

# Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfoma Nedeniyle Tedavi Gören Hastalarda Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

## Evaluation of Thyroid Functions in Patients Treated Pediatric Hodgkin Lymphoma

Mehmet Eltan 

Ferhan Akıcı 

Gönül Aydoğan 

Zafer Şalcıoğlu 

Ali Er 

Hasan Önal 

Ayça İribaş 

Mehmet Emin Darendeliler 

Deniz Tuğcu 

### Öz

**Amaç:** Çocukluk çağı Hodgkin Lenfoma tedavisinde sağkalım oran ve süresi uzadıkça, tedavi sonucu gelişen yan etkilerin görülme sıklığı artmakta ve tedavinin geç etkileri giderek önem kazanmaktadır. Bu çalışmada çocukluk çağında Hodgkin Lenfoma nedeniyle tedavi gören hastalarda, kemoterapi ve radyoterapinin tiroid fonksiyonları üzerine geç yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde, 1994-2013 yılları arasında Hodgkin Lenfoma tanısı ile tedavi götüp, remisyonunda olarak izlenen, en az 6 aydır tedavi almayan, 34'ü erkek, 6'sı kız olmak üzere toplam 40 hastanın tiroid fonksiyonları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Tanı alan hastaların yaş ortalaması 14.13±6.081 (dağılım: 4-31), erkek/kız oranı 34/6 (%85/%15) idi. Ortalama takip süresi 5.54±3.68 yıl (0,92-13,92) idi. Tüm hastalara kemoterapi verildi. Boyun bölgesine radyoterapi 37 hasta (%92,5) almıştı. Ortalama radyoterapi dozu 21.4875±4.48726 Gy idi. Hastalarımızda %72.5 oranında primer hastalık baş-boyun bölgesine lokalize idi. B semptomu 7 hastada (%17,5) vardı. Kırk hastanın 12'inde (%30 hasta) hipotiroidi saptandı, 5 hastaya (%41) klinik hipotiroidi tanısıyla replasman tedavisine başlandı. Bu hastaların 11'i erkek (%91), 1'i kızdı (%9). Hastalarımızın 5'inde (%12.5) yapılan tiroid USG'sinde tiroid bezi nodülü saptandı. Tiroid nodülü saptanan toplam 5 hastanın 3'ü erkek (%60), 2'si kızdı (%40). Hipotiroidi gelişme zamanı 3.10±2.02 yıl, tiroid nodülü oluşma zamanı 8.90±7.10 yıl olarak saptandı. Tiroid sintigrafisi ve tiroid ultrasonografi sonuçlarına göre seçilen üç hasta tiroid biyopsisine yönlendirildi, malinite saptanmadı.

**Sonuç:** Pediatrik Hodgkin Lenfoma hastalarında radyasyona bağlı tiroid hastalıkları, tedaviden sonraki yıllarda, hastalık remisyonunda iken gelişebilir. Özellikle boyun radyoterapisine maruz kalmış hastalar, tiroid fonksiyon bozukluklarının ortaya çıkması açısından yakından takip edilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Hodgkin Lenfoma, çocukluk çağı, kemoterapi, tiroid, geç yan etki

### ABSTRACT

**Objective:** As the survival rate and duration increases in the treatment of childhood Hodgkin's Lymphoma, the incidence of side effects resulting from the treatment increases and the late effects of the treatment become increasingly important. The aim of this study was to evaluate the late side effects of chemotherapy and radiotherapy on thyroid functions in patients treated for Hodgkin's Lymphoma in childhood.

**Method:** Thyroid functions of 40 patients who were treated with diagnosis of Hodgkin's Lymphoma, between 1994 and 2013, followed up in remission in Istanbul Health Sciences University, Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Department of Pediatric Hematology and Oncology, were evaluated retrospectively.

**Results:** The mean age of the patients was 14.13±6.081 (range: 4-31) years, and the male / female ratio was 34/6 (85%/15%). The mean follow-up period was 5.54±3.68 years (0.92-13.92). All patients received chemotherapy. Thirty seven patients (92.5%) received radiotherapy to the neck region. The mean radiotherapy dose was 21.4875±4.48726 Gy. Primary disease was localized to head and neck region in 72.5% of our patients. B symptoms were present in 7 patients (17.5%). Hypothyroidism was detected in 12 of 40 patients (30%) and replacement therapy was started in 5 patients (41%) with the diagnosis of clinical hypothyroidism. Eleven (91%) of these patients were male and 1 (9%) was female. Thyroid gland nodules were detected in 5 (12.5%) of our patients. Of 5 patients with thyroid nodules, 3 were male (60%) and 2 were female (40%). Hypothyroidism was 3.10±2.02 years and thyroid nodule was 8.90±7.10 years. Three patients who were selected according to thyroid scintigraphy and thyroid ultrasonography results were referred to thyroid biopsy and no malignancy was detected.

**Conclusion:** Radiation-induced thyroid diseases in pediatric Hodgkin's Lymphoma patients may develop during the years following treatment, when the disease is in remission. In particular, patients exposed to neck radiotherapy should be closely monitored for the occurrence of thyroid dysfunction.

**Keywords:** Hodgkin's Lymphoma, childhood, chemotherapy, thyroid, late side effect

Alındığı tarih: 07.11.2019

Kabul tarihi: 22.11.2019

Yayın tarihi: 05.12.2019

Deniz Tuğcu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı  
İstanbul - Türkiye

tugcudeniz@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4374-7134

M. Eltan 0000-0001-6977-9620

F. Akıcı 0000-0003-4631-5617

G. Aydoğan 0000-0002-8187-4185

Z. Şalcıoğlu 0000-0001-6069-0179

SBÜ. Kanuni Sultan Süleyman EAH  
Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı  
İstanbul - Türkiye

A. Er 0000-0003-3708-1214

SBÜ. Kanuni Sultan Süleyman EAH

Radyoloji Bilim Dalı

İstanbul - Türkiye

H.Önal 0000-0001-9676-7086

SBÜ. Kanuni Sultan Süleyman EAH

Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

İstanbul - Türkiye

A. İribaş 0000-0002-1686-7114

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü,

Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı

İstanbul - Türkiye

M. E. Darendeliler 0000-0001-9017-4108

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü,

Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı

İstanbul - Türkiye

## GİRİŞ

Pediyatrik Hodgkin Lenfoma nedeniyle kemoterapi ve radyoterapi alarak kür sağlanan hastalarda, sağ kalım oranlarının artmasına paralel olarak, erken ve geç yan etkilerde de artış olmaktadır <sup>(1,2)</sup>.

Tedavi sonrası çocukluk çağı kanserlerinin sık görülen geç komplikasyonları arasında nörolojik, kardiyak, pulmoner ve gonadal bozukluklar, kemik yoğunluğunda azalma, kemik ve yumuşak doku gelişiminde defektler ve sekonder malign tümörlere yatkınlık bulunmaktadır <sup>(3)</sup>.

Bu çalışmada çocukluk çağında Hodgkin Lenfoma nedeniyle tedavi görmüş ve remisyonda olarak izlenen hastalarda geç yan etki olarak tiroid işlevlerinin ve nodül gelişiminin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde, 1994-2013 yılları arasında, Hodgkin Lenfoma tanısı ile takip ve tedavi edilen, remisyonda 40 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, histopatolojik tip, evre, radyoterapi alma yaşı, dozu, radyoterapiden sonra geçen süre, tedavi protokolleri, TSH, serbest T4 (sT4), anti-tiroglobulin, anti-tiroidperoksidaz, kalsitonin, tiroglobulin (Tg), tiroid ultrasonografi (US), hipotiroidi ve nodül varlığı, oluşturma zamanı incelendi. Nodül saptanan hastalar izleme alınarak, biyopsi yapıldı.

Tiroid işlevlerine göre; TSH artışı ile birlikte ve sT4 düzeylerinin düşük bulunması primer hipotiroidi, TSH artışı ve sT4 normal sınırlar içinde olması kompanse primer hipotiroidi olarak tanımlandı.

TSH, sT4, tiroid antikoları (anti-Tg, anti-TPO) ölçümleri immunoassay yöntemi ile Bechman DXI 600 cihazı kullanılarak yapıldı. Tg ECLIA yöntemi ile C 8000 cihazı ve kalsitonin CLIA yöntemi ile Immülite 2000 cihazı kullanılarak ölçüldü. Hastaların tiroid US Philips HD Envisor 2007 Ultrason Cihazı ile radyoloji

uzman doktoru tarafından yapıldı.

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanıldı. Sonuçlarda anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

Çalışma için lokal etik komite onayı alındı (2014-32).

## BULGULAR

Hastaların klinik bulgularının bazıları Tablo 1 özetlenmiştir. Hastaların 34'ü (%85) erkek ve 6'sı kız (%15) ve ortalama  $\pm$ SD izlem süresi  $7.8 \pm 4.5$  (sınırlar. 0.8-18) yıl idi. Hastaların tamamı kombine kemoterapi (KT) almıştı. Yaşları 4 ile 31 arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $14.1 \pm 6.1$  olarak saptandı. Ortalama radyoterapi (RT) alma yaşı  $9.5 \pm 4.1$ , ortalama RT dozu  $21.48 \pm 4.48$  idi Hastaların 31'inde (%77.5) baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulanmıştı

Hastalar tanı aldıklarında klinik ve histopatolojik özelliklerine göre değerlendirildiğinde; 4 hasta (%10) evre I, 19 hasta (%47.5) evre II, 13 hasta (%32.5) evre III, 4 hasta (%10) evre IV idi.

Histopatolojik olarak 4 hasta (%10) lenfositten zengin, 27 hasta (%67.5) mikst sellüler, 8 hasta (%20) nodüler sklerozan, 1 hasta (%2.5) lenfositten fakir grupta idi (Şekil 1). B semptomu 7 hastada (%17.5) vardı. 29 hastada (%72.5) tümör baş-boyun bölgesine lokalize saptandı.

Hastalarımızın 12'sinde (%30) hipotiroidi saptandı. Hipotiroidi saptanan 5 hastada (%41) primer hipotiroidi mevcut idi ve L-tiroksin (L-T4) replasman tedavisi başlandı. Kalan 7 hasta (%59) subklinik hipotiroidi tanılı ve çocuk endokrinoloji tarafından takibe

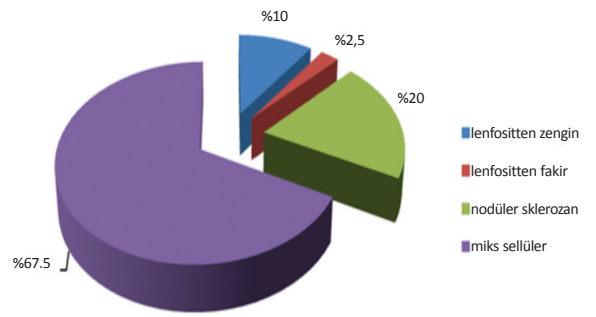
**Tablo 1. Hodgkin lenfoma tanılı çocukların bazı klinik özellikleri.**

Yaş (Ortalama) (yıl)	14.13±6.081
Tanı anındaki yaş (yıl)	9.45±4.082
Cinsiyet (E/K) n (%)	34 (%85)/6 (%15)
Radyoterapi alma yaşı (yıl)	9.45±4.082
Kombine kemoterapi alan hasta n (%)	%100
Baş-boyun bölgesine radyoterapi alan hasta n (%)	%72.5 (n:29)
Radyoterapi dozu (Gy)	21.4875±4.48726

alınmıştı. Bu hastaların 11'i erkek (%91), 1'i kızdı (%9).

Hipotiroidi saptanan hastaların ortalama radyoterapi alma yaşı  $8.67 \pm 4.05$ , radyoterapiden sonra geçen ortalama süre  $3.69 \pm 2.84$  yıl olarak saptandı. Hipotiroidisi olmayan hastaların ortalama radyoterapi alma yaşı  $9.79 \pm 4.12$ , radyoterapiden sonra geçen ortalama süre  $5.2 \pm 5.77$  yıl olarak belirlendi. RT alma yaşı ve RT'den sonra geçen süre açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.434$  ve  $0.395$ ; sırasıyla) (Tablo 2). Hipertiroidi ve tiroid antikor pozitifliği hiçbir hastada yoktu. Cinsiyet ve kemoterapi protokolü açısından hipotiroidi olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.4$  ve  $p=0.38$ ). Hipotiroidisi olan ve olmayan hastalar, evre ve histopatolojik tip açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.882$  ve  $0.479$ , sırasıyla) (Tablo 2).

Hastaların 5'inde (%12.5) tirod US ile tiroid bezinde nodül saptandı. Tiroid nodülü saptanan hastalara ileri tetkik amacı ile tiroid sintigrafisi çekildi. Tiroid

**Histopatoloji tip****Şekil 1. Hastaların evre ve histopatolojik tiplere göre dağılımı.**

sintigrafisi ve tiroid ultrasonografi sonuçlarına göre seçilen 3 hasta tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisine yönlendirildi. Biyopsiye yönlendirilen hastalardan birinde tiroglobulin yüksekti. Tiroid biyopsisi yapılan hastalarımızda sekonder tiroid malinitesi saptanmadı. Tiroid nodülü saptanan toplam 5 hastanın 3'ü erkek (%60), 2'si kızdı (%40).

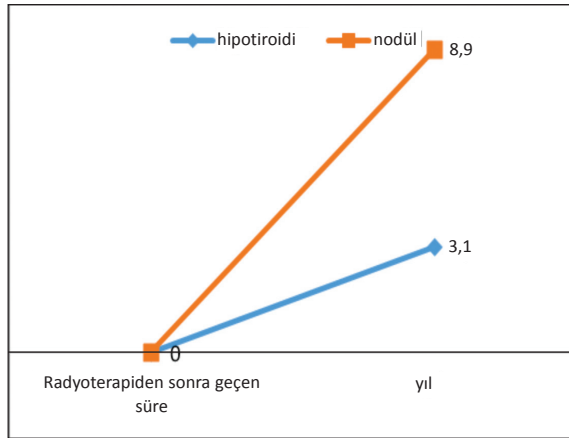
Tiroid nodülü saptanan hastaların ortalama radyoterapi alma yaşı  $8.8 \pm 6.14$ , radyoterapiden sonra geçen ortalama süre  $8.9 \pm 7.1$  yıl olarak saptandı. Tiroid nodülü saptanmayan hastaların ortalama radyoterapi alma yaşı  $9.5 \pm 3.8$  idi ve radyoterapiden sonra geçen ortalama süre  $4.2 \pm 4.6$  yıl olarak saptandı. Nodül olan ve olmayan grupta radyoterapi alma yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.709$ ). Radyoterapiden sonra geçen ortalama süre tiroid nodülü olanlarda daha uzun saptandı

**Tablo 2. Hipotiroidi varlığı ile hastalık evresi, histopatolojik tip, radyoterapi (RT) yaşı, süresi ve dozu ile ilişkinin araştırılması.**

	Hipotiroidi (+) (n=12)	Hipotiroidi (-) (n=28)	p
Evre			
• Evre 1	%8.33 (n:1)	%10.71 (n:3)	0.882
• Evre 2	%41.67 (n:5)	%50 (n:14)	
• Evre 3	%41.67 (n:5)	%28.57 (n:8)	
• Evre 4	%8.33 (n:1)	%10.71 (n:3)	
Histopatolojik tip			
• Lenfositten zengin	%8.33 (n:1)	%10.71 (n:3)	0.479
• Lenfositten fakir	%8.33 (n:1)	%0 (n:0)	
• Nodüler sklerozan	%16.67 (n:2)	%21.43 (n:6)	
• Mikst sellüler	%66.67 (n:8)	%67.86 (n:19)	
RT alma yaşı (yıl)	8.7±4.1	9.8±4.1	0.434
RT'den sonra geçen süre (yıl)	3.7±2.8	5.2±5.8	0.395
RT dozu (Gy)	21.63±4.97	21.17±3.26	0.771

**Tablo 3. Tiroid nodülü varlığının hastalık evresi, histopatolojik tip, radyoterapi (RT) alma yaşı, RT dozu ve RT'den sonra geçen süre ile ilişkisi.**

	Nodül (+) (n=5)	Nodül (-) (n=35)	p
Evre			
• Evre 1	%20 (n:1)	%8.57 (n:3)	0.882
• Evre 2	%40 (n:2)	%48.57 (n:17)	
• Evre 3	%40 (n:2)	%31.43 (n:11)	
• Evre 4	%0 (n:0)	%11.43 (n:4)	
Histopatolojik tip			
• Lenfositlen zengin	%0 (n:0)	%11.43 (n:4)	0.432
• Lenfositlen fakir	%0 (n:0)	%2.86 (n:1)	
• Nodüler sklerozan	%0 (n:0)	%22.86 (n:8)	
• Mikst sellüler	%100 (n:5)	%62.86 (n:22)	
RT alma yaşı (yıl)	8.8±6.1	9.5±3.8	0.709
RT'den sonra geçen süre (yıl)	8.9±7.1	4.15±4.6	0.049
RT dozu (Gy)	21±4.24	21.17±3.26	0.799

**Şekil 1. Hastaların evre ve histopatolojik tiplere göre dağılımı.**

ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.049$ ). Nodül (+) hastaların aldığı radyoterapi dozu  $21\pm4,24$ Gy, nodül (-) hastaların aldığı ortalama radyoterapi dozu  $21,17\pm3,26$  saptanmış olup istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.799$ ) (Tablo 3).

Nodül (+) ve nodül (-) olanlar evre ve histopatolojik tip açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Primer ya da subklinik hipotiroidi saptanan 12 hastanın ortalama hipotiroidi gelişme yaşı  $3,1\pm2,0$ , tiroid nodülü saptanan 5 hastanın ortalama tiroid nodülü oluşma yaşı  $8.9\pm7.1$  saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ( $p=0.048$ ) (Şekil 2).

## TARTIŞMA

Hodgkin hastalığı, B hücre kökenli lenfoproliferatif bir hastalık olup, Hodgkin dışı lenfoma ile birlikte çocukluk çağında ülkemizde lösemiden sonra gözlenen ikinci sıklıktaki malignitedir<sup>(4)</sup>. Çocukluk çağı malign tümörlerinde etkin tedavi yöntemleri ile sağkalım uzadıkça, hastalığın tedavisine bağlı gelişen geç yan etkilerin görülme sıklığı da artmaktadır. Endokrin sistemi ilgilendiren bozukluklar bu tip yan etkiler arasında önemli bir yer tutar. Onkolojide RT ve KT genellikle birlikte uygulandığı için ve yine tek bir sitostatik ajan yerine kombine KT verildiğinden, RT ve/veya KT'nin olumsuz etkilerini ayrı ayrı incelemek zor olmaktadır<sup>(5)</sup>.

Hodgkin hastalığı tanısı almış hastalarda tedavi protokolünün bir parçası olarak boyun, "mantle", toraks ışınlaması yapılan hastalarda da hipotiroidi, hipertiroidi, kronik lenfositik tiroidit, Graves hastalığı, tiroid nodülü ve tiroid kanseri gibi tiroid işlev bozuklukları görülebilir<sup>(6)</sup>. Geç döneme ait bu yan etkiler tanımlanmıştır, ancak hangi hastada, hangi tedavi protokolünün, hangi tip bozukluğa yol açtığını belirleyen risk faktörleri üzerinde halen tartışılmaktadır. Çocukluk çağı Hodgkin lenfoma hastalarında boyun bölgesine uygulanan RT sonrası %40'a kadar geniş bir oranda hipotiroidi, tiroid nodülü ve tiroid kanseri gibi tiroid anomalileri gözlenmiştir<sup>(7-11)</sup>. Hodgkin Lenfoma sağ kalanlarında tiroid işlevlerini inceleyen bu çalışmada

tiroid fonksiyon bozukluğu oranı %40 olarak saptanmıştır <sup>(10)</sup>.

RT alan hastalarda TSH düzeyinin ölçülmesi sonucunda hastalarda %4-79 oranında hipotiroidi geliştiği belirlenmiştir. Preadölesan dönemde tiroid dokusu erişkinlerden daha hassastır. Çocukluk dönemi kanser sağ kalım çalışma grubu baş-boyun veya toraks bölgesine RT almış 13674 çocukta radyasyon dozu arttıkça (>450 cGy), tanı yaşı ilerledikçe (>15 yaş), kızlarda ve tedavi sonrası ilk 5 yılda hipotiroidi riskinin arttığını göstermişlerdir <sup>(5,6)</sup>. Aksine yalnızca kemoterapi alan Hodgkin lenfoma hastalarında hipotiroidi saptanmamıştır <sup>(12)</sup>. Hodgkin lenfomalı 461 çocuğun incelendiği bir çalışmada hastaların %43'ünde tedaviden ortalama 2.9 yıl sonra hipotiroidi gelişmiş ve kızlarda risk daha yüksek bulunmuştur <sup>(5,13)</sup>. Yine Sklar ve ark. <sup>(6)</sup> 2000 yılında 1761 hasta ile yaptığı çalışmada 451 hastada (%26) hipotiroidi saptanmıştır.

Bizim de çalışmamızda ise 40 hastanın 12'sinde (%30) tedaviden ortalama 3.1 yıl sonra hipotiroidi belirlendi. Hipotiroidi gelişimi açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı. TSH seviyesi yüksekliği saptanan (serbest ve total T3, T4 normal) başka bir çalışmada ise Constine ve ark. <sup>(14)</sup>, 16 yaş ve altında boyun bölgesine radyoterapi alan 119 Hodgkin lenfomalı hastayı incelemiştir. Hastalar RT dozlarına göre iki gruba ayrılmıştır. Düşük doz RT (26 Gy altında) alan grubun % 17'sinde 18 ay içinde, yüksek doz RT (26 Gy üstünde) alan grubun % 78'inde 31 ay içinde TSH yüksekliği bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise hipotiroidi ile RT dozu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonuç düşük doz RT alan hastalarımızda hipotiroidi olan ve olmayan grup arasında ortalama RT dozunun belirgin farklı olmaması ile açıklanabilir. Boyun bölgesine RT alan hastalarda uzun dönem takipte yıllık TSH ve serbest tiroksin düzeylerine bakılmalıdır <sup>(1)</sup>. Artmış TSH ve normal sT4 düzeyleri ile kompanse hipotiroidi gelişir, bu vakalarda tiroid replasman tedavisinin kronik stimülasyonu önleyerek sekonder tiroid kanseri riskini azaltacağı düşünülmektedir <sup>(15-17)</sup>.

Hodgkin lenfoma nedeniyle baş ve boyun bölgesine RT alan hastalarda izlem sürelerine ve yönetime göre değişmekle birlikte %2-65 oranlarında tiroid nodülü saptanmıştır <sup>(18,19)</sup>. Crom ve ark. <sup>(20)</sup> Hodgkin lenfomalı hastaların %44'ünde ortalama 11 yıl sonra ultrason ile nodül bildirmiştir. Tiroid morfolojisini değerlendiren ana çalışmalardan birinde Hancock ve ark. <sup>(21)</sup> 1961-1989 yılları arasında Stanford Üniversitesi'nde Hodgkin lenfoma tedavisi alan hastaların kayıtlarını inceleyerek tiroid bölgesine RT almış 1671 hastanın %2,6'sında bir veya birden fazla nodül tespit etmiştir. Demirkaya ve ark. <sup>(9)</sup> 2011 yılında 55 Hodgkin lenfoma tedavi almış hasta ile yaptıkları çalışmada ortalama nodül oluşma zamanı 5.5 yıl olup 4 hastada (%7.4) tiroid nodülü saptamışlardır. Bizim çalışmamızda 5 hastanın (%12,5) tiroid ultrasonografisinde nodül saptandı ve ortalama nodül gelişme zamanı 8,9 yıldır. Solt ve ark. <sup>(22)</sup> 2000 yılında ortalama yaşın 10,3 ortalama takip süresinin 11.8 yıl olduğu 26 Hodgkin Lenfoma hastası ile yaptığı çalışmada %53 oranında tiroid nodülü saptanmıştır. Tiroid nodül sıklığının takip süresi ile arttığı bilinmektedir. Literatürde tiroid nodülü gelişimi ile ilgili farklı sonuçlar takip sürelerindeki değişkenlikle açıklanabilir. Çalışmamızda hipotiroidinin tedavi sonrası erken dönemde nodüllerin ise tedavi sonrası geç dönemde ortaya çıktığı gözlemlendi. Sklar ve ark. <sup>(6)</sup> yaptığı bir çalışmada ise 1791 Hodgkin lenfoma hastasına ulaşılmış ve tiroid nodülü için dişi cinsiyet, tiroide uygulanan radyasyon dozunun 25 Gy üzerinde olması birbirinden bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızda kızlarda nodül oranı daha fazla saptanmasına karşın anlamlı bir fark saptanmadı. Nodül ile radyoterapi dozu arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Bu sonucun düşük doz RT alan hasta grubumuzda nodül olan ile olmayan grup arasında ortalama RT dozunun belirgin farklı olmaması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Hipertroidi radyasyon sonrası daha az bilinen bir yan etkidir. Klinik Graves hastalığına benzemektedir. Sklar ve ark. <sup>(6)</sup> Hodgkin lenfomalı hastalarda hipertroidi insidansını kardeşlere göre 8 kat artmış bulmuştur.

Bununla beraber Hudson ve ark. <sup>(23)</sup> 1993 yılında 79 hastayla, van Beek ve ark. <sup>(24)</sup> 2009 yılında 88 hastayla yaptığı çalışmalarda hipertiroidi saptanmamıştır.

Bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda da hipertiroidi saptanmamıştır.

Bazı çalışmalarda Hodgkin hastalarında RT sonrası tiroid antikor pozitifliği bildirilmiştir. Tiroid antikorları yalnızca RT alan Hodgkin lenfomalı hastalarda %24-31 oranında ve yalnızca KT protokolleri alanlarda %21-28 arasında pozitif bildirilmiştir.

Bizim hastalarımızda tiroid antikor (anti-TPO ve anti-TG) pozitifliği saptanmadı. RT ve KT'nin tiroid otoimmunitisini hangi yolla artırdığı bilinmemektedir.

Baş, boyun ve toraks ışınlaması sonrası sekonder tiroid malignite gelişebilir. RT'ye bağlı gelişen ikincil tiroid kanserler genelde papiller tiptir ve iyi seyredir <sup>(25-28)</sup>. Çocukluk dönemi kanser sağ kalım çalışma grubunun baş-boyun ve toraks bölgesine RT almış 14054 hastadaki çalışmasında 69 hastada tiroid kanseri geliştiği bildirilmiştir <sup>(29)</sup>. Hastalarda radyasyon dozu arttıkça kanser gelişme riskinin arttığı görülmüştür. Küçük yaşta ışın alan çocuklarda risk daha fazladır. Bhatia ve ark.'nın <sup>(25)</sup> yaptığı çalışmada sekonder tiroid kanseri, özellikle RT uygulanmış kişilerde yıllar sonra görülmeye sıklığında artış olan ikinci sırada gelen malign bir komplikasyondur ve genel popülasyonla karşılaştırıldığında 15-36 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Sklar ve ark.'nın <sup>(6)</sup> RT alan 1791 Hodgkin lenfomalı çocukta yaptığı başka bir çalışmada 20 hastada tiroid kanseri saptanmış ve tiroid kanseri riskini genel popülasyondan 18,3 kat fazla olduğu görülmüştür. Hastalarda RT sonrası tiroid kanseri 5 ile 26 yıl arasında gelişmiştir. Yine O'brien ve ark. <sup>(30)</sup> 2010 yılında 110 Hodgkin lenfoma yaptığı ortalama takip süresinin 20,6 yıl olduğu çalışmada 5 hastada sekonder tiroid kanseri saptanmıştır. RT'nin tiroid kanseri ile ilişkisini araştıran başka bir çalışmada tinea kapitis nedeni ile düşük doz RT almış olan 10834 çocuk, RT almamış 16226 sağlıklı çocuk ile karşılaştırılmış ve

tiroid kanseri sıklığı RT alanlarda 1/100 iken diğerlerinde 1/280 olarak bulunmuştur. Dokuz cGy dozda bile tiroid kanserinde 4 misli artış olduğu gözlenmiştir <sup>(31)</sup>.

Bizim yaptığımız çalışmada tiroid ultrasonografisinde nodül saptanan (>1 cm) üç hastaya ince iğne aspirasyon biyopsisine yönlendirildi. Nodül saptanan bir hastada tiroglobulin düzeyi yüksekti. Yapılan biyopsi sonucunda tiroid kanseri saptanmadı. Diğer hastalarımızda bakılan kanser belirteçleri (tiroglobulin ve kalsitonin) normaldi. Yine Hodgkin lenfomalı 647 hastanın %10.4'ünde bir veya daha fazla nodül saptanmış ve 7 hastada ortalama 16,2 yıl sonra tiroid kanseri gelişmiştir. Yani tiroid nodülü saptanan hastaların takiplerinde yaklaşık %10 oranında sekonder tiroid malignensisi saptanmıştır. Hodgkin hastalığı sonrası gelişen sekonder tiroid malignensilerinin radyoterapi sonrası geçen süre ile direk ilişkili olduğu bilinmektedir <sup>(32)</sup>. Bu nedenle hastaların uzun dönem takibi önemlidir. HL sağ kalanlar arasında önemli derecede artan tiroid kanseri riskine rağmen, önceki HL daha agresif patolojik alt tiplerle veya daha kötü prognozla ilişkili değildir.

Sonuç olarak; çocukluk çağında Hodgkin Lenfoma nedeniyle kemoterapi ve radyoterapi görüp, remisyonda olarak izlenen hastalar tiroid işlev bozukları, nodül gelişimi ve nodül gelişim sonrası malignite ortaya çıkışı açısından periyodik olarak izlenmelidir.

**Etik Kurul Onayı:** SBÜ. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onay verilmiştir (2014-32).

**Çıkar Çatışması:** Makalenin yazarları arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Finansal destek yoktur.

**Hasta Onayı:** Tüm hastalardan onay alınmıştır.

**Ethics Committee Approval:** SBU. Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital has been approved by the Ethics Committee (2014-32).

**Conflict of Interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.



**Funding:** There is no financial support.

**Informed Consent:** Consent was obtained from all patients.

## KAYNAKLAR

- Hudson MM, Onciv M, Donaldson SS. Hodgkin lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. pp. 695-721.
- Hodgkin Lymphoma. In: Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. Burlington: Elsevier Academic Press; 2005. pp. 453-490.
- Bhatia S, Blatt J, Meadows AT. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. pp. 1490-1514.
- Kutluk T. First Pediatric Cancer Registry in Turkey. A Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG) Study. *Med. And Ped. Oncol.* 2004;43:452.
- Poyrazoğlu Ş, Baş F, Darendeliler E, Darendeliler F. Çocukluk çağı kanser tedavisinin endokrin geç yan etkileri. *Türk Onkoloji Dergisi* 2010;25(1):37-46.
- Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, Greffe B, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3227-32. <https://doi.org/10.1210/jc.85.9.3227>
- Brusamolino E, Lunghi F, Orlandi E, Astori C, Passamonti F, Baratol C, Pagnucco G, Baio A, Franchini P, Lazzaroni M et al. Treatment of early-stage Hodgkin's disease with four cycles of ABVD followed by adjuvant radiotherapy: analysis of efficacy and long-term toxicity. *Haematologica* 2000;85:1032-1039.
- 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;35:35-40. [https://doi.org/10.1002/1096-911X\(200007\)35:1<35::AID-MPO6>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/1096-911X(200007)35:1<35::AID-MPO6>3.0.CO;2-#)
- Demirkaya M, Sevinir B, Sağlam H, et al. 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. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v3i2.18>
- Inskip PD, Veiga LHS, Brenner AV, Sigurdson AJ, Ostroumova E, Chow EJ, Stovall M, Smith SA, Weathers RE, Leisenring W, Robison LL, Armstrong GT, Sklar CA, Lubin JH. Hypothyroidism after Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res.* 2018 Aug;190(2):117-32. Epub 2018 May <https://doi.org/10.1667/RR14888.1>
- Rodriguez DC, Guidoni E, D'ambrosio A, Pochiero F, Caini M, Guglielmucci D, Lucherini M, Carra F, Municchi G. Abnormalities of the thyroid in survivors of childhood Hodgkin's disease. *Minerva Pediatr.* 2014 Aug; 66(4):249-56.
- Hakvoort-Cammel FG, Buitendijk S, van den Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K. Treatment of pediatric Hodgkin disease avoiding radiotherapy: excellent outcome with the Rotterdam-HD-84-protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:8-16. <https://doi.org/10.1002/pbc.20031>
- Metzger ML, Hudson MM, Somes GW, Shorr RI, Li CS, Krasin MJ. White race as a risk factor for hypothyroidism after treatment for pediatric Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(10):1516-21. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.0195>
- Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, et al. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin disease. *Cancer* 1984;53:878-83. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19840215\)53:4<878::AID-CNCR2820530411>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19840215)53:4<878::AID-CNCR2820530411>3.0.CO;2-J)
- Kilickap S, Barista I, Ulger S, Celik I, Selek U, Güllü I, Yildiz F, Kars A, Ozisik Y, Tekuzman G. Long-term complications in Hodgkin's lymphoma survivors. *Tumori.* 2012 Sep-Oct;98(5):601-6. <https://doi.org/10.1177/030089161209800510>
- Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, Hammond S, Yasui Y, Inskip PD. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol.* 2009;27:2356-62. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1920>
- Bhatia S, Blatt J, Meadows AT. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p.1490-514.
- Gleeson HK, Shalet SM. Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13(4):346-51. <https://doi.org/10.1097/00008480-200108000-00011>
- 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.s <https://doi.org/10.1002/pbc.20541>
- Crom DB, Kaste SC, Tuburgen DG, et al. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors. *Medical Pediatric Oncology* 1997;28:15-21.

- [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-911X\(199701\)28:1<15::AID-MPO4>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-911X(199701)28:1<15::AID-MPO4>3.0.CO;2-W)
21. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1991;325:599-605.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM199108293250902>
  22. 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;35:35-40.  
[https://doi.org/10.1002/1096-911X\(200007\)35:1<35::AID-MPO6>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/1096-911X(200007)35:1<35::AID-MPO6>3.0.CO;2-#)
  23. Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, Wilimas J, Marina N, Fairclough D, Kauffman W, Bozeman P, Mackert PW, Abromowitch M et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1993; 11:100-8.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.1.100>
  24. van Beek RD, van den Heuvel-Eibrink MM, Hakvoort-Cammel FG, van den Bos C, van der Pal HJ, Krenning EP, de Rijke YB, Pieters R, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density, growth and thyroid function in long-term survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy only. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1904-9.  
<https://doi.org/10.1210/jc.2008-0622>
  25. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21:4386-94.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.059>
  26. Chowdhry AK, Fung C, Chowdhry VK, Bergsma D, Dhakal S, Constine LS, Milano MT. A population-based study of prognosis and survival in patients with second primary thyroid cancer after Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2018 May;59(5):1180-7.  
<https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1369063>
  27. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet.* 2005;365:2014-23.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66695-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66695-0)
  28. Dörffel W, Riepenhausenl M, Lüders H, Brämwig J, Schellong G. Secondary Malignancies Following Treatment for Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 May 1; 112(18):320-7.  
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0320>
  29. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet.* 2005;365:2014-23.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66695-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66695-0)
  30. O'Brien MM, Donaldson SS, Balise RR, Whittemore AS, Link MP. Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010; 28:1232-9.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.8062>
  31. Ron E, Modan B, Preston D, Alfandary E, Stovall M, Boice JD Jr. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiat Res.* 1989;120(3):516-31.  
<https://doi.org/10.2307/3577801>
  32. Tonorezos ES, Barnea D, Moskowitz CS, Chou JF, Sklar CA, Elkin EB, Wong RJ, et al. Screening for thyroid cancer in survivors of childhood and young adult cancer treated with neck radiation. *J Cancer Surviv.* 2017 Jun;11(3):302-8.  
<https://doi.org/10.1007/s11764-016-0588-6>