

Research Paper

Assessment of Risk Factors on the Relapse and Death in Patients With Thyroid Cancer in Khorasan Razavi Province, During 2005-2015



Nasim Karimi¹, Javad Faradmal², Rasol Zakavi³, *Ghodratollah Roshanaei², Azadeh Naderi⁴

1. Clinical Research Development Unit of Shahid Beheshti Hospital, Student Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
2. Department of Biostatistics, Faculty of Health, Modeling Noncommunicable Disease Research Center, Hamadan university of medical sciences, Hamadan, Iran.
3. Nuclear Medicine Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
4. Department of Biostatistics, Faculty of Health, Student Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.



Citation Karimi N, Faradmal J, Zakavi R, Roshanaei Gh, Naderi A. Assessment of Risk Factors on the Relapse and Death in Patients With Thyroid Cancer in Khorasan Razavi Province, During 2005-2015. The Journal of Qazvin University of Medical Sciences. 2019; 23(2):128-139. <https://doi.org/10.32598/JQUMS.23.2.128>

doi <https://doi.org/10.32598/JQUMS.23.2.128>



Received: 11 Nov 2018

Accepted: 17 Feb 2019

Available Online: 01 Apr 2019

Keywords:

Follicular thyroid carcinoma, Papillary thyroid carcinoma, Survive, Death, Relapse

ABSTRACT

Background Thyroid cancer is one of the most common tumors of the endocrine system. Despite its low death rate, its prevalence is high. Different factors affect the incidence, recurrence, and mortality in patients with thyroid cancer.

Objective This study aimed to determine the effective factors in the relapse and mortality rates of thyroid cancer.

Methods In this retrospective with a cross-sectional design, 631 cases of thyroid cancer with papillary and follicular pathology were assessed. They were referred to Imam Reza, Ghaem, and Sina hospitals. The effects of various demographic and clinical factors on the survival and relapse of patients were evaluated using parametric and semi-parametric model analysis. The obtained data were analyzed in R and SPSS.

Findings Most of the patients were female (74.8%). Their Mean±SD age of the diagnosis was 39.74±15.7 years. Seventeen (2.7%) patients died, and 140(22.2%) patients had a recurrence. In multivariate analysis with the recurrence event, age of diagnosis, and tumor size were significant factors in the semi-parametric model, and the age of diagnosis, tumor size, and distant metastases were significant factors in the parametric model. In multivariate analysis with the death event, age of diagnosis, and weight were significant factors in the semi-parametric model, but the age of diagnosis and gender were significant factors in the parametric model (P<0.05).

Conclusions Clinical factors such as gender, age of diagnosis, tumor size, weight, and distant metastasis are effective factors in cancer recurrence and death. Therefore, it is necessary to pay attention to these factors in the treatment of patients.

Extended Abstract

1. Introduction

Thyroid cancer is one of the most common endocrine cancers and can occur in any sex and age [1]. Although most

cases of this cancer occur before the age of 55, about 20% of the cases occur in patients over the age of 65. Thyroid cancer has a good prognosis, and its mortality rate has not increased over the past 35 years [2]. On the contrary, its mortality rate steadily decreases due to improved methods of diagnosis, management, and treatment [3]. Despite the increasing prevalence of this type

* Corresponding Author:

Ghodratollah Roshanaei

Address: Department of Biostatistics, Faculty of Health, Modeling Noncommunicable Disease Research Center, Hamadan university of medical sciences, Hamadan, Iran.

Tel: +98 (81) 38380090

E-Mail: gh.roshanaei@umsha.ac.ir

of cancer, the death rate is 0.5 per 100000 population [4]. The most common type of thyroid malignancy is papillary carcinoma that its incidence has been reported 40-80% in various studies [4, 6]. The prevalence of this cancer is estimated 1.2 to 2.4 per 100000 people, and its incidence in women is 3 times higher than that of men in Iran [7].

This cancer is curable, but it may recur after the treatment [2]. Studies have shown that relapse is a significant factor in mortality due to the disease. The rate of death in those with recurring cancer is 50-60% higher than others without recurrent [9]. Therefore, it is useful to know the risk factors associated with recurrence or death from thyroid cancer.

So far, studies have investigated the survival of thyroid cancer patients with death and recurrence events. These studies used Kaplan-Meier survival and Cox regression methods to determine the survival of patients and its contributing factors [10-12]. This study investigates the survival of patients with thyroid cancer considering events of recurrence and death using non-parametric and regression Cox deals.

2. Methods and Materials

This cross-sectional study was conducted to determine the factors responsible for the recurrent and mortality rate of patients with thyroid cancer. For this purpose, 631 patients with thyroid cancer were studied. They were referred to Ghaem, Imam Reza, and Sina hospitals in Khorasan Razavi Province during 2005-2015. In these patients, the majority of cancers were of papillary and follicular types. So, only these two cancers were studied in this paper. The risk factors were gender, cancer pathology, distant metastasis, tumor size, thyroid-stimulating hormone (TSH), patient's weight, and age of diagnosis. In this study, the interval between the operation of cancer to its recurrence was used as a representative of the time to relapse. People who did not have recurrence based on this criterion were considered censored recurrence events. People who died of cancer were considered as a death event.

People who were alive or out of reach during the study period were considered as censoring. The study information was extracted from patients' files, and telephone follow up to know the patients' final status. Parametric and semi-parametric models were used to examine the patient's survival. The Cox semi-parametric regression model and the parametric models in which the survival time follows from exponential distribu-

tions like Weibull and logistic were fitted to the data. The effects of variables in the semi-parametric model were utilized using hazard ratios and in parametric models by using relative risk. Parametric and nonparametric models were compared based on the akaike information criterion (AIC). The model with the lowest AIC was considered the best model. Analyzes were performed in SPSS V. 22 and R 3.2.3.

3. Results

Out of 631 patients with thyroid cancer, 159(25.2%) were male, and 472(74.8%) were female. The age of diagnosis was under 45 years in 66.4% of the patients, and their Mean±SD age of diagnosis was 39.74±15.71 year. About 92.6% of the patients had papillary cancer and 7.4% follicular cancer. Only 6.5% had distant metastases.

The results showed that the average survival rate of women was higher than men. Besides, the average survival rate for under 45-year-old patients was higher than those diagnosed over the age of 45 years.

The survival of patients with recurrent event revealed that their median survival was estimated at 39 months. In addition, the average survival rate of patients with papillary cancer is more than the type of follicular. To determine the risk factors associated with thyroid cancer recurrence, Cox proportional hazards, and parametric models were employed to examine the incidence rate in multivariate analysis.

Good fit results showed that age and diagnosis of tumor size were significant factors in the semi-parametric Cox model ($P<0.05$). Among the fitted parametric models, the Weibull parametric model with the lowest AIC was selected as the most suitable parametric model. In this model, age of diagnosis, distant metastasis, and tumor size were significant ($P<0.05$).

The results of analyses for patients with death event were as follows. The average survival rate of women was higher than men. Also, the average survival rate for under 45-year-old patients was higher than those diagnosed over the age of 45 years. The median survival rate was estimated as 39 months. Also, the average survival rate of patients with papillary cancer was more than those with the follicular one. The good fit results showed that in the semi-parametric model, the age of diagnosis and weight variables were significant. The exponential parametric model with the least amount of AIC was the most suitable, and age of diagnosis was significantly effective on the survival rate in this model.

4. Conclusion

Thyroid gland cancer is the most common endocrine malignancy, with increasing prevalence [9]. Thyroid cancer rate has been doubled and more in most developed countries [14]. Based on the results of this study, this type of cancer is more common in women. Also, diagnosis age of thyroid cancer is less than 45 years old, and its recurrence is more than its mortality rate. Considering the importance of factors such as gender, weight, distant metastasis, and age of the diagnosis in the survival of patients (concerning death and recurrence), attention to the treatment status of those at risk is essential.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This article was approved by the Research Council of Hamadan University of Medical Sciences (No. 9406173168).

Funding

This article is based on Nasim Karimi's student research project, Department of Biostatistics, Faculty of Health, Hamadan University of Medical Sciences.

Authors' contributions

Participated in data analysis and writing of the article: Nasim Karimi; Took part in monitoring information and analyzing data: Javad Fardal; Collected the study information: Rasol Zakavi; Reviewed the literature review: Azadeh Naderi; Supervision and management of the research project and the submission of the paper: Ghodrattollah Roshanaei.

Conflicts of interest

The authors declared no conflicts of interest.

Acknowledgements

We appreciate the Deputy Minister of Research and Technology of Hamadan University of Medical Sciences. Authors also thank authorities of Mashhad University of Medical Sciences for providing this information.

بررسی عوامل خطر مرتبط با عود و مرگ در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید در استان خراسان رضوی طی سال‌های ۱۳۹۳-۱۳۸۲

نسیم کریمی^۱، جواد فردمال^۲، سید رسول ذکوی^۳، قدرت‌آله روشنایی^۴، آزاده نادری^۵

- ۱- واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی، مرکز پژوهش دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
- ۲- گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، مرکز تحقیقات مدل‌سازی بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
- ۳- مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
- ۴- گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، مرکز پژوهش دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

چکیده

زمینه: سرطان تیروئید یکی از شایع‌ترین سرطان‌های غدد درون‌ریز و از انواع نادر سرطان‌هاست. با وجود میزان مرگ‌ومیر کم، شیوع بیماری بالاست. عوامل متعددی در بروز عود و مرگ در سرطان تیروئید مؤثر هستند.

هدف: از این مطالعه تعیین عوامل مؤثر در عود بیماری و مرگ در بیماران مبتلاست.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر مقطعی، اطلاعات ۶۳۱ نفر از بیماران مبتلا به سرطان تیروئید با پاتولوژی پاپیلری فولیکولار و مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های قائم، امام رضا (ع) و سینا در استان خراسان رضوی ارزیابی شدند و اثر عوامل بالینی و جمعیت‌شناختی بر بقای بیماران با استفاده از مدل‌های پارامتری و نیمه‌پارامتری با دو پیشامد مرگ و عود در این داده‌ها بررسی شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزارهای SPSS و R تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: ۴۷۲ نفر (۷۴/۸ درصد) از بیماران زن بودند. انحراف معیار و میانگین سن تشخیص بیماری ۳۹/۷۴±۱۵/۷ سال بود. ۱۷ نفر (۲/۷ درصد) فوت شدند و ۱۴۰ بیمار (۲۲/۲ درصد) عود داشتند. در تحلیل چندمتغیره برای پیشامد عود، متغیرهای سن تشخیص و اندازه تومور در مدل نیمه‌پارامتری و متغیرهای سن تشخیص، اندازه تومور و متاستاز دوردست در مدل پارامتری در سطح ۰/۰۵ معنی‌دار شدند. در تحلیل چندمتغیره با پیشامد مرگ، متغیرهای سن تشخیص و وزن در مدل نیمه‌پارامتری و در مدل پارامتری متغیرهای سن تشخیص و جنسیت معنی‌دار شدند ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: عوامل بالینی نظیر: جنسیت، سن تشخیص، اندازه تومور، وزن و متاستاز دوردست در عود بیماری و مرگ افراد مؤثر هستند. بنابراین در درمان افراد توجه به این عوامل لازم است.

تاریخ دریافت: ۲۰ آبان ۱۳۹۷

تاریخ پذیرش: ۲۸ بهمن ۱۳۹۷

تاریخ انتشار: ۱۱ خرداد ۱۳۹۸

کلیدواژه‌ها:

سرطان پاپیلری تیروئید، سرطان فولیکولار تیروئید، بقا، عود، مرگ

مقدمه

نوع بیماری، سرطان تیروئید تا سال ۲۰۳۰ به شایع‌ترین سرطان در ایالات متحده تبدیل خواهد شد. سرطان تیروئید پیش‌آگهی خوبی دارد و مرگ‌ومیر ناشی از آن در ۳۵ سال گذشته تغییر نکرده است [۱].

درواقع مرگ‌ومیر ناشی از این بیماری به دلیل بهبود در شیوه‌های تشخیص، مدیریت و درمان بیماری به طور پیوسته در حال کاهش است [۲]. برخلاف افزایش شیوع این نوع از سرطان، نرخ مرگ در آن، ۰/۵ به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر است [۳]. با وجود این، مرگ ناشی از این بیماری را می‌توان با تشخیص زودهنگام

سرطان تیروئید یکی از شایع‌ترین سرطان‌های غدد درون‌ریز است و در هر جنس و سنی ممکن است رخ دهد [۱]. با وجود اینکه بیشتر موارد ابتلا به این نوع سرطان قبل از ۵۵ سال رخ می‌دهد، اما حدود ۲۰ درصد از موارد رخداد این بیماری در سنین بالای ۶۵ سال اتفاق می‌افتد. این بیماری در زنان نسبت به مردان شایع‌تر است؛ به طوری که شیوع این بیماری در زنان ۱/۵ تا ۳ برابر مردان است. در بسیاری از کشورها نرخ شیوع این بیماری در چند دهه اخیر، افزایش یافته است. با وجود روند افزایشی در این

* نویسنده مسئول:

قدرت‌آله روشنایی

نشانی: همدان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، مرکز تحقیقات مدل‌سازی بیماری‌های غیرواگیر، دانشکده بهداشت، گروه آمار زیستی.

تلفن: ۰۹۰ ۳۸۳۸۰۰۹۰ (۸۱) ۹۸+

رایانامه: gh.roshanaei@umsha.ac.ir

درصد بیشتری را در بین انواع دیگر سرطان به خود اختصاص می‌دهند فقط این دو نوع سرطان در این پژوهش بررسی شدند.

در این مطالعه؛ عوامل خطر شامل: جنسیت، پاتولوژی سرطان، وضعیت متاستاز دوردست، سن تشخیص بیماری، اندازه تومور، سطح هورمون محرک تیروئید^۶ و وزن بیمار استفاده شده است. در این مطالعه فاصله زمانی بین جراحی تا عود مجدد به عنوان نماینده زمان تا عود بیماری استفاده شد. افرادی که بر این اساس دارای عود نبودند به عنوان سانسور رخداد عود در نظر گرفته شدند. افرادی که بر اثر سرطان فوت شده بودند، به عنوان پیشامد مرگ در نظر گرفته شدند. افرادی که در بازه زمانی مطالعه زنده بودند یا خارج از دسترس بودند به عنوان سانسور در نظر گرفته شدند. اطلاعات از پرونده بیماران استخراج و اطلاع از وضعیت نهایی بیماران با پیگیری تلفنی انجام شد.

برای بررسی بقای بیماران مبتلا به سرطان تیروئید با در نظر گرفتن عود و مرگ به عنوان پیشامدهای نهایی، از مدل‌های پارامتری و نیمه پارامتری استفاده شده است. تعداد زیادی از متغیرها بررسی و براساس معناداری در تحلیل تک متغیره و اهمیت آن انتخاب شدند و انتخاب آن‌ها به روش گام به گام انجام شد. و تمامی اصول انتخاب متغیر نظیر هم خطی در انتخاب آن‌ها لحاظ شد و متغیرهایی که هم خطی داشتند کنار گذاشته شدند.

مدل رگرسیون نیمه پارامتری کاکس^۷ و مدل‌های پارامتری که در آن‌ها زمان بقا از توزیع‌های نمایی^۸، وایلبل^۹ و لگ لجستیک^{۱۰} تبعیت می‌کنند، به داده‌ها برازش شدند. برای بررسی تأثیر متغیرها و عوامل خطر در مدل نیمه پارامتری از نسبت مخاطره و در مدل‌های پارامتری از خطر نسبی استفاده شد. در مدل نیمه پارامتری خطر نسبی^{۱۱} تفسیر مشابهی با نسبت مخاطره^{۱۲} در مدل رگرسیونی کاکس دارد. بنابراین برآورد اثر عوامل خطر از طریق مدل‌های مختلف، باهم قابل مقایسه هستند. در مرحله بعد بهترین مدل‌ها در بخش پارامتری و ناپارامتری بر اساس معیار اطلاع آکائیک^{۱۳} انتخاب شدند.

معیار اطلاع آکائیک، معیاری برای سنجش نیکویی برازش است. این معیار تعادلی میان دقت مدل و پیچیدگی آن برقرار می‌کند و برای انتخاب بهترین مدل آماری استفاده می‌شود. با توجه به مقدار آکائیک، چند مدل رقیب رتبه‌بندی می‌شوند. مدل دارای کمترین آکائیک بهترین مدل در نظر گرفته می‌شود. البته

درمان بهتر انواع سرطان‌های پُرخطر کاهش داد [۵]. شایع‌ترین نوع بدخیمی تیروئید، سرطان پاپیلری است که شیوع آن در مطالعات مختلف ۴۰ تا ۸۰ درصد گزارش شده است [۴، ۶]. در ایران شیوع این سرطان حدود ۱/۲ تا ۲/۴ نفر به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر است و بروز آن در خانم‌ها سه برابر آقایان برآورد شده است [۷]. نرخ بقای بیماری بسته به نوع بافت تومور متفاوت است. تومورهای متفاوت نظیر پاپیلری^۱ و فولیکولر^۲ قابل درمان و دارای پیش‌آگهی خوبی هستند، اما سرطان آناپلاستیک^۳، تهاجمی و با پیش‌آگهی ضعیف است [۸].

مرگ و عود، دو پیشامد ممکن برای سرطان تیروئید است. بسیاری از افراد مبتلا به این سرطان، به خوبی درمان می‌شوند، زیرا این سرطان معمولاً زود تشخیص داده شده و درمان می‌شود. اما ممکن است بعد از درمان سرطان تیروئید، این سرطان دوباره عود کند، زیرا عود سرطان تیروئید یک رخداد غیرمعمول نیست و حتی ممکن است این اتفاق سال‌ها بعد از درمان سرطان اتفاق بیفتد [۲]. مطالعات نشان می‌دهد عود بیماری نقش زیادی در مرگ‌ومیر ناشی از این بیماری دارد. بیمارانی که پس از درمان، سرطان آن‌ها عود می‌کند ۵۰ تا ۶۰ درصد بیشتر از افرادی که بیماری آن‌ها عود نمی‌کند، می‌میرند [۹]. بنابراین اطلاع از عوامل خطر مرتبط با عود یا مرگ ناشی از سرطان تیروئید مفید به نظر می‌رسد.

تاکنون مطالعاتی بقای بیماران مبتلا به سرطان تیروئید با پیشامدهای مرگ و عود را بررسی کرده‌اند که از روش‌های بقای کاپلان مایر^۴ و روش رگرسیونی کاکس^۵ به منظور بررسی بقای بیماران و عوامل مؤثر بر آن استفاده کرده‌اند [۱۰-۱۲]. با توجه به اینکه در مطالعات قبلی، عود و مرگ در بیماران با استفاده از روش‌های ناپارامتری بررسی شده‌اند، این مطالعه بقای بیماران مبتلا به سرطان تیروئید را با در نظر گرفتن پیشامدهای عود و مرگ با استفاده از روش‌های ناپارامتری و روش رگرسیونی کاکس بررسی کرده است.

مواد و روش‌ها

این پژوهش کوهورت گذشته‌نگر به صورت مقطعی به منظور بررسی عوامل مؤثر بر عود و مرگ در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید انجام شده است. بدین منظور پرونده ۶۳۱ نفر از بیماران مبتلا به سرطان تیروئید مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های قائم، امام رضا (ع) و سینا در استان خراسان رضوی در سال‌های ۱۳۸۲ تا ۱۳۹۳ مطالعه شده است. انواع متفاوتی از سرطان تیروئید وجود دارد، اما با توجه به اینکه سرطان‌های پاپیلری و فولیکولر

6. Thyroid stimulating hormone (TSH)
7. Semi-parametric Cox regression model
8. Exponential
9. Weibull
10. log-logistic
11. Relative risk (RR)
12. Hazard ratio (HR)
13. Akaike information criterion (AIC)

1. Papillary
2. Follicular
3. Anaplastic
4. Kaplan-Meier
5. Cox regression model

فولیکولار بودند. تنها ۵/۶ درصد متاستاز دوردست داشتند. سایر اطلاعات جمعیت‌شناختی بیماران در **جدول شماره ۱** آمده است. همچنین برای تعیین عوامل مؤثر بر عود بیماران از مدل‌های پارامتری و ناپارامتری مختلف استفاده شده است (**جدول شماره ۲**). در ادامه نمایش گرافیکی زمان بقا به روش ناپارامتری کاپلان مایر برای پیشامدهای عود و مرگ، در **شکل شماره ۱** آمده است.

جدول شماره ۲ میانگین بقا برای افراد با پیشامد عود را به تفکیک برخی از متغیرها نشان می‌دهد. با توجه به نتایج، میانگین بقای زنان از مردان بیشتر است. همچنین میانگین بقای مبتلایان دارای سن تشخیص زیر ۴۵ سال بیشتر از افرادی است که بیماریشان در سنین بالای ۴۵ سال تشخیص داده شده است. میان بقای این افراد ۳۹ ماه تخمین زده شد. همچنین میانگین

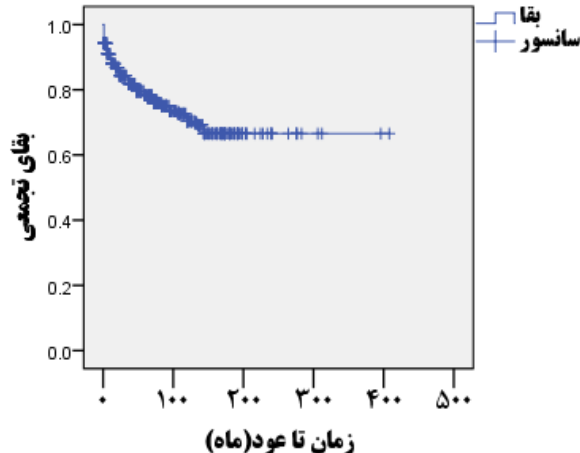
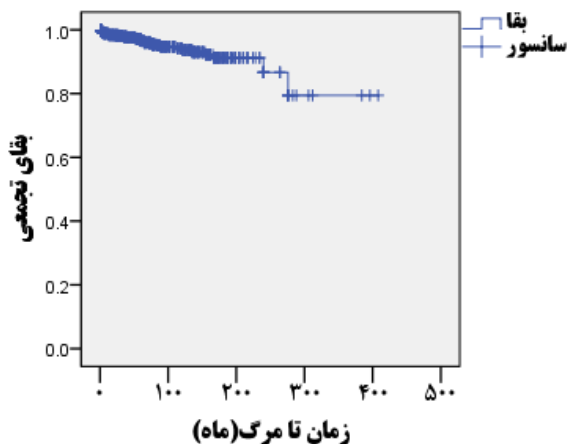
معیاری برای انتخاب مقدار آستانه آکائیک که بتوان مدلی را به واسطه داشتن آکائیک بزرگ‌تر از آن رد کرد، وجود ندارد [۱۳]. داده‌ها با استفاده از نسخه ۲۲ نرم‌افزار SPSS و نسخه ۳/۲/۳ نرم‌افزار R و بسته آماری Survival تجزیه و تحلیل شدند. سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

از ۶۳۱ بیمار مبتلا به سرطان تیروئید، ۱۵۹ نفر مرد (۲۵/۲ درصد) و ۴۷۲ نفر (۷۴/۸ درصد) زن بودند. سن تشخیص در ۶۶/۴ درصد بیماران زیر ۴۵ سال بود و میانگین و انحراف معیار و سن تشخیص بیماری $39/74 \pm 15/7$ سال بود. ۹۲/۶ درصد از بیماران مبتلا به سرطان پاپیلری و ۷/۴ درصد از آن‌ها مبتلا به سرطان

جدول ۱. توزیع فراوانی بیماران مبتلا به سرطان تیروئید

متغیر	طبقات	فراوانی	درصد فراوانی	میانگین \pm انحراف معیار
جنسیت	مرد	۱۵۹	۲۵/۲	
	زن	۴۷۲	۷۴/۸	
پاتولوژی	پاپیلری	۵۸۴	۹۲/۶	
	فولیکولار	۴۷	۷/۴	
متاستاز دوردست	دارد	۲۶	۵/۶	
	ندارد	۴۴۲	۹۴/۴	
سن تشخیص (سال)	کمتر از ۴۵	۴۱۹	۶۶/۴	$39/74 \pm 15/7$
	بیشتر از ۴۵	۲۱۲	۳۳/۶	
اندازه تومور (میلی‌متر)	کمتر از ۲۰	۱۳	۲	
	۲۰ تا ۴۰	۲۰۴	۳۲/۳	$37/9 \pm 23/8$
سطح هورمون محرک تیروئید (میلی‌واحد بر لیتر)	بیشتر از ۴۰	۳۶۱	۵۷/۲	
	زیر ۱۵	۸۹	۱۴/۱	
	۱۵ تا ۳۴	۹۲	۱۴/۶	
	۳۴ تا ۵۰	۸۶	۱۳/۶	$56/4 \pm 44/4$
وزن (کیلوگرم)	بیشتر از ۸۶	۹۱	۱۴/۳	
	کمتر از ۵۵	۱۳۳	۲۲/۷	
	۵۵ تا ۶۴	۱۵۲	۲۴/۱	
	۶۴ تا ۷۳	۱۳۲	۲۰/۹	$65/2 \pm 14/4$
	بیشتر از ۷۳	۱۵۰	۲۳/۸	



شکل ۱. زمان تا مرگ و زمان تا عود در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید

جدول ۲. نتایج برآورد به روش ناپارامتری کاپلان مایر و نیکویی برازش مدل مخاطرات متناسب کاکس و مدل‌های پارامتریک در تحلیل چندمتغیری با پیشامد عود

مدل لگ لجستیک		مدل وایبل		مدل نمایی		مدل کاکس		میانگین زمان تا رخداد عود (ماه)	سطح	متغیر
p	RR	p	RR	p	RR ^۲	p ^۲	HR ^۱			
-	۱	-	۱	-	۱	-	۱	۳۲۱/۹	بیشتر از ۴۵	سن تشخیص (سال)
۰/۰۱	۳/۱۱	۰/۰۰۵*	۳/۴۸	۰/۰۰۲*	۲/۳۱	۰/۰۰۴*	۲/۱۲	۱۵۸/۲	کمتر از ۴۵	
-	۱	-	۱	-	۱	-	۱	۳۱/۴	دارد	متاستاز دوردست
۰/۱	۰/۵۴	۰/۰۵*	۰/۵۶	۰/۰۲*	۰/۶۶	۰/۰۵۴	۰/۷۱	۳۰۵/۶	ندارد	
-	۱	-	۱	-	۱	-	۱	۲۰۴/۲	پایبندی	پاتولوژی
۰/۶۸	۰/۶۶	۰/۶۸	۰/۶۸	۰/۶۶	۰/۷۷	۰/۶۹	۰/۷۹	۱۵۶/۳	فولیکولار	
-	۱	-	۱	-	۱	-	۱	۱۶۲/۹	زیر ۱۵	سطح هورمون محرک تیروئید (میلی واحد بر لیتر)
۰/۵	۰/۶۲	۰/۴۳	۰/۵۷	۰/۳۵	۰/۶۷	۰/۴۷	۰/۷۳	۲۹۶/۸	۱۵-۳۴	
۰/۸۴	۱/۵۵	۰/۸۹	۱/۰۹	۰/۸۹	۱/۰۵	۰/۸۹	۱/۰۵	۲۱۰/۵	۳۴-۵۰	
۰/۳۶	۰/۵۱	۰/۳۳	۰/۴۹	۰/۲۳	۰/۵۹	۰/۳۸	۰/۶۷	۱۷۸/۱	۵۰-۸۶	
۰/۰۴۹*	۳/۶۷	۰/۰۵۶	۳/۲۹	۰/۰۳۳*	۲/۲۳	۰/۰۵۳	۲/۰۸	۲۵۳/۰۷	بیشتر از ۸۶	
۰/۰۱	۱/۰۲	۰/۰۲*	۱/۰۲	۰/۰۰۴*	۱/۰۱	۰/۰۰۹*	۱/۰۱	۲۹۹/۵	-	اندازه تومور (میلی‌متر)
۸۱۴/۹۷		۸۱۴/۵۵		۸۳۴/۸۲		۶۴۹/۷۴		معیار آکائیک		

* متغیرهای معنی‌دار
نسبت مخاطره (Hazard Ratio)؛ مقدار احتمال (P-value)؛ ریسک نسبی (Relative Risk)

جدول ۳. نتایج نیکویی برازش مدل مخاطرات متناسب کاکس و مدل‌های پارامتریک در تحلیل چندمتغیری با پیشامد مرگ

متغیر	سطح	میانگین بقا (ماه)	مدل کاکس		مدل نمایی		مدل وایبل		مدل لگ لجستیک	
			p	HR	p	RR	p	RR	p	RR
جنسیت	زن	۳۶۷/۸	-	۱	-	۱	-	۱	-	۱
	مرد	۲۹۵/۹	۰/۴۱	۱/۶۰	۰/۴۱	۱/۶۴	۰/۴	۱/۵۳	۰/۴۱	۱/۵۳
سن تشخیص (سال)	بیشتر از ۴۵	۳۹۲/۷	-	۱	-	۱	-	۱	-	۱
	کمتر از ۴۵	۲۱۷/۴	۰/۰۰۱*	۱۷/۵۴	۰/۰۰۱*	۱۷/۶۴	۰/۰۰۲*	۱۲/۱۵	۰/۰۰۱*	۱۲/۱۶
پاتولوژی	پاپیلری	۳۶۸/۳	-	۱	-	۱	-	۱	-	۱
	فولیکولار	۲۵۷/۳	۰/۵۴	۱/۶۲	۰/۴۶۴	۱/۷۷	۰/۴۵	۱/۶۵	۰/۴۴	۱/۷۱
وزن (کیلوگرم)	زیر ۵۵	۳۶۱/۴	-	۱	-	۱	-	۱	-	۱
	۵۵ تا ۶۴	۲۷۴/۲	۰/۱۹	۰/۴۳	۰/۲۵۴	۰/۴۸	۰/۲۵	۰/۵۲	۰/۲۱	۰/۴۹
	۶۴ تا ۷۳	۲۳۷/۹	۰/۰۴*	۰/۱۱	۰/۰۵۴	۰/۱۲	۰/۰۷	۰/۱۶	۰/۰۶	۰/۱۵
	بیشتر از ۷۳	۳۶۴/۶	۰/۰۵	۰/۲۳	۰/۰۶	۰/۲۴	۰/۰۷	۰/۲۹	۰/۰۵	۰/۲۶
معیار آکائیک			۱۴۸/۷۲		۲۵۷/۶۸		۲۵۹/۲۳		۲۵۹/۱۱	

* متغیرهای معنی‌دار

مجله علمی
دانشگاه علوم پزشکی قزوین

($P < 0/05$). در مدل‌های پارامتریک برازش داده‌شده، مدل پارامتری نمایی با کمترین مقدار آکائیک (۲۵۷/۶۸) به عنوان مناسب‌ترین مدل انتخاب شد. متغیر سن تشخیص در این مدل تنها متغیر مؤثر بر بقا بود ($P < 0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری

سرطان غده تیروئید شایع‌ترین بدخیمی غدد درون‌ریز در سراسر جهان محسوب می‌شود؛ با اینکه خطر ابتلا به این سرطان کم است ولی شیوع آن رو به افزایش است [۹]. طی دهه‌های گذشته، خصوصاً از دهه ۹۰ میلادی به بعد، بروز سرطان تیروئید در بیشتر کشورهای توسعه‌یافته همچون ایالات متحده، کانادا، فرانسه و استرالیا به بیش از دوبرابر افزایش یافته است [۱۴]. در این مطالعه بیشتر مبتلایان را زنان تشکیل می‌دادند؛ به طوری که نسبت مردان به زنان ۱ به ۳ است. به طور کلی سرطان تیروئید در زنان بیشتر از مردان رشد می‌کند؛ به طوری که در مطالعات انجام‌شده در ایران، این نسبت ۱ به ۴ بوده است [۱۵]. در مطالعه کاظم‌زاده و همکاران این نسبت ۱ به ۲/۵ و در مطالعاتی که به اپیدمیولوژی این بیماری را بررسی کرده‌اند این نسبت ۱ به ۳ گزارش شده است [۱۶، ۱۷، ۱۸].

سن تشخیص در بیشتر افراد مبتلا به سرطان تیروئید در این پژوهش زیر ۴۵ سال است و میانگین سن تشخیص در آنان ۳۹/۷۴ است. در بسیاری از مطالعات نیز سن تشخیص بیماری زیر ۴۵ سال گزارش شده است. سرطان تیروئید در سنین جوانی

بقای افراد با سرطان پاپیلری بیشتر از نوع فولیکولار است. برای تعیین عوامل خطر مرتبط با عود سرطان تیروئید در بیماران، مدل مخاطرات متناسب کاکس و مدل‌های پارامتریک با استفاده از تحلیل چندمتغیری با پیشامد عود بررسی شد.

نتایج نیکویی برازش نشان داد در مدل نیمه‌پارامتری کاکس متغیرهای سن تشخیص و اندازه تومور معنی‌دار هستند ($P < 0/05$). در بین مدل‌های پارامتری برازش داده‌شده، مدل پارامتری وایبل با کمترین مقدار آکائیک (۸۱۴/۵۵) به عنوان مناسب‌ترین مدل پارامتری انتخاب شد. در این مدل متغیرهای سن تشخیص، متاستاز دوردست و اندازه تومور معنی‌دار هستند ($P < 0/05$). برای تعیین عوامل خطر مرتبط با مرگ، مدل مخاطرات متناسب کاکس و مدل‌های پارامتریک برازش شد.

جدول شماره ۳ میانگین بقا برای افرادی که پیشامد مرگ برایشان اتفاق افتاده را به تفکیک برخی از متغیرها نشان می‌دهد. با توجه به نتایج، میانگین بقای زنان از مردان بیشتر است. همچنین میانگین بقای مبتلایان دارای سن تشخیص زیر ۴۵ سال بیشتر از افرادی است که بیماریشان در سنین بالای ۴۵ سال تشخیص شده است. میانه بقای این افراد ۳۹ ماه تخمین زده شده است. همچنین میانگین بقای افراد با سرطان پاپیلری بیشتر از نوع فولیکولار است.

نتایج نیکویی برازش **جدول شماره ۳** نشان داد در مدل نیمه‌پارامتری، متغیرهای سن تشخیص و وزن معنی‌دار شدند

حالی است که در مطالعه‌ای جانکلاس^{۱۷} و همکاران، تفاوت معنی‌داری بین بقای عاری از بیماری برای مردان و زنان مشاهده نشده است [۲۶]. متغیر وزن در بقا بیماران مبتلا به سرطان تیروئید معنی‌دار شد؛ به طوری که خطر مرگ در افراد چاق‌تر کمتر از افراد با وزن کمتر است. در مطالعات بسیاری چاقی به عنوان یک عامل خطر برای سرطان تیروئید عنوان شده است؛ برای مثال در مطالعه پیرس^{۱۸} و همکاران، چاقی با ابتلای زنان به سرطان تیروئید ارتباط دارد [۲۷].

با در نظر گرفتن مرگ و عود در بیماران، عواملی نظیر: جنسیت، وزن، وضعیت متاستاز دوردست و سن تشخیص، بقای افراد مبتلا را تحت تأثیر قرار می‌دهند که موافق با نتایج بسیاری از مطالعات است. دلیل برخی از تناقضات و عوامل خطر متفاوت در مطالعات مختلف را می‌توان در این دانست که اثر عوامل پیشگویی‌کننده از یک جامعه به جامعه دیگر قابل تغییر هستند. با توجه به اینکه امکان عود این بیماری بیشتر از مرگ ناشی از آن است، بهتر است افراد در معرض خطر را به منظور شناخت عوامل ایجادکننده سرطان تیروئید، آگاه کرد.

این پژوهش به علت کامل نبودن اطلاعات پرونده‌های افراد تحت مطالعه محدودیت‌هایی داشت. وجود این اطلاعات ناقص، بررسی متغیرهای بیشتر را غیرممکن کرد. همچنین با توجه به اینکه مطالعه از نوع کوهورت گذشته‌نگر است، دقت اطلاعات ثبت‌شده ممکن است از اعتبار نتایج بکاهد. عواملی نظیر جنسیت، وزن، اندازه تومور، وضعیت متاستاز دوردست و سن تشخیص، بقای افراد مبتلا را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بنابراین لازم است در برنامه‌ریزی‌ها برای درمان بیماری به افراد در معرض خطر توجه ویژه شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله با شماره ۹۴۰۶۱۷۳۱۶۸ در شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان تصویب شده است.

حامی مالی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی دانشجویی نسیم کریمی در مقطع کارشناسی‌ارشد گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان است.

مشارکت‌نویسندگان

تحلیل داده‌ها و نگارش مقاله: نسیم کریمی؛ پایش اطلاعات و

تشخیص داده می‌شود به نحوی که تقریباً ۲ از ۳ مورد سرطان در افراد زیر ۵۵ سال یافت می‌شود و حدود ۲ درصد از این نوع سرطان در کودکان و سنین ۱۳ تا ۱۹ سالگی رخ می‌دهد. بنابراین همان‌طور که نتایج نشان داد نرخ مرگ در این بیماران پایین، ولی بروز عود نسبت به مرگ بالاست [۱۱، ۱۲، ۱۵، ۱۶، ۱۸، ۱۹].

نتایج مطالعه حاضر حاکی از آن است که فراوانی پیشامد مرگ ۲/۷ و فراوانی پیشامد عود سرطان ۲۲/۲ است. از بین افراد تحت مطالعه، بیماری ۲۲/۲ درصد از آنان پس از معالجه عود کرده بود. متاستاز دوردست در تحلیل چندمتغیره معنی‌دار نشد. در بررسی زمان تا عود بیماری متغیرهای سن تشخیص و اندازه تومور معنی‌دار بودند، در حالی که متاستاز دوردست، پاتولوژی بیماری و سطح هورمون محرک تیروئید معنی‌دار نشدند. در مطالعه پادنوس^{۱۴} و همکاران که متاستاز را به عنوان پیشامد نهایی در نظر گرفته بودند، متغیرهای سن تشخیص (زیر ۴۵ سال و بالای ۴۵ سال)، متاستاز دوردست و اندازه تومور معنی‌دار نشان داده شدند [۱۰]. در مطالعه لانگ^{۱۵} و همکاران تفاوت معنی‌داری در عود مجدد بیماری مبتلایان دارای متاستاز دوردست قبل از عمل جراحی، با دیگر بیماران وجود داشت [۲۰].

در بیماران تحت مطالعه در این پژوهش، تنها برای ۲/۷ افراد پیشامد مرگ اتفاق افتاده است. در مطالعه‌ای که کاظم‌زاده و همکاران، روی بیماران مبتلا به سرطان تیروئید انجام دادند، برای ۹/۴ درصد از افراد پیشامد مرگ اتفاق افتاده بود. دلیل تفاوت در این میزان مرگ در مطالعه حاضر و مطالعه مذکور، بررسی انواع بیشتری از این نوع سرطان است. در مطالعه کنونی، سرطان پاپیلری و فولیکولار بررسی شدند، اما در مطالعه کاظم‌زاده و همکاران، انواع بیشتری از سرطان تیروئید شامل: پاپیلری، فولیکولار، مدولری، آناپلاستیک، انواع آمیخته و غیره نیز بررسی شده‌اند [۱۱].

تنها برخی از انواع سرطان تیروئید موجب مرگ‌ومیر قابل توجه می‌شوند [۲۱]. در سرطان فولیکولار، اکثر افراد زنده ماندند، اما افراد مبتلا به سرطان آناپلاستیک فقط تا ۳۱ ماه زنده ماندند. سرطان آناپلاستیک تیروئید، به طور عموم در برابر داروهای رایج مورد استفاده مقاوم است و در حال حاضر هیچ درمان موثقی برای آن وجود ندارد [۲۲-۲۴].

در تحلیل چندمتغیره مدل رگرسیونی کاکس اثر عواملی همچون سن تشخیص و وزن بر پیشامد مرگ معنی‌دار شدند. در مطالعات بسیاری، متغیر جنسیت در تحلیل تک‌متغیره معنی‌دار شده، در حالی که در تحلیل چندمتغیره اثر آن معنی‌دار نبوده است. در مطالعه کولونا^{۱۶} و همکاران، بقای بیماران مبتلا به انواع فولیکولار و پاپیلری در زنان بیشتر از مردان بود [۲۵]. این در

14. Podnos
15. Lang
16. Colonna

17. Jonklaas
18. Pearce

تحلیل داده‌ها؛ جواد فردمال؛ جمع‌آوری اطلاعات: رسول ذکوی؛
بررسی منابع: آزاده نادری؛ نظارت و مدیریت طرح تحقیقاتی:
قدرت‌الله روشنایی.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

سپاسگزاری

نویسندگان از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی
همدان تشکر و قدردانی می‌کنند. همچنین از مسئولان دانشگاه علوم
پزشکی مشهد بابت همکاری و ارائه اطلاعات کمال تشکر را دارند.

References

- [1] Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *Am Health Drug Benefits*. 2015; 8(1):30-40. [PMID] [PMCID]
- [2] Hollenbeak C, Boltz MM, Schaefer EW, Saunders BD, Goldenberg D. Recurrence of differentiated thyroid cancer in the elderly. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168(4):549-56. [DOI:10.1530/EJE-12-0848] [PMID]
- [3] Toledo TK, DiPalma JA. Colon cleansing preparation for gastrointestinal procedures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15(5):605-11. [DOI:10.1046/j.1365-2036.2001.00966.x] [PMID]
- [4] Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006; 295(18):2164-7. [DOI:10.1001/jama.295.18.2164] [PMID]
- [5] Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: Update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013; 2013:965212. [DOI:10.1155/2013/965212] [PMID] [PMCID]
- [6] Rezaei S, Karimi E, Bakhsii M. Thyroid Cancer, a Five-Year Report from ghaem hospital and omid university of medical sciences, Mashhad, Iran. *Quarterly J Ear Throat Nose and Larynx Iran*. 2000; 13(27):25-9. [In Persian]
- [7] Nasser K, Mills PK, Allan M. Cancer incidence in the middle eastern population of California, 1988-2004. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007; 8(3):405-11. [PMID] [PMCID]
- [8] Schneider DF, Chen H. New developments in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63(6):373-94. [DOI:10.3322/caac.21195] [PMID] [PMCID]
- [9] Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control*. 2009; 20(5):525-31. [DOI:10.1007/s10552-008-9260-4] [PMID] [PMCID]
- [10] Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg*. 2005; 71(9):731-4. [PMID]
- [11] Khayamzadeh M, Khayamzadeh M, Tadayon N, Salmanian R, Zham H, Razzaghi Z, et al. Survival of thyroid cancer and social determinants in Iran, 2001-2005. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011; 12(1):95-8. [PMID]
- [12] Links TP, Van TK, Jager PL, Plukker JTM, Piers D, Boezen H, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: A novel approach to survival analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12(2):273-80. [DOI:10.1677/erc.1.00892] [PMID]
- [13] Snipes M, Taylor DC. Model selection and akaike information criteria: An example from wine ratings and prices. *Wine Econ Policy*. 2014; 3(1):3-9. [DOI:10.1016/j.wep.2014.03.001]
- [14] Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 140(4):317-22. [DOI:10.1001/jamaoto.2014.1] [PMID]
- [15] Bahrami A, Ebrahimi S, Yahyavi S. Clinical and pathological findings and prognostic factors in a long term follow up of patients with differentiated thyroid cancer. *Med J Tabriz Univ Med Sci Health Serv*. 2015; 37(3):26-33. [In Persian]
- [16] Fardmal J, Ghafari ME, Zakavi SR, Roshnaei G, Javanroh N. Predicting of disease free survival in patients with thyroid cancer and its influencing factors during 1978 to 2012. *Shahrekord Univ J Med Sci*. 2016; 18(3):78-86. [In Persian]
- [17] Larijani Mohammad Bagher A, Mohagheghi S, Mousavi Jarahi S, Tavangar S, Haghpanah V, Lashkari A, et al. Thyroid cancer in Iran: An epidemiological survey based on cancer data's registered in Tehran. *J Med Counc IRI*. 2006; 23(4):362-7. [In Persian]
- [18] Kalantary S. The prevalence of Graves' disease and related factors recurrence following discontinuation of antithyroid agents. *J Qazvin Univ Med Sci*. 2005; 2005(33):45-8. [In Persian]
- [19] Rastegar A, Besharati MR, Shoja MR, Manaviat MR, Ahmadi MH. Clinical survey of ocular findings in patients with grave's disease. *J Qazvin Univ Med Sci*. 2006; 10(1):44-51. [In Persian]
- [20] Lang BH, Wong KP, Cheung CY, Wan KY, Lo CY. Evaluating the prognostic factors associated with cancer-specific survival of differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(4):1329-35. [DOI:10.1245/s10434-012-2711-x] [PMID] [PMCID]
- [21] Beasley NJ, Walfish PG, Witterick I, Freeman JL. Cause of death in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope*. 2001; 111(6):989-91. [DOI:10.1097/00005537-200106000-00011] [PMID]
- [22] Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: Burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol*. 2009; 27(17):2758-65. [DOI:10.1200/JCO.2008.20.8983] [PMID]
- [23] Sherman S. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol*. 2010; 22(6):464-8. [DOI:10.1016/j.clon.2010.03.014] [PMID]
- [24] Catalano MG, Poli R, Pugliese M, Fortunati N, Boccuzzi G. Emerging molecular therapies of advanced thyroid cancer. *Mol Aspects Med*. 2010; 31(2):215-26. [DOI:10.1016/j.mam.2010.02.006] [PMID]
- [25] Colonna M, Bossard N, Guizard AV, Remontet L, Grosclaude P, le réseau F, et al. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: Incidence, mortality and survival. *Annales Endocrinol*. 2010; 71(2):95-101. [DOI:10.1016/j.ando.2009.11.006] [PMID]
- [26] Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*. 2006; 16(12):1229-42. [DOI:10.1089/thy.2006.16.1229] [PMID]
- [27] Pearce EN. Obesity is associated with thyroid cancer risk in women. *Eur J Endocrinol*. 2013; 25(5):107-8.

This Page Intentionally Left Blank
