farklılık gösterdi; daha yakın tanı dönemlerinde, ailede tiroid hastalığı öyküsü bulunanlarda, ISRT uygulananlarda ve IMRT/VMAT/3D-CRT gruplarında tiroid hacminde azalma daha erken saptandı. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise yalnız RT uygulama tekniğinin genel etkisi anlamlılığını korudu. Bu farklılıkların yorumlanmasında RT tekniğinin yalnızca teknik bir özellik değil, aynı zamanda farklı tedavi dönemlerini de temsil ettiği dikkate alınmalıdır. Farklı RT tekniklerini bu yapısal sonlanım açısından doğrudan karşılaştıran pediatrik HL verileri sınırlıdır. RT tekniklerinin farklı tedavi dönemlerinde uygulanması nedeniyle, alan yaklaşımı, doz dağılımı ve USG sürveyansındaki dönemsel farklılıkların tiroid hacmindeki azalmanın saptanma zamanını etkilemiş olması olasıdır.

5.4.3. Tiroid Nodülleri

Çalışma grubundaki 175 hastanın 65'inde (%37,1) izlemde tiroid nodülü saptandı. İyonizan radyasyonun tiroid follikül hücrelerinde oluşturduğu DNA hasarı ve mutajenik etki, tedaviden sonra tiroid bezinde nodül gelişimine neden olan mekanizmalar arasında yer alır. Ayrıca TSH yüksekliği tiroid follikül hücresi proliferasyonunu ve oksidatif stres ilişkili DNA hasarını arttırabilir, nodül gelişimine neden olabilir (80, 104). CCSS'de çocukluk çağı HL sağ kalanlarında tiroid nodülü riskinin kardeş kontrollere göre 27 kat arttığı, kadın sağ kalanlarda 20 yıllık nodül riskinin %20'ye ulaştığı bildirilmiştir. Kadın cinsiyet ve tiroid bezinin ≥25 Gy RT dozu alması nodül gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (71). Pediatrik HL'ye özgü daha kısa izlemli kohortlarda ise Demirkaya ve ark. USG uygulanan 45 hastanın 3'ünde (%6,7) tiroid nodülü saptamış (85), Garcés-Visier ve ark. 60 hastanın 5'inde (%8,3) nodül bildirmiştir (92). Literatürde bildirilen nodül oranının birbirinden farklı olması, çalışma grubu seçimi, RT maruziyeti, izlem süresi

ve USG izlemindeki farklılıklar, tiroid nodülünün uzun latent dönemden sonra gelişmesi ile ilişkili olabilir.

Benign ve malign nodüllerin demografik, klinik ve USG özellikleri karşılaştırıldığında, mikrokalsifikasyon dışında değerlendirilen özellikler açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Malign nodüllerin %70'inin 1 cm'den küçük olması çalışmamızda malignitenin küçük nodüllerde de görülebildiğini göstermektedir. RT maruziyeti bulunan çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında küçük tiroid nodüllerinde de malignite gelişebildiği daha önceden de bildirilmiştir. Brignardello ve ark.'nın baş-boyun veya üst toraks bölgesine RT uygulanmış çocukluk çağı kanser sağ kalanlarını değerlendirdiği çalışmada saptanan beş PTK'nın üçü 1 cm'den küçük ve yalnızca USG ile saptanabilir nitelikte olup, bu üç olgunun ikisinde lenf nodu metastazı bulunmuştur (66). Benzer şekilde, çocukluk çağında RT maruziyeti bulunan hastaları içeren başka bir seride sürveyans sırasında malign olduğu gösterilen en küçük tiroid nodülünün çapı 4 mm olarak bildirilmiştir (105). Bu bulgular, özellikle çocukluk çağında RT maruziyeti bulunan sağ kalanlarda nodül boyutunun tek başına malignite riskini dışlamak için yeterli olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda mikrokalsifikasyon malign nodüllerde daha sıktı (%50,0'a karşı %9,1; p=0,006). Bu bulgu, çocukluk çağı HL sağ kalanlarında saptanan tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde mikrokalsifikasyonun malignite açısından önemli bir şüpheli USG özelliği olduğunu desteklemekte ve pediatrik tiroid nodüllerini benign ve malign olarak karşılaştıran çalışmalarla uyum göstermektedir. Fornwalt ve ark.'nın 112 pediatrik tiroid nodülünü değerlendirdiği çalışmada mikrokalsifikasyon malign nodüllerin %70'inde, benign nodüllerin ise %11'inde saptanmış ve malignite ile güçlü biçimde ilişkili bulunmuştur (OR=19,1; %95 GA: 6,0–61,0; p<0,0001) (106). Benzer şekilde Richman ve ark.'nın 404 nodülü içeren geniş pediatrik serisinde malign nodüllerde saptanan kalsifikasyonların yanı sıra solid yapı, düzensiz sınır, nodül boyunun eninden fazla olması ve patolojik lenf nodları daha sık bildirilmiştir (107). Çalışmamızda diğer USG özellikleri açısından anlamlı fark saptanmaması, malign nodül sayısının sınırlı olması ve tüm şüpheli USG özelliklerinin her hastada değerlendirilememiş olmasıyla ilişkili olabilir.

Tiroid nodülü gelişimi tanı dönemi ve RT alan yaklaşımı ile ilişkili bulundu. RT alan yaklaşımı değerlendirilebilen hastalarda nodül IFRT uygulananlarda ISRT uygulananlara göre daha sık saptandı. Güncel RT yaklaşımlarında tedavi hacminin küçültülmesi, tiroid dahil çevre normal dokuların maruz kaldığı RT dozunu azaltmayı amaçlamaktadır. Pediatrik HL hastalarında yapılan dozimetrik çalışmalarda RT hedef hacminin küçültülmesinin, IFRT'ye kıyasla tiroidin aldığı dozu ve yüksek doz alan tiroid hacmini azaltabildiği gösterilmiştir (101, 102). Dikkat çekici olarak, tiroid nodülü saptanan 65 hastanın 7'sinde boyun bölgesine RT uygulanmamıştı. Bu hastaların üçünde mediasten ve/veya SCF bölgesine RT uygulanırken, hiç RT uygulanmamış dört hastanın üçünde ailede tiroid hastalığı öyküsü bulunmaktaydı. Bu bulgular, boyun RT maruziyeti dışında komşu alanlara uygulanan RT ve bireysel yatkınlığın da nodül saptanmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda nodül saptanan hastalarda CED ve toplam RT dozu nodül saptanmayan hastalara göre daha düşüktü. RT uygulanan hastalar toplam RT dozuna göre 1–24 Gy, 25–34 Gy ve ≥35 Gy olarak gruplandırıldığında nodül oranları sırasıyla %48,4, %32,5 ve %25,0 idi. Gruplar arasındaki genel fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte (p=0,087), nodül oranlarının artan RT doz kategorileriyle birlikte sayısal olarak azaldığı görüldü. RT'ye bağlı tiroid neoplazilerinde doz-yanıt ilişkisinin doğrusal olmadığı bilinmektedir. Çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında benign tiroid adenomu riskinin düşük dozlarda arttığı, daha sonra plato gösterdiği ve yüksek dozlarda azaldığı gösterilmiştir (108). Tiroid kanseri için de risk yaklaşık 20 Gy'ye kadar artmakta, daha yüksek dozlarda ise azalmaktadır. Daha yüksek doz RT alanlarda DTK riskinde azalması, neoplastik dönüşüm gösterebilecek canlı tiroid hücresi sayısını azaltmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (109). Bununla birlikte bu çalışmalar ağırlıklı olarak histopatolojik olarak doğrulanmış adenom veya tiroid kanserini değerlendirdiğinden, aynı doz-yanıt ilişkisinin çalışmamızda saptanan nodüllere doğrudan genellenmesi mümkün değildir.

Nodül saptananların toplam izlem süresi daha uzundu [14,48 (8,95–18,77) yıla karşı 8,46 (5,73–12,52) yıl]. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde nodül ile bağımsız ilişkili tek değişken toplam izlem süresiydi. İzlem süresinin bir yıllık artması, nodül saptanma olasılığını 1,159 kat artırıyordu. ROC analizine göre de toplam izlem

süresi nodül varlığı için orta düzeyde ayırt ettiriciydi (AUC=0,708; %95 GA: 0,621–0,794); ≥13,6 yıllık izlem süresinde özgüllük %80,5, duyarlılık ise %50,8 idi. Bu bulgular, uzun dönem izlemde tiroid nodülü saptanması ihtimalinin devam ettiğini ve izlem süresinin önemli bir etken olduğunu göstermektedir. CCSS verilerinde HL tanısından itibaren geçen sürenin 10 yıldan uzun olmasının tiroid nodül gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (77). Bu bulgu, çalışmamızda daha uzun toplam izlem süresinin nodül gelişimiyle bağımsız ilişkili bulunmasıyla uyumludur.

Tedavi bittikten ortanca 8,63 yıl sonra ilk nodül saptandı (ÇAA: 6,41; 0,18–23,72 yıl). Literatürde de tiroid nodüllerinin çocukluk çağı HL tedavisinden uzun yıllar sonra saptanabildiği bildirilmiştir (81). Metzger ve ark.'nın pediatrik HL sağ kalanlarında tiroid nodüllerinin doğal seyrini değerlendirdiği çalışmada, HL tanısından nodül saptanmasına kadar geçen ortanca süre 10,5 yıl (0,2–24,8 yıl) olarak bildirilmiştir (64). Çalışmamızda Kaplan–Meier analizinde nodül saptanma zamanı HL tanı yaşı, tanı dönemi, RT sırasındaki yaş ve RT alan yaklaşımına göre anlamlı farklılık gösterdi. Çocukluk çağında daha genç yaşta RT maruziyetinin tiroidin geç yapısal ve neoplastik etkilerine duyarlılığı artırdığı daha önce de bildirilmiştir. Shafford ve ark., çocukluk çağı HL nedeniyle boyun RT'si uygulanan hastalarda fokal tiroid lezyonlarını daha genç RT yaşı ve daha uzun izlem süresi ile ilişkili bulmuştur (81). Daha ileri HL tanı yaşı ve RT yaşı olan gruplarda nodül daha kısa sürede saptanmakla birlikte, yaş değişkenleri çok değişkenli Cox regresyon analizinde bağımsız anlamlılığını korumadı. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde nodül saptanma zamanıyla bağımsız olarak ilişkili kalan tek değişken RT uygulama tekniğiydi. IMRT/VMAT veya 3D-CRT uygulanması, 2D RT'ye kıyasla yaklaşık 2,1 kat daha yüksek nodül saptanma hızı ile ilişkiliydi. RT tekniklerinin farklı tedavi dönemlerinde uygulanmış olması ve buna eşlik eden sürveyans ve izlem farklılıkları, nodüllerin saptanma zamanını etkilemiş olabilir.

5.4.4. Sekonder Tiroid Malignitesi

Çalışma grubundaki 175 hastanın 10'unda (%5,7) sekonder tiroid malignitesi saptandı. Cerrahi patoloji sonucu bulunan malign olguların 9'unda PTK, birinde Hürthle hücreli karsinom mevcuttu. İyonizan radyasyon tiroid follikül hücrelerinde DNA hasarı ve kromozomal rearanjmanlara yol açabilmekte; özellikle çocukluk

çağında radyasyonla ilişkili PTK'larda RET/PTC rearanjmanlarının sık görüldüğü bildirilmektedir (110). Papiller histolojinin baskın olması, çocukluk çağı kanser tedavisi sonrasında gelişen sekonder tiroid malignitelerine ilişkin literatürle uyumludur. British Childhood Cancer Survivor Study'de saptanan 50 sekonder tiroid malignitesinin %62'si papiller, %30'u folliküler karsinom olarak bildirilmiştir; aynı çalışmada tiroid malignitesi riski özellikle çocukluk çağı HL sonrasında yüksek bulunmuştur (111). 1.791 çocukluk çağı HL sağ kalanın 20'sinde (%1,1) tiroid kanseri bildirilmiş ve tiroid kanseri insidansının genel popülasyonda beklenenin 18,3 katı olduğu gösterilmiştir (71).

HL'ye özgü uzun dönem çalışmalar sekonder tiroid malignitesinin genellikle uzun latent dönem sonrasında ortaya çıktığını göstermektedir. Michaelson ve ark., 1969–2008 yılları arasında tedavi edilmiş 1981 HL hastasının 28'inde (%1,4) tiroid malignitesi saptamış; 10 yıllık kümülatif insidansı %0,26 olarak bildirmiştir. Tiroid malignitesi özellikle HL tanısı 20 yaşından önce konulanlarda ve kadınlarda daha sık görülmüş, risk tedaviden sonra geçen süre uzadıkça artmıştır (112). RT'ye bağlı tiroid kanseri riskinin maruziyet yaşı küçüldükçe arttığı geniş çocukluk çağı kohortlarında gösterilmiştir (113). Çalışmamızda da malignite gelişen hastaların HL tanı yaşı ve RT sırasındaki yaşı sayısal olarak daha düşük olmakla birlikte bu farklılıklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Malignite olgu sayısının yalnızca 10 olması, yaşın olası etkisini gösterebilmek için istatistiksel gücü sınırlamış olabilir. Malignite gelişen hastaların toplam izlem süresinin daha uzun olduğu gözlense de bu fark istatistiksel anlamlı değildi [14,72 (8,72–20,45) yıla karşı 9,97 (6,56–15,38) yıl; p=0,052]. Bununla birlikte sekonder tiroid malignitesi gelişen 10 hastanın tamamı RT almıştı. RT alan yaklaşımı bilgisi bulunan malignite olgularının tamamında IFRT uygulanmış olup ISRT uygulanan hastalarda malignite saptanmadı. Benzer şekilde RT uygulama tekniği bilgisi bulunan malignite olgularının 4'ü 2D RT, 2'si 3D-CRT ile tedavi edilmişken IMRT/VMAT uygulanan hastalarda malignite görülmedi; tiroid bezinin RT alanındaki konumu bilinen 6 malignite olgusunun tamamında bezin bütünü RT alanında bulunuyordu. İstatistiksel anlamlılık gösterilememesine karşın DTK saptanan olgularının tümünde RT maruziyetinin bulunması ve değerlendirilebilen olguların tamamında tiroid bezinin bütünüyle RT alanı içerisinde yer alması, sekonder tiroid malignitesi açısından doğrudan tiroid radyasyon maruziyetinin önemini

desteklemektedir. DTK tanısı alan hasta sayısının 10 olması, RT ilişkili değişkenlerde eksik veri bulunması ve modern RT teknikleriyle tedavi edilen hastaların izlem süresinin daha kısa olması, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak gösterilememesine neden olmuş olabilir. Özellikle RT'ye bağlı tiroid kanseri riskinin izlem süresi uzadıkça, onlarca yıl devam ettiği bilindiği için daha yakın dönemde uygulanan ISRT ve IMRT/VMAT gruplarında henüz malignite saptanmamış olması bu yaklaşımların daha düşük karsinojenik risk taşıdığını göstermek için yeterli değildir.

RT'nin çocukluk çağında gelişen sekonder tiroid kanserindeki rolü literatürde güçlü biçimde ortaya konmuştur. CCSS'nin 12.547 çocukluk çağı kanser sağ kalanını kapsayan analizinde tiroid kanseri riskinin tiroidin aldığı RT dozu yaklaşık 20 Gy'ye ulaşana kadar arttığı, bu düzeyde göreceli riskin yaklaşık 14,6 kat ile en yüksek değerine ulaştığı ve daha yüksek dozlarda ise azaldığı gösterilmiştir (58). Bir diğer çalışmada da RT'ye bağlı tiroid kanseri için doz-yanıt ilişkisinin doğrusal olmadığı; riskin yaklaşık 10 Gy'ye kadar arttığı, 10–30 Gy arasında plato yaptığı ve daha yüksek dozlarda azaldığı, bu azalmanın yüksek dozlarda hücre öldürücü etkinin belirginleşmesiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (110). Çalışmamızda da toplam RT dozu sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde malignite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Doz kategorilerine göre değerlendirildiğinde malignite olgularının 7'si 1–24 Gy, 3'ü 25–34 Gy grubunda yer alırken ≥35 Gy RT alan hastalarda malignite görülmedi; ancak doz grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,786). Çalışmamızda ≥35 Gy grubunda malignite saptanmaması bu biyolojik modelle aynı yönde bir bulgu olmakla birlikte, malignite olgu sayısının yalnızca 10 ve ≥35 Gy grubundaki hasta sayısının 16 olması nedeniyle bu bulgu tek başına bir doz-yanıt ilişkisi ortaya koymak için yeterli değildir. Bununla birlikte, yüksek dozlarda doz-yanıt eğrisinde gözlenen azalma tiroid kanseri riskinin ortadan kalktığı anlamına gelmemektedir. Bir çalışmada riskin 50 Gy'nin üzerindeki maruziyetlerde dahi anlamlı olarak yüksek kaldığı gösterilmiştir (113). Bu nedenle çalışmamızda ≥35 Gy grubunda malignite saptanmaması, bu doz düzeyinin tiroid malignitesi açısından risk oluşturmadığı şeklinde yorumlanmamalıdır. Bu bulgular, RT dozunun tiroid üzerindeki fonksiyonel ve neoplastik etkilerinin farklı doz-yanıt özellikleri gösterebileceğine işaret etmektedir. Hipotiroidi riskinin artan

tiroid dozu ve yüksek doz alan tiroid hacmiyle ilişkili olmasına karşın, tiroid neoplazileri açısından doz-yanıt ilişkisinin doğrusal olmadığı; riskin düşük-orta dozlarda arttığı ve daha yüksek dozlarda hücre öldürücü etkinin belirginleşmesiyle azalabildiği bildirilmektedir (58, 90, 110). Bu nedenle modern RT planlamasında tiroidin yüksek doz maruziyetinin yanı sıra düşük-orta doz maruziyetinin de mümkün olduğunca sınırlandırılması önem taşımaktadır.

Sekonder tiroid malignitesi gelişen 10 hastada tedavinin tamamlanmasından malignitenin ilk saptanmasına kadar geçen ortanca süre 8,94 yıl (ÇAA: 2,97; 4,09–23,78 yıl) idi. Bu süre, RT'ye bağlı tiroid karsinomlarının genellikle maruziyetten 5–10 yıl sonra görülmeye başladığını ve riskin uzun yıllar devam ettiğini bildiren çalışmalarla uyumludur (114). Sekonder tiroid karsinomu gelişen çocukluk çağı kanser sağ kalanlarını değerlendiren başka bir seride de ilk kanser tanısından tiroid karsinomuna kadar geçen ortanca süre 16,2 yıl olarak bildirilmiştir (115). Çalışmamızda en erken sekonder tiroid malignitesi tedavi bitiminden 4,09 yıl sonra saptandı. Kribriform-morüler varyant PTK saptanan bu hasta HL tanısı sırasında 10 yaşında olan kız hasta olup bilateral boyun bölgesini içeren 19,8 Gy RT ve CED 3844,6 mg/m² olan KT almıştı. Tedavi sonrasında erken dönemde subklinik hipotiroidi gelişmiş, izlemde primer hipotiroidiye ilerlemiş ve daha sonra tiroid hacminde azalma ile birlikte nodül saptanmıştı. Bu hasta, sekonder tiroid malignitesinin genellikle uzun latent dönemle karakterize olmasına karşın tedaviden sonraki ilk yıllarda da ortaya çıkabilmesi açısından dikkat çekicidir. Mevcut izlem önerilerinde tiroid USG değerlendirmesinin tedaviden sonraki beşinci yıldan itibaren başlatılması önerilmekle birlikte (12, 116), çalışmamızdaki bu bulgu özellikle ek risk faktörleri bulunan hastalarda USG değerlendirmesinin daha erken dönemde başlatılmasının düşünülebileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, bu hastada saptanan kribriform-morüler varyantın FAP ve APC gen değişiklikleriyle bilinen ilişkisi nedeniyle, malignitenin yalnızca tedavi maruziyetlerine atfedilmesi uygun olmayabilir (117).

Kaplan–Meier analizinde gelişim zamanı tanı dönemine göre anlamlı farklılık gösterdi; ortalama süre 1999–2004, 2005–2014 ve 2015–2024 dönemlerinde sırasıyla 22,74, 19,43 ve 9,44 yıl olarak hesaplandı. Tanı dönemleri arasında ulaşılabilir toplam

izlem süresinin belirgin biçimde farklı olması ve sekonder tiroid malignitesinin uzun latent dönemli bir sonlanım olması, izlem yaklaşımlarının dönemler arasında farklı olması, Kaplan–Meier eğrilerindeki dönem farkının yorumunu sınırlamaktadır. Nitekim literatürde tiroid kanseri riskinin RT'den 50 yıl sonra ve hatta daha uzun süre devam edebildiği gösterilmiştir (113). Çalışmamızda sekonder tiroid malignitesinin tedavi bitiminden 4,09–23,78 yıl arasında değişen sürelerde saptanmış olması da bu sonlanımın geniş bir zaman aralığında ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Bu veriler, çocukluk çağı HL sağ kalanlarında sekonder tiroid malignitesi açısından uzun dönem izlemin önemini desteklemektedir.

Bulgularımız, özellikle tiroidin doğrudan ışınlanması ve artan RT dozunun hipotiroidi ile ilişkisini desteklerken; nodüler tiroid hastalığı ve sekonder malignitenin değerlendirilmesinde uzun latent dönem, maruziyet yaşı, izlem süresi ve tiroid neoplazileri açısından doğrusal olmayan doz-yanıt ilişkisi gibi etkenlerin birlikte dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle pediatrik HL'de RT planlaması sırasında tiroidin rutin olarak risk altındaki organ olarak konturlanması ve hedef kapsanmasından ödün vermeden tiroid DORT ve Vx değerlerinin mümkün olduğunca azaltılması önem taşımaktadır.

Çalışmamızda tiroid fonksiyon bozukluklarının tedaviden sonra erken dönemde saptanmasına karşın, tiroid nodülü ve sekonder tiroid malignitelerinin daha uzun izlem döneminde saptanması, çocukluk çağı HL sağ kalanlarında tiroid izleminin uzun dönemde sürdürülmesinin önemini göstermektedir. İlk tiroid laboratuvar bozukluğunun ortanca 2,22 yılda ve en erken 0,17 yılda saptanmış olması dikkate alındığında, özellikle boyun bölgesini içeren RT uygulanmış hastalarda tiroid fonksiyonlarının tedavinin tamamlanmasından sonraki ilk yıldan itibaren yıllık olarak değerlendirilmesi uygun görünmektedir. Sekonder tiroid malignitesinin en erken 4,09 yılda saptanmış olması dikkate alındığında ise özellikle ek risk faktörleri bulunan hastalarda tiroid USG değerlendirmesinin tedaviden sonraki dördüncü yıldan itibaren başlatılması düşünülebilir. Tedaviden sonra erken dönemde tiroid fonksiyon ve yapısal incelemeleri normal olsa da tiroid bozukluklarının uzun dönem izlemde gelişebileceği göz önünde bulundurularak, izlem hastanın tanıdaki klinik özellikleri, tedavi maruziyetleri ve izlem süresi dikkate alınarak uzun dönemde sürdürülmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmaya dahil edilen 175 hastanın %70,3'ü erkekti ve erkek/kız oranı 2,4 idi. Ortalama HL tanı yaşı 10,23±4,12 yıl olarak bulundu. En sık histopatolojik alt tip NS HL (%49,1), ikinci sıklıkta MS HL (%41,1) idi. Hastaların %49,4'ü evre III–IV hastalığa sahipti ve %32,6'sında B semptomları bulunmaktaydı.
- İzlem süresince hastaların %9,7'sinde relaps, %3,4'ünde progresif hastalık gelişirken, %86,9'unda relaps veya progresyon görülmedi. Son klinik değerlendirmede 162 hasta (%92,6) hastalıksız olarak yaşamaktaydı ve bir hasta (%0,6) eksitus olmuştu.
- İlk basamak KT protokolleri içerisinde en sık dönüşümlü ABVD-COPP tedavisi (%54,9) ve ABVD (%38,3) uygulanmıştı. Hastaların %96,6'sı RT almıştı. RT alan yaklaşımı değerlendirilebilen hastaların %82,6'sında IFRT, %15,2'sinde ISRT ve %2,2'sinde EFRT uygulanmıştı. RT uygulama tekniği değerlendirilebilen hastalarda ise 2D RT %58,8, 3D-CRT %28,7 ve IMRT/VMAT %12,5 oranındaydı. Çalışma grubundaki bu dağılım, yaklaşık 25 yıllık çalışma dönemindeki HL tedavi yaklaşımlarının değişimini yansıtmaktaydı.
- Toplam izlem süresi ortanca 10,35 yıl olup 1,01–24,77 yıl arasında değişmekteydi. Tedavi tamamlandıktan sonra ilk tiroid bozukluğunun ortaya çıkışına kadar geçen ortanca süre 2,23 yıl (0,17–21,24 yıl) idi. İlk tiroid laboratuvar bozukluğu ortanca 2,22 yılda (0,17–14,15 yıl), tiroid USG'deki ilk patolojik bulgu ise ortanca 5,40 yılda (0,18–23,72 yıl) saptandı. Böylece tiroid etkileniminin tedaviden sonraki ilk aylardan başlayabildiği ve 20 yılı aşan sürede yeni bozuklukların ortaya çıkabildiği gösterildi.
- Herhangi bir tiroid bozukluğunun gelişim zamanı üzerinde boyun bölgesinin RT alanında bulunması bağımsız olarak etkiliydi. Boyun bölgesinin RT alanında bulunması, tiroid bozukluğu gelişim hızında yaklaşık 1,9 kat artış ile ilişkiliydi (p=0,017). Ayrıca 2015–2024 döneminde tanı alan hastalarda 1999–2004 döneminde tanı alanlara göre tiroid

bozukluğunun daha erken saptandığı görüldü; ancak bu ilişkinin farklı izlem süreleri ve zaman içerisinde değişen tiroid sürveyans uygulamalarından etkilenebileceği düşünüldü.

- İlk tiroid laboratuvar bozukluğunun gelişim zamanında da RT maruziyetinin özellikleri belirleyiciydi. Çok değişkenli analizde toplam RT dozundaki her 1 Gy artış, ilk laboratuvar bozukluğunun gelişim hızında 1,034 kat artışla (p=0,031); tiroid bezinin tamamının RT alanında bulunması ise bezin tamamının alanda bulunmamasına göre yaklaşık 2,1 kat daha yüksek gelişim hızıyla ilişkiliydi (p=0,047).
- İlk tiroid laboratuvar değerlendirmesinde en sık saptanan bozukluk subklinik hipotiroidiydi ve hastaların %61,1'inde görüldü. Başlangıçta subklinik hipotiroidisi bulunan ve izlemde TFT seyri değerlendirilmiş olan 94 hastanın %34,0'ında tiroid fonksiyonları normale dönerken, %23,4'ünde subklinik hipotiroidi devam etti ve %42,6'sında primer hipotiroidi gelişti. İzlem sonunda tüm çalışma grubunda geçici subklinik hipotiroidi %18,3, devam eden subklinik hipotiroidi ise %12,6 oranındaydı.
- Tedaviden sonra subklinik hipotiroidinin ortaya çıkışına kadar geçen ortanca süre 3,83 yıl (0,24–10,08 yıl) idi. Demografik ve tedavi özelliklerinin subklinik hipotiroidi gelişim zamanı üzerinde anlamlı etkisi gösterilemedi.
- İzlem süresince 82 hastada (%46,9) primer hipotiroidi saptandı. Primer hipotiroidisi bulunan hastalarda RT uygulanma oranı ve CED tek değişkenli analizlerde daha yüksek olmakla birlikte, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde bağımsız olarak ilişkili kalan değişken boyun-SCF RT dozu oldu. Boyun-SCF RT dozundaki her 1 Gy artış, primer hipotiroidi saptanma olasılığının 1,084 kat daha yüksek olmasıyla ilişkiliydi (p=0,017).
- Tedavi tamamlandıktan sonra primer hipotiroidi gelişimine kadar geçen ortanca süre 2,36 yıl olup 0,11–17,73 yıl arasında değişmekteydi. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde toplam RT dozundaki her 1 Gy artış, primer hipotiroidi gelişim hızında 1,026 kat artış ile bağımsız olarak ilişkiliydi (p=0,006). Ayrıca 1999–2004 döneminde tanı alan hastalara kıyasla 2015–2024 döneminde tanı alan hastalarda primer hipotiroidi

gelişim hızı yaklaşık 3,1 kat daha yüksekti (p=0,001). Bu bulgunun dönemler arasındaki izlem süreleri ve sürveyans farklılıkları göz önünde bulundurularak yorumlanması gerektiği düşünüldü.

- Na-LT4 başlanmasına kadar geçen ortanca süre tedavi bitiminden sonra 2,62 yıl olup 0,12–20,53 yıl arasında değişmekteydi. Çok değişkenli analizde HL tanı yaşının daha küçük olması, ailede tiroid hastalığı öyküsünün bulunması ve relaps veya progresif hastalık gelişimi, Na-LT4'ün daha erken başlanmasıyla ilişkiliydi.
- Subklinik hipertiroidi altı hastada (%3,4) saptandı. Toplam RT dozu subklinik hipertiroidiyi ayırt etmede anlamlı bulundu; ≥29,9 Gy değerinde duyarlılık %80,0 ve özgüllük %82,3 idi (p=0,038). Tedavi tamamlandıktan sonra subklinik hipertiroidinin gelişimine kadar geçen ortanca süre 4,24 yıl olup 0,04–14,15 yıl arasında değişmekteydi.
- Tiroid USG değerlendirmesi bulunan 153 hastanın 111'inde (%72,5) tiroid USG'de izlem sırasında en az bir patolojik bulgu saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde toplam izlem süresindeki her bir yıllık artış, tiroid USG'de patolojik bulgu saptanma olasılığının 1,145 kat daha yüksek olmasıyla ilişkiliydi (p=0,001). Ailede tiroid hastalığı öyküsü bulunanlarda ise tiroid USG'de patolojik bulgu saptanma olasılığı 13,33 kat daha yüksekti (p=0,014).
- Tiroid USG'si bulunan hastaların 28'inde (%18,3) parankim heterojenitesi saptandı; otoimmün tiroidit kriterlerini toplam 31 hasta (%17,7) karşıladı. Tiroid otoantikor pozitifliği tedavi sonrasında ortanca 1,59 yılda, parankim heterojenitesi ise ortanca 3,64 yılda saptandı. Parankim heterojenitesi olan ve olmayan hastalar arasında incelenen demografik ve tedavi değişkenleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı.
- Tiroid USG değerlendirmesi bulunan 153 hastanın 62'sinde (%40,5) tiroid bezi hacminde azalma saptandı. Tiroid bezi hacminde azalma bulunan hastalarda ailede tiroid hastalığı öyküsü daha sık ve Dort daha yüksekti. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ailede tiroid hastalığı öyküsü, tiroid bezi hacminde azalmanın bağımsız belirleyicisi olarak saptandı; aile öyküsü

bulunan hastalarda tiroid bezi hacminde azalma olasılığı 3,85 kat daha yüksekti (p=0,021).

- Tedavi bitiminden sonra tiroid bezi hacminde azalmanın saptanmasına kadar geçen ortanca süre 4,98 yıl olup 0,81–20,15 yıl arasında değişmekteydi. Dort, tiroid hacminde azalmayı ayırt etmede anlamlı bulundu; ≥19,4 Gy değerinde duyarlılık %80,0, özgüllük %63,0 idi (AUC=0,698; p=0,014).
- Tiroid nodülü, tüm çalışma grubunda 65 hastada (%37,1), tiroid USG'si bulunan 153 hasta içerisinde ise %42,5 oranında saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde toplam izlem süresindeki her bir yıllık artış, tiroid nodülü saptanma olasılığının 1,159 kat daha yüksek olmasıyla bağımsız olarak ilişkiliydi (p<0,001). Toplam izlem süresi tiroid nodülü saptanmasını ayırt etmede anlamlı bulundu; ≥13,6 yıl değerinde duyarlılık %50,8 ve özgüllük %80,5 idi (p<0,001).
- Tedavi tamamlandıktan sonra tiroid nodülü saptanmasına kadar geçen ortanca süre 8,63 yıl olup 0,18–23,72 yıl arasında değişmekteydi. Nodül gelişim zamanı üzerinde çok değişkenli Cox regresyon analizinde bağımsız olarak ilişkili kalan değişken RT uygulama tekniğiydi; IMRT/VMAT veya 3D-CRT uygulananlarda 2D RT'ye göre nodül daha erken saptandı. Bununla birlikte, RT tekniklerinin farklı tedavi dönemlerinde kullanılması ve bu dönemlerdeki izlem sürelerinin ve USG sürveyans uygulamalarının farklılığının bu durumda etkili olabileceği düşünüldü.
- Benign ve malign tiroid nodülleri karşılaştırıldığında, değerlendirilen USG özellikleri içerisinde mikrokalsifikasyon malign nodüllerde daha sık saptandı (%50,0'a karşı %9,3). Diğer demografik, klinik ve USG özelliklerinde anlamlı farklılık bulunmadı.
- Sekonder tiroid malignitesi, çalışma grubundaki 10 hastada (%5,7) saptandı. Patolojik değerlendirmede 9 hastada PTK, 1 hastada Hürthle hücreli karsinom saptanmıştı. Malignite gelişen hastaların tamamı RT almıştı. RT alan yaklaşımı bilgisi bulunan malign olguların tamamında IFRT uygulanmıştı. ISRT uygulanan hastalarda sekonder tiroid malignitesi

saptanmadı. RT uygulama tekniği bilgisi bulunan hastalar arasında ise IMRT/VMAT uygulananlarda sekonder tiroid malignitesi görülmedi.

- Tedavi tamamlandıktan sonra sekonder tiroid malignitesi gelişimine kadar geçen ortanca süre 8,94 yıl olup 4,09–23,78 yıl arasında değişmekteydi. En erken sekonder tiroid malignitesinin tedavi bitiminden 4,09 yıl sonra saptanmış olması, uzun dönem riskin yanı sıra tedavi sonrası ilk 5 yıl içinde de sekonder tiroid malignitesi açısından dikkatli değerlendirme gerekliliğine işaret etmektedir.
- Çocukluk çağı HL sağ kalanlarında tiroid izlemi tedavi tamamlandıktan sonraki erken dönemden itibaren başlatılmalı ve uzun dönem sürdürülmelidir. Çalışmamızda ilk tiroid bozukluğunun 0,17 yıl kadar erken, yeni tiroid bozukluklarının ise 20 yıldan daha uzun süre sonra saptanabilmesi bu yaklaşımı desteklemektedir.
- Tiroid geç etkileri açısından risk değerlendirilirken yalnızca boyun bölgesine RT uygulanıp uygulanmadığı değil, tiroid bezinin RT alanındaki konumu, boyun-SCF ve toplam RT dozu ile mümkün olduğunda tiroid bezinin aldığı doz da dikkate alınmalıdır. Mediasten ve/veya SCF gibi komşu alanlara uygulanan RT'nin de tiroid maruziyetine katkıda bulunabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
- Subklinik hipotiroidinin izlemde normalleşebilmesi, kalıcı olabilmesi veya primer hipotiroidiye ilerleyebilmesi nedeniyle tek bir TFT sonucu üzerinden kalıcı sonlanım kararı verilmemeli; seri laboratuvar değerlendirmeleri yapılmalıdır.
- Çocukluk çağı HL sağ kalanlarında uzun dönem tiroid izlemi sırasında yapısal tiroid değişiklikleri de göz önünde bulundurulmalı; tiroid USG değerlendirmesi tedavi maruziyetleri ve bireysel risk faktörleri dikkate alınarak planlanmalıdır.
- Ailede tiroid hastalığı öyküsü, özellikle yapısal tiroid bozuklukları açısından uzun dönem izlemin planlanmasında bireysel bir risk göstergesi olarak dikkate alınmalıdır.
- Tiroid nodüllerinin ortanca 8,63 yılda, sekonder tiroid malignitelerinin ise ortanca 8,94 yılda saptanması ve her iki sonlanımın da 20 yıldan daha uzun

süre sonra ortaya çıkabilmesi nedeniyle yapısal tiroid sürveyansı tedaviden sonraki ilk yıllarla sınırlandırılmamalıdır.

- Tiroid nodülü saptanan hastalarda malignite riskinin değerlendirilmesinde nodülün ultrasonografik özellikleri dikkate alınmalı; özellikle mikrokalsifikasyon varlığı açısından dikkatli değerlendirme yapılmalıdır.
- Modern RT alan yaklaşımları ve uygulama tekniklerinin uzun dönem tiroid etkilerini güvenilir biçimde değerlendirebilmek için daha geniş hasta gruplarında ve daha uzun izlem süreleriyle çalışmalar yapılmalıdır. Mevcut kohortta ISRT ve IMRT/VMAT uygulanan hastaların daha yakın dönemde tedavi edilmiş olması, uzun latent dönemli yapısal ve neoplastik sonlanımların karşılaştırılmasını sınırlamaktadır.
- Gelecekte yapılacak çalışmalarda yalnızca uygulanan toplam RT dozu veya boyun-SCF RT dozu değil, Dort ve doz-hacim ilişkisini yansıtan diğer parametrelerin değerlendirilmesi uygun olacaktır.
- Çalışmanın tek merkezli ve retrospektif yapısı, yaklaşık 25 yıllık dönemde tedavi ve sürveyans uygulamalarındaki değişiklikler, bazı RT parametrelerindeki eksik veriler ve çalışma grubunun tedavi sonrası tiroid laboratuvar ve/veya USG anormalliği bulunan seçilmiş hastalardan oluşması sonuçların yorumlanmasında dikkate alınmalıdır. Çocukluk çağı HL sağ kalanlarında tiroid geç etkilerinin sıklığını ve bağımsız risk faktörlerini belirlemeye yönelik, standardize izlem protokollerinin kullanıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Munir F, Hardit V, Sheikh IN, AlQahtani S, He J, Cuglievan B, et al. Classical Hodgkin Lymphoma: From Past to Future-A Comprehensive Review of Pathophysiology and Therapeutic Advances. Int J Mol Sci. 2023;24(12).
2. Heneghan MB, Belsky JA, Milgrom SA, Forlenza CJ. The pediatric approach to Hodgkin lymphoma. Semin Hematol. 2024;61(4):245-52.
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-48.
4. Gunderson and Tepper's Clinical Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2026.
5. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. J Clin Oncol. 2010;28(23):3680-6.
6. Lo AC, Dieckmann K, Pelz T, Gallop-Evans E, Engenhart-Cabillic R, Vordermark D, et al. Pediatric classical Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2021;68 Suppl 2:e28562.
7. Flerlage JE, Hiniker SM, Armenian S, Benya EC, Bobbey AJ, Chang V, et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma, Version 3.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(6):733-54.
8. Board PDQPTE. Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.
9. Ehrhardt MJ, Flerlage JE, Armenian SH, Castellino SM, Hodgson DC, Hudson MM. Integration of Pediatric Hodgkin Lymphoma Treatment and Late Effects Guidelines: Seeing the Forest Beyond the Trees. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(6):755-64.
10. Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014;2014(1):488-94.
11. Inskip PD, Veiga LHS, Brenner AV, Sigurdson AJ, Ostroumova E, Chow EJ, et al. Hypothyroidism after Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. Radiat Res. 2018;190(2):117-32.
12. Clement SC, Kremer LCM, Verburg FA, Simmons JH, Goldfarb M, Peeters RP, et al. Balancing the benefits and harms of thyroid cancer surveillance in survivors of Childhood, adolescent and young adult cancer: Recommendations from the international Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. Cancer Treat Rev. 2018;63:28-39.

13. Healy JC, Shafford EA, Reznek RH, Webb JA, Thomas JM, Bomanji JB, et al. Sonographic abnormalities of the thyroid gland following radiotherapy in survivors of childhood Hodgkin's disease. Br J Radiol. 1996;69(823):617-23.

14. Bonato C, Severino RF, Elnecave RH. Reduced thyroid volume and hypothyroidism in survivors of childhood cancer treated with radiotherapy. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008;21(10):943-9.

15. Bossi G, Larizza D, Sommaruga G, Corbella F, Klersy C, Aricò M. Thyroid volume is progressively reduced as a sequela of neck irradiation for childhood Hodgkin's disease. Haematologica. 1998;83(8):754-6.

16. van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, Pieters R, de Muinck Keizer-Schrama SM, van den Heuvel-Eibrink MM. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. Hum Reprod Update. 2012;18(1):12-28.

17. Inskip PD, Veiga LHS, Brenner AV, Sigurdson AJ, Ostroumova E, Chow EJ, et al. Hyperthyroidism After Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;104(2):415-24.

18. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2025 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2024;99(12):2367-78.

19. Kelly KM, Friedberg JW. Classic Hodgkin Lymphoma in Adolescents and Young Adults. J Clin Oncol. 2024;42(6):653-64.

20. Belsky JA, Hochberg J, Giulino-Roth L. Diagnosis and management of Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults. Best Pract Res Clin Haematol. 2023;36(1):101445.

21. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanser İstatistikleri 2020. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2025.

22. Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric cancer registry in Turkey 2002-2024 (TPOG and TPHD): The data from the last 23 years. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(16_suppl):e22012-e.

23. Dilly-Feldis M, Aladjidi N, Refait JK, Parrens M, Ducassou S, Rullier A. Expression of PD-1/PD-L1 in children's classical Hodgkin lymphomas. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(5):e27571.

24. Eichenauer DA, Andre M, Borchmann P, Collins GP, Doherty I, Eich HT, et al. Hodgkin lymphoma: EHA Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Hemasphere. 2026;10(6):e70422.

25. Stoevesandt D, Steglich J, Bartelt JM, Kurch L, McCarten KM, Flerlage JE, et al. CT, MRI, and FDG PET/CT in the Assessment of Lymph Node Involvement in Pediatric Hodgkin Lymphoma: An Expert Consensus Definition by an International Collaboration on Staging Evaluation and Response Criteria Harmonization for Children, Adolescent, and Young Adult Hodgkin Lymphoma (SEARCH for CAYAHL). Radiology. 2025;314(1):e232650.

26. Kahn JM, Mauz-Korholz C, Hernandez T, Milgrom SA, Castellino SM. Pediatric and Adolescent Hodgkin Lymphoma: Paving the Way for Standards of Care and Shared Decision Making. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2024;44(3):e432420.

27. Daw S, Hasenclever D, Mascarin M, Fernandez-Teijeiro A, Balwierz W, Beishuizen A, et al. Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. Hemasphere. 2020;4(1):e329.

28. Flerlage JE, Waters-Banker C, Fanale M, Beckerman R, Castellino SM, Liu N. A systematic literature review of clinical evidence and treatment burden in newly diagnosed high-risk pediatric patients with classical Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2024;71(8):e31027.

29. Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology. 8th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2021.

30. Abstract Book: Topic: 13(th) International Symposium on Hodgkin Lymphoma; October 2024. Hemasphere. 2024;8(Suppl 2).

31. Zhu Y, Liu K, Rosen ST, Zhu H, Liu W. International Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Versus Brentuximab Vedotin for Patients With Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. Hematol Oncol. 2026;44(1):e70165.

32. Li B, Yang J, Li J, Huang J, Li Z. Nivolumab-AVD versus Brentuximab Vedotin-AVD as First-Line Treatment for Advanced-Stage Classical Hodgkin Lymphoma: A Cost-Effectiveness Analysis. Clinicoecon Outcomes Res. 2026;18:590836.

33. Castellino SM, Li H, Herrera AF, Leblanc M, Parsons SK, Unger JM, et al. Nivolumab-AVD Is Superior to Brentuximab Vedotin-AVD with 3-Year Follow-Up of S1826 in Adolescent Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2026;44(6):449.

34. Buglione M, Guerini AE, Filippi AR, Spiazzi L, Pasinetti N, Magli A, et al. A Systematic Review on Intensity Modulated Radiation Therapy for Mediastinal Hodgkin's Lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2021;167:103437.

35. Hoppe BS, Mailhot-Vega RB, Renfro LA, Pei Q, Charpentier AM, Parikh RR, et al. Comparison of Contemporary Radiation Therapy Approaches in Combined Modality Treatment on Pediatric High-Risk Classic Hodgkin Lymphoma Study: AHOD 1331. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2025;123(4):972-9.

36. Wirth A, Mikhaeel NG, Aleman BMP, Pinnix CC, Constine LS, Ricardi U, et al. Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020;107(5):909-33.

37. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, Aleman B, Poortmans P, Lievens Y, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. Radiother Oncol. 2006;79(3):270-7.

38. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;89(4):854-62.

39. Burton C, Allen P, Herrera AF. Paradigm Shifts in Hodgkin Lymphoma Treatment: From Frontline Therapies to Relapsed Disease. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2024;44(3):e433502.

40. Zhou R, Ng A, Constine LS, Stovall M, Armstrong GT, Neglia JP, et al. A Comparative Evaluation of Normal Tissue Doses for Patients Receiving Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma on the Childhood Cancer Survivor Study and Recent Children's Oncology Group Trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;95(2):707-11.

41. Landier W, Skinner R, Wallace WH, Hjorth L, Mulder RL, Wong FL, et al. Surveillance for Late Effects in Childhood Cancer Survivors. J Clin Oncol. 2018;36(21):2216-22.

42. DeVine A, Landier W, Hudson MM, Constine LS, Bhatia S, Armenian SH, et al. The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers: A Review. JAMA Oncol. 2025;11(5):544-53.

43. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. Lancet. 2017;390(10101):1550-62.

44. Bhattacharyya SS, Singh A. Acquired Hypothyroidism in Children. Indian J Pediatr. 2023;90(10):1025-9.

45. Sperling Pediatric Endocrinology. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.

46. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. JAMA Pediatr. 2016;170(10):1008-19.

47. Metwalley KA, Farghaly HS. Subclinical hypothyroidism in children: updates for pediatricians. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2021;26(2):80-5.

48. Rodriguez L, Dinauer C, Francis G. Treatment of hypothyroidism in infants, children and adolescents. Trends Endocrinol Metab. 2022;33(7):522-32.

49. Vaidyanathan P. Update on Pediatric Hyperthyroidism. Adv Pediatr. 2022;69(1):219-29.

50. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Léger J, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. Eur Thyroid J. 2022;11(1).

51. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2015;4(3):149-63.

52. Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):45-9.

53. Doğan M, Acikgoz E, Acikgoz M, Cesur Y, Ariyuca S, Bektas MS. The frequency of Hashimoto thyroiditis in children and the relationship between

urinary iodine level and Hashimoto thyroiditis. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011;24(1-2):75-80.

54. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2015;25(7):716-59.

55. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. Eur Thyroid J. 2022;11(6).

56. Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2019;26(5):266-74.

57. Sandy JL, Titmuss A, Hameed S, Cho YH, Sandler G, Benitez-Aguirre P. Thyroid nodules in children and adolescents: Investigation and management. J Paediatr Child Health. 2022;58(12):2163-8.

58. Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. Radiat Res. 2010;174(6):741-52.

59. Pinnix CC, Cella L, Andraos TY, Ayoub Z, Milgrom SA, Gunther J, et al. Predictors of Hypothyroidism in Hodgkin Lymphoma Survivors After Intensity Modulated Versus 3-Dimensional Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;101(3):530-40.

60. Cella L, Conson M, Caterino M, De Rosa N, Liuzzi R, Picardi M, et al. Thyroid V30 predicts radiation-induced hypothyroidism in patients treated with sequential chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(5):1802-8.

61. Çağlar AA, Oğuz A, Pınarlı FG, Karadeniz C, Okur A, Bideci A, et al. Thyroid abnormalities in survivors of childhood cancer. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2014;6(3):144-51.

62. Jin HY, Lee JA, Park M, Lee DE, Park HJ. Characteristics and clinical course of thyroid abnormalities arisen in long term survivors of childhood cancer. BMC Pediatr. 2023;23(1):124.

63. Flück CE, Kariyawasam D, Ceppi F, Shalitin S, Busiah K. Endocrine-Related Adverse Conditions in Pediatric Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Position Statement from the Clinical Practice Committee of the European Society for Pediatric Endocrinology. Horm Res Paediatr. 2025:1-4.

64. Metzger ML, Howard SC, Hudson MM, Gow KW, Li CS, Krasin MJ, et al. Natural history of thyroid nodules in survivors of pediatric Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2006;46(3):314-9.

65. Baran JA, Halada S, Bauer AJ, Li Y, Isaza A, Patel T, et al. Thyroid Ultrasound Screening in Childhood Cancer Survivors following Radiotherapy. Horm Res Paediatr. 2024;97(3):243-53.

66. Brignardello E, Corrias A, Isolato G, Palestini N, Cordero di Montezemolo L, Fagioli F, et al. Ultrasound screening for thyroid carcinoma in childhood cancer survivors: a case series. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(12):4840-3.

67. Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, Whitton JA, Srivastava D, Leisenring WM, et al. The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Pediatr Blood Cancer. 2014;61(1):53-67.

68. Furui Y, Morita D, Okura E, Komori K, Saito S, Hirabayashi K, et al. Thyroid tumor surveillance using ultrasound in childhood cancer survivors. Pediatr Int. 2020;62(5):562-8.

69. Tuli G, Calcaterra V, Di Mase R, Vigone MC, Gastaldi R, Ferrigno R, et al. Thyroid function and ultrasound surveillance in childhood cancer survivors (CCS): a position paper of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). J Endocrinol Invest. 2026;49(8):1743-58.

70. Hudson MM, Bhatia S, Casillas J, Landier W. Long-term Follow-up Care for Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Survivors. Pediatrics. 2021;148(3).

71. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(9):3227-32.

72. Ali N, Selim M, Salah Z, El Nabarawy NM, Hussein H, Sidhom I. Cardiovascular and Thyroid Late Effects in Pediatric Patients With Hodgkin Lymphoma Treated With ABVD Protocol. J Pediatr Hematol Oncol. 2023;45(4):e455-e63.

73. Mittal A, Bhethanabhotla S, Ganguly S, Vishnubhatla S, Khadgawat R, Patel C, et al. Late effects in pediatric Hodgkin lymphoma survivors after uniform treatment with ABVD with or without radiotherapy. Pediatr Blood Cancer. 2021;68(11):e29293.

74. Macklin-Doherty A, Jones M, Coulson P, Bruce C, Chau I, Alexander E, et al. Risk of thyroid disorders in adult and childhood Hodgkin lymphoma survivors 40 years after treatment. Leuk Lymphoma. 2022;63(3):562-72.

75. Aydıner Ö, Karakoç Aydıner E, Akpınar İ, Turan S, Bereket A. Normative Data of Thyroid Volume-Ultrasonographic Evaluation of 422 Subjects Aged 0-55 Years. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2015;7(2):98-101.

76. Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. Semin Radiat Oncol. 2010;20(1):30-44.

77. Board PDQPTE. Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.

78. Kourti M, Papakonstantinou E, Papagianni A, Arsos G, Ioannidou M, Pantoleon A, et al. Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents of Northern Greece:

25-Year Results and Long-term Follow-up. J Pediatr Hematol Oncol. 2023;45(6):322-6.

79. Massimino M, Gandola L, Mattavelli F, Pizzi N, Seregni E, Pallotti F, et al. Radiation-induced thyroid changes: a retrospective and a prospective view. Eur J Cancer. 2009;45(14):2546-51.

80. Kimura T, Van Keymeulen A, Golstein J, Fusco A, Dumont JE, Roger PP. Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models. Endocr Rev. 2001;22(5):631-56.

81. Shafford EA, Kingston JE, Healy JC, Webb JA, Plowman PN, Reznek RH. Thyroid nodular disease after radiotherapy to the neck for childhood Hodgkin's disease. Br J Cancer. 1999;80(5-6):808-14.

82. Jereczek-Fossa BA, Alterio D, Jassem J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R. Radiotherapy-induced thyroid disorders. Cancer Treat Rev. 2004;30(4):369-84.

83. Waguespack SG. Thyroid Sequelae of Pediatric Cancer Therapy. Horm Res Paediatr. 2019;91(2):104-17.

84. Bölling T, Geisenheiser A, Pape H, Martini C, Rübe C, Timmermann B, et al. Hypothyroidism after head-and-neck radiotherapy in children and adolescents: preliminary results of the "Registry for the Evaluation of Side Effects After Radiotherapy in Childhood and Adolescence" (RiSK). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(5):e787-91.

85. Demirkaya M, Sevinir B, Saglam H, Ozkan L, Akaci O. Thyroid functions in long-term survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and radiotherapy. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2011;3(2):89-94.

86. Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, Cox RS, Link MP, Kaplan HS. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. Cancer. 1984;53(4):878-83.

87. Bhatia S, Ramsay NK, Bantle JP, Mertens A, Robison LL. Thyroid Abnormalities after Therapy for Hodgkin's Disease in Childhood. Oncologist. 1996;1(1 & 2):62-7.

88. Lee HJ, Hahn SM, Jin SL, Shin YJ, Kim SH, Lee YS, et al. Subclinical Hypothyroidism in Childhood Cancer Survivors. Yonsei Med J. 2016;57(4):915-22.

89. Metzger ML, Hudson MM, Somes GW, Shorr RI, Li CS, Krasin MJ, et al. White race as a risk factor for hypothyroidism after treatment for pediatric Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2006;24(10):1516-21.

90. Milano MT, Vargo JA, Yorke ED, Ronckers CM, Kremer LC, Chafe SMJ, et al. Primary Hypothyroidism in Childhood Cancer Survivors Treated With Radiation Therapy: A PENTEC Comprehensive Review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024;119(2):482-93.

91. Chemaitilly W, Cohen LE. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments. Eur J Endocrinol. 2017;176(4):R183-r203.

92. Garces-Visier C, Conejero-Gonzalez P, Andion-Catalan M, Martin-Vega A, Munoz-Hernandez D, Espinoza-Vega ML, et al. Thyroid abnormalities in patients with Hodgkin lymphoma: The importance of close surveillance. An Pediatr (Engl Ed). 2024;100(5):325-32.

93. Nagayama Y. Radiation-related thyroid autoimmunity and dysfunction. Journal of Radiation Research. 2018;59(suppl_2):ii98-ii107.

94. Soberman N, Leonidas JC, Cherrick I, Schiff R, Karayalcin G. Sonographic abnormalities of the thyroid gland in longterm survivors of Hodgkin disease. Pediatr Radiol. 1991;21(4):250-3.

95. Stewart RR, David CL, Eftekhari F, Ried HL, Fuller LM, Fornage BD. Thyroid gland: US in patients with Hodgkin disease treated with radiation therapy in childhood. Radiology. 1989;172(1):159-63.

96. Solt I, Gaitini D, Pery M, Hochberg Z, Stein M, Arush MW. Comparing thyroid ultrasonography to thyroid function in long-term survivors of childhood lymphoma. Med Pediatr Oncol. 2000;35(1):35-40.

97. Crom DB, Kaste SC, Tubergen DG, Greenwald CA, Sharp GB, Hudson MM. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors. Med Pediatr Oncol. 1997;28(1):15-21.

98. Reiners C, Drozd V, Yamashita S. Hypothyroidism after radiation exposure: brief narrative review. J Neural Transm (Vienna). 2020;127(11):1455-66.

99. Agate L, Mariotti S, Elisei R, Mossa P, Pacini F, Molinaro E, et al. Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(7):2729-36.

100. Imaizumi M, Ohishi W, Nakashima E, Sera N, Neriishi K, Yamada M, et al. Thyroid Dysfunction and Autoimmune Thyroid Diseases Among Atomic Bomb Survivors Exposed in Childhood. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2017;102(7):2516-24.

101. Campbell BA, Hornby C, Cunninghame J, Burns M, MacManus M, Ryan G, et al. Minimising critical organ irradiation in limited stage Hodgkin lymphoma: a dosimetric study of the benefit of involved node radiotherapy. Ann Oncol. 2012;23(5):1259-66.

102. Maraldo MV, Jørgensen M, Brodin NP, Aznar MC, Vogelius IR, Petersen PM, et al. The impact of involved node, involved field and mantle field radiotherapy on estimated radiation doses and risk of late effects for pediatric patients with Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2014;61(4):717-22.

103. Riley AS, McKenzie GAG, Green V, Schettino G, England RJA, Greenman J. The effect of radioiodine treatment on the diseased thyroid gland. Int J Radiat Biol. 2019;95(12):1718-27.

104. Arczewska KD, Sys D, Nilsen HL, Piekiełko-Witkowska A. DNA Damage and Repair in Thyroid Physiology and Disease. Endocrine Reviews. 2026;47(1):121-57.

105. Ho WL, Zacharin MR. Thyroid carcinoma in children, adolescents and adults, both spontaneous and after childhood radiation exposure. Eur J Pediatr. 2016;175(5):677-83.

106. Fornwalt B, Melachuri M, Kubina M, McDaniel J, Jeyakumar A. Pediatric Thyroid Nodules: Ultrasound Characteristics as Indicators of Malignancy. OTO Open. 2022;6(1):2473974x211073702.

107. Richman DM, Benson CB, Doubilet PM, Peters HE, Huang SA, Asch E, et al. Thyroid Nodules in Pediatric Patients: Sonographic Characteristics and Likelihood of Cancer. Radiology. 2018;288(2):591-9.

108. Haddy N, El-Fayech C, Guibout C, Adjadj E, Thomas-Teinturier C, Oberlin O, et al. Thyroid adenomas after solid cancer in childhood. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(2):e209-15.

109. Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, Mertens AC, Liu Y, et al. Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers. Radiat Res. 2006;166(4):618-28.

110. Saenko V, Mitsutake N. Radiation-Related Thyroid Cancer. Endocrine Reviews. 2024;45(1):1-29.

111. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, Winter DL, Reulen RC, Stiller CA, et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. Int J Cancer. 2009;125(10):2400-5.

112. Michaelson EM, Chen YH, Silver B, Tishler RB, Marcus KJ, Stevenson MA, et al. Thyroid malignancies in survivors of Hodgkin lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88(3):636-41.

113. Veiga LH, Holmberg E, Anderson H, Pottern L, Sadetzki S, Adams MJ, et al. Thyroid Cancer after Childhood Exposure to External Radiation: An Updated Pooled Analysis of 12 Studies. Radiat Res. 2016;185(5):473-84.

114. Inskip PD. Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer. Med Pediatr Oncol. 2001;36(5):568-73.

115. Gow KW, Lensing S, Hill DA, Krasin MJ, McCarville MB, Rai SN, et al. Thyroid carcinoma presenting in childhood or after treatment of childhood malignancies: An institutional experience and review of the literature. J Pediatr Surg. 2003;38(11):1574-80.

116. van Iersel L, Mulder RL, Denzer C, Cohen LE, Spoudeas HA, Meacham LR, et al. Hypothalamic-Pituitary and Other Endocrine Surveillance Among Childhood Cancer Survivors. Endocrine Reviews. 2022;43(5):794-823.

117. Cameselle-Teijeiro JM, Sobrinho-Simões M. Cribriform-morular variant of thyroid carcinoma. Pathologica. 2019;111(1):1-3.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KANSER ENSTİTÜSÜ ARAŞTIRMA ETİK KURULU (KENAREK) KARAR FORMU

Toplantı Tarihi: 24 Şubat 2026

Karar No: KENAREK-2026-1401

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Araştırma Etik Kurulu (KENAREK), **24 Şubat 2026** tarihinde toplanmıştır.

Sorumlu araştırmacısı **Doç. Dr. Hilal SUSAM ŞEN** olan **KENAREK-2026-1401** numaralı **"Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfomalı Hastalarda Tedavinin Uzun Dönemde Tiroid Fonksiyonları Üzerine Etkileri"** isimli araştırma projesi kurulumuz tarafından bilimsel ve etik açıdan incelenmiş olup, yapılan değerlendirme neticesinde aşağıdaki karar alınmıştır:

☒ Revizyon gerekmeksizin onaylanmıştır.

☐ Revizyonlar tamamlandıktan sonra başkanlık onayı yeterli olarak onaylanmıştır.

☐ Revizyonlar tamamlandıktan sonra tekrar etik kurul değerlendirilmesi gerekmektedir.

☐ Reddedilmiştir.

Adı Soyadı	İmza	Adı Soyadı	İmza
Mutlu Hayran		Pınar Güner Üliç	
Ömer Cennet		Sezin Yüce Sarı	
Hande Canpınar		Hilal Susam Şen	KATILMADI
Ümmühan Yılmaz			

BAŞKANLIK ONAYI

Varsa gerekli revizyonlar da gözden geçirilerek çalışma 27/2/2025 tarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mutlu Hayran
KENAREK Kurul Başkanı
İmza: