

پیش‌بینی بقای عاری از بیماری مبتلایان به سرطان تیروئید و تعیین عوامل موثر بر آن طی سال‌های ۱۳۵۷ تا ۱۳۹۱

جواد فردمال^۱، محمد ابراهیم غفاری^۲، سید رسول زکوی^۳، قدرت‌اله روشنائی^{۱*}، نیلوفر جوانروح^۲

^۱مرکز تحقیقات مدل‌سازی بیماری‌های غیرواگیر، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران؛ گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران؛ ^۲مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۳/۸/۲۷ تاریخ پذیرش: ۹۴/۲/۶

چکیده:

زمینه و هدف: سرطان تیروئید نوعی بدخیمی غدد درون‌ریز است که بروز آن به‌طور پیوسته در بسیاری از مناطق جهان در حال افزایش است. با توجه به این‌که ممکن است، عوامل متفاوتی بر بقای عاری از بیماری در مبتلایان به سرطان تیروئید موثر باشد؛ لذا هدف این مطالعه شناسایی این عوامل است.

روش بررسی: در این مطالعه هم‌گروهی تاریخی، ۷۸۵ بیمار مبتلا به سرطان تیروئید تمایز یافته مراجعه‌کننده به بخش پزشکی هسته‌ای بیمارستان امام رضا (ع) و بیمارستان قائم (عج) شهر مشهد طی سال‌های ۱۳۵۷ تا ۱۳۹۱ مورد بررسی قرار گرفت. پیگیری تمام بیماران از طریق مراجعات دوره‌ای و تماس تلفنی انجام شد. اثر عوامل مختلف دموگرافیکی و بالینی بر بقای عاری از بیماری مبتلایان با استفاده از مدل بقای وایبل ارزیابی شد.

یافته‌ها: میان زمان بقای عاری از بیماری مبتلایان برابر 105 ± 15 سال به‌دست آمد. ارزیابی ویژگی‌های کلینیکی و پاتولوژی در حالت یک متغیره نشان داد که تأثیر متغیرهای جنس، سن در زمان تشخیص، نوع سرطان، مرحله سرطان، نوع درمان، تیروگلوبولین اولیه، اندازه تومور، وضعیت گره‌های لنفاوی درگیر، وضعیت متاستاز و جراحی ناکامل و در حالت چندگانه نیز اندازه تومور، وضعیت متاستاز، وضعیت گره‌های لنفاوی درگیر و سن در زمان تشخیص رابطه معنی‌داری بر بقای عاری از بیماری مبتلایان داشت ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به عوامل متعدد تأثیرگذار بر خطر عود مجدد بیماران و تأثیرگذار بودن وضعیت متاستاز، اندازه تومور، وضعیت گره‌های لنفاوی درگیر و سن در زمان تشخیص در حالت تعدیل شده، به نظر می‌رسد افرادی که دارای متاستاز دوردست می‌باشند و در مرحله چهارم مرحله‌بندی اندازه تومور، دارای درگیری غدد گره‌های لنفاوی و بالای ۴۵ سال می‌باشند، در خطر عود مجدد بیشتری قرار دارند.

واژه‌های کلیدی: سرطان تیروئید، تحلیل بقای عاری از بیماری، مدل وایبل.

مقدمه:

است (۳). با گران‌تر شدن هزینه‌های مربوط به سرطان انتظار می‌رود که مراقبت به‌سرعت گسترش یابد و مطالعات علمی در جهت کاهش هزینه و طول درمان سرطان افزایش یابد (۴). سرطان تیروئید نوعی بدخیمی غدد درون‌ریز است و بروز آن به‌طور پیوسته در بسیاری از مناطق جهان در حال افزایش است (۵). علاوه بر آن، این نوع سرطان بیشترین

سرطان یک معضل جهانی و در حال رشد می‌باشد (۱). پیشرفت علمی سریع در شناخت سرطان در دهه ۱۹۹۰ منجر به کشف ابزارهای جدید برای تشخیص و توسعه درمان سرطان شده است و در طول همین مدت میزان بروز کاهش یافته و میزان بقا برای بسیاری از سرطان‌ها بهبود یافته است (۲). همین امر باعث افزایش متوسط هزینه در درمان سرطان شده

مؤثر بر بقای عاری از بیماری مبتلایان به سرطان تیروئید تعیین خواهد شد.

روش بررسی:

در این مطالعه هم‌گروهی تاریخی ارتباط عوامل مختلف با بقای عاری از بیماری مبتلایان به سرطان تیروئید بررسی شد. در این مطالعه بقای عاری از بیماری (عدم عود بیماری) فاصله‌ی زمانی از عمل جراحی تا عود مجدد بیماری در نظر گرفته شد. وجود مقادیر سرکوب شده $Tg \geq 1$ ، مقادیر تحریک شده $Tg \geq 2$ یا وجود هر مدرکی از بیماری با استفاده از تصویربرداری مقطعی (US)، سی تی اسکن یا تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی)، تصویربرداری عملکردی (RAI اسکن و یا FDG-PET-18 اسکن) یا بیماری اثبات شده بیوپسی (سیتولوژی یا بافت شناسی) به‌عنوان عود بیماری در نظر گرفته شد به این منظور پرونده مربوط به ۷۸۵ بیمار مبتلا به سرطان تیروئید تمایز یافته که طی سال‌های ۱۳۵۷ تا ۱۳۹۱ جهت درمان به بخش پزشکی هسته‌ای بیمارستان امام رضا (ع) و قائم (عج) مشهد مراجعه کرده‌اند، مورد بررسی قرار گرفت. ریسک فاکتورهای مورد بررسی مانند سن در زمان تشخیص، جنس، نوع سرطان (پاپیلری یا فولیکولر)، مرحله سرطان (شامل I، II، III و IV براساس سیستم TNM ارائه شده توسط کمیته مشترک سرطان آمریکا (AJCC))، هیستولوژی تومور (پرخطر یا کم‌خطر براساس گزارش متخصص آسیب‌شناسی)، نوع درمان (کلاسیک یا غیر کلاسیک، روش درمانی معمول برای این بیماری را درمان کلاسیک و هرگونه انحراف از این درمان را درمان غیر کلاسیک گویند)، تیروگلوبولین اولیه، اندازه تومور (شامل T1، T2، T3 و T4)، وضعیت درگیری گره‌های لنفاوی (N0 عدم وجود گره درگیر و N1 وجود گره درگیر)، مرحله M (M0 عدم وجود متاستاز دوردست و M1 وجود متاستاز

مرگ‌ومیر را نسبت به تمام سرطان‌های غدد درون‌ریز دیگر دارد (۶). سرطان تیروئید تمایز یافته شایع‌ترین سرطان غدد درون‌ریز است که ۹۰٪ آن‌ها پاپیلری و فولیکولر هستند. درمان این سرطان، در اکثر موارد به کمک جراحی و برداشت کامل نسج تیروئید، ید درمانی، درمان دارویی و در نهایت پیگیری مرتب می‌باشد (۸،۷). شیوع این سرطان در خانم‌ها تقریباً ۳ برابر آقایان می‌باشد (۹). به‌طوری‌که هفتمین سرطان شایع در خانم‌ها و پانزدهمین سرطان شایع در آقایان معرفی شده است (۱۰). میزان بروز سرطان تیروئید در ۲۵ سال اخیر حدود ۲ برابر شده و تقریباً مقداری برابر ۹ در هر ۱۰۰ هزار نفر بوده که با افزایش سن بیشتر شده؛ اما پس از ۵۰ سالگی به مقدار ثابتی می‌رسد (۱۱). در ایران شیوع این سرطان حدود ۱/۲ تا ۲/۴ نفر به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر بوده و بروز آن در خانم‌ها ۳ برابر آقایان برآورد شده است (۱۲). ندول‌های تیروئید اغلب ندول‌های خوش‌خیم هستند و تنها ۵ تا ۱۰٪ مواردی که به پزشک مراجعه می‌شود، بدخیم است. برای تعیین این‌که در ۱ ندول احتمال بدخیمی وجود داشته باشد، سابقه بیمار و معاینه فیزیکی دقیق به‌همراه بررسی‌های رادیوگرافی و آزمایشگاهی و از همه مهم‌تر نمونه‌گیری سوزنی از ندول لازم است (۱۳).

سن بیمار عامل بسیار مهمی در تعیین پیش‌آگهی سرطان تیروئید می‌باشد. خانم‌های جوان تقریباً ۲ برابر مردان جوان در معرض ریسک ابتلا به این سرطان قرار دارند؛ ولی پیش‌آگهی برای خانم‌ها بهتر است. از سایر عوامل خطر ساز مهم می‌توان به بزرگ بودن اندازه ندول (بیشتر از ۴ سانتی‌متر)، چسبندگی بودن ندول، تهاجم به غدد لنفاوی و متاستازهای دوردست اشاره کرد (۱۴)؛ لذا با توجه به افزایش بروز سرطان تیروئید در چند دهه‌ی گذشته و تأثیرگذاری عوامل متعدد بر عود مجدد بیماری، در این مطالعه با استفاده از مدل پارامتری مناسب، عوامل

جدول شماره ۱: ویژگی‌های بیماران مبتلا به سرطان

تیرئید تمایز یافته مورد بررسی

ویژگی	سطوح	تعداد (درصد)
جنس	مرد	۲۰۱(۲۵/۶)
	زن	۵۸۴(۷۴/۴)
سن تشخیص (سال)	<۲۰	۵۲(۶/۶)
	۲۰-۴۵	۴۱۸(۵۳/۲)
	≥۴۵	۳۱۵(۴۰/۱)
نوع سرطان	پاپیلری	۶۹۶(۹۰)
	فولیکولر	۷۷(۱۰)
هیستولوژی تومور	پرخطر	۲۴(۳/۳)
	کم خطر	۶۹۷(۹۶/۷)
مرحله بیماری	I	۴۱۹(۵۸/۹)
	II	۴۳(۶)
	III	۸۱(۱۱/۴)
	IV	۱۶۸(۲۳/۶)
	کلاسیک	۵۴۲(۸۶/۳)
نوع درمان	غیر کلاسیک	۸۶(۱۳/۷)
	T1	۹۱(۱۳)
مرحله تومور	T2	۱۴۲(۲۰/۲)
	T3	۳۷۵(۵۳/۵)
	T4	۹۳(۱۳/۳)
	N0	۲۹۱(۴۲/۱)
مرحله گره لنفاوی	N1	۴۰۱(۵۷/۹)
	ندارد	۶۴۳(۹۵/۱)
جراحی ناکامل	ندارد	۶۴۳(۹۵/۱)
	دارد	۴۷(۶/۳)

احتمال بقای عاری از بیماری مبتلایان در نمودار

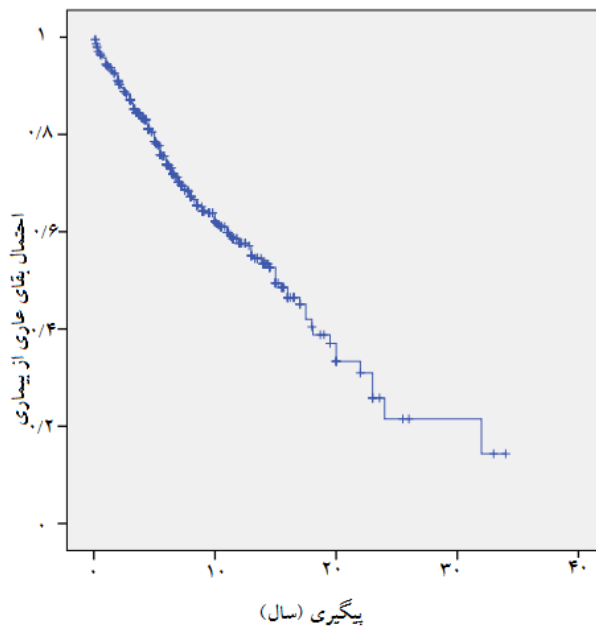
شماره ۱ آمده است.

دور دست) و ... از پرونده بیماران استخراج شد. در این مطالعه از فاصله زمانی بین جراحی تا عود مجدد به عنوان پاسخ اصلی و نماینده وضعیت بقای بیماران استفاده شد. کرایتریاهای تعیین عود همانند موارد مذکور در مطالعه Hegedus و همکاران برای تعیین عود مجدد بیماری بود (۱۳). افرادی که تا پایان مطالعه بر اساس شاخص‌های معرفی شده دارای عود مجدد نبودند، به عنوان سانسور در نظر گرفته شدند.

برای تجزیه و تحلیل اطلاعات گردآوری شده، ابتدا با استفاده از مدل تک‌متغیره و ایبل، ارتباط تک‌تک متغیرها با زمان عاری از بیماری ارزیابی شد و سپس تأثیر متغیرهای معنی‌دار در این مرحله با استفاده از مدل چندگانه و ایبل به صورت همزمان بر بقای عاری از بیماری مبتلایان بررسی شد. برای تعیین مدل مناسب از بین مدل‌های پارامتریک برای مدل زمان بقای عاری از بیماری مبتلایان از معیار نیکویی برازش آکائیک استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و STATA انجام شده است. سطح معنی‌داری تمام آزمون‌ها برابر ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها:

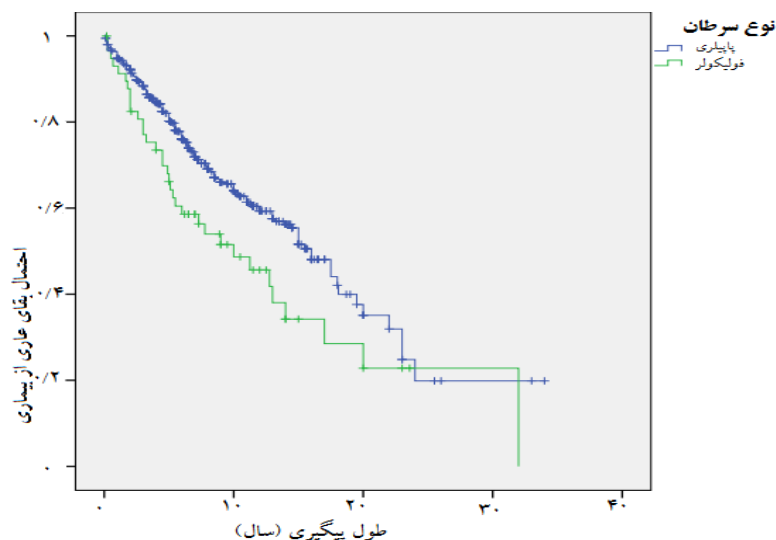
از ۷۸۵ بیمار مورد مطالعه، ۵۸۴ نفر (۷۴/۴٪) زن بودند. میانگین \pm انحراف معیار سنی بیماران مورد بررسی $41/3 \pm 16/4$ سال با دامنه سنی ۶/۵-۸۵ سال بوده است. میانگین \pm انحراف معیار سن تشخیص در زنان و مردان به ترتیب $40/5 \pm 15/4$ و $44 \pm 18/6$ سال بوده است. میانگین زمان بقای عاری از بیماری در مبتلایان مورد بررسی ۱۶ سال برآورد شد. ویژگی‌های بیماران مورد بررسی در جدول شماره ۱ آمده است.



نمودار شماره ۱: احتمال بقای عاری از بیماری مبتلایان به سرطان تیروئید تمایز یافته

و فولیکولر به ترتیب برابر ۱۶/۵ و ۱۳ سال برآورد شد. نتایج بررسی نشان داد که بقای عاری از بیماری مبتلایان به سرطان فولیکولر نسبت به مبتلایان سرطان پاپیلری کمتر است. احتمال بقای عاری از بیماری مبتلایان به تفکیک در نمودار شماره ۲ آمده است.

نمودار شماره ۱ نشان می‌دهد که احتمال بقای عاری از بیماری ۸، ۱۷ و ۲۴ سال به ترتیب برابر با ۰/۶۷، ۰/۴۵ و ۰/۲۱ می‌باشد. ۶۹۶ بیمار (۹۰٪) دارای سرطان پاپیلری و ۷۷ بیمار (۱۰٪) سرطان فولیکولر داشتند. میانه بقای عاری از بیماری برای سرطان پاپیلری



نمودار شماره ۲: احتمال بقای عاری از بیماری به تفکیک نوع سرطان

براساس معیار اطلاع آکائیک مناسب‌ترین مدل انتخاب شد، تأثیر تک‌تک متغیرها بر بقای بیماران ارزیابی شد.

برای تعیین عوامل مؤثر بر عود بیماری در این مطالعه، ابتدا با استفاده از مدل پارامتری وایبل که

عوامل معنی دار در تحلیل ۱ متغیره، از مدل پارامتری وایبل چندگانه استفاده شد. البته در این مرحله متغیر مرحله سرطان به دلیل اینکه متغیرهای سازنده اش یعنی اندازه تومور، وضعیت متاستاز و وضعیت درگیری گره های لنفاوی در داخل مدل بودند، وارد مدل چندگانه نشد. جدول شماره ۲ نتایج ارزیابی را نشان می دهد.

نتایج ارزیابی ویژگی های کلینیکی و پاتولوژیک در حالت یک متغیره نشان داد که متغیرهای جنس، سن در زمان تشخیص، نوع سرطان، مرحله سرطان، نوع درمان، تیروگلوبولین اولیه، اندازه تومور، وضعیت درگیری گره های لنفاوی و جراحی ناکامل بر بهبودی معنی دار بوده است ($P < 0.001$)؛ ولی سایر ویژگی ها معنی دار نبودند (جدول شماره ۲). برای بررسی تأثیر هم زمان

جدول شماره ۲: برآورد اثرات متغیرهای کمکی بر روی بقای بیماران مبتلا به سرطان تیروئید با استفاده از مدل

پارامتری وایبل

HR (95% CI)		رده ها	متغیرها
حالت یک متغیره (تعدیل نشده)	حالت چندگانه (تعدیل شده)		
۱	۱	زن	*جنسیت
۱/۲۸(۰/۸۱-۲/۰۴)	۱/۶۰(۱/۲۱-۲/۱۱)	مرد	
۱	۱	<۲۰	#،*سن تشخیص (سال)
۱/۴۱(۰/۵۶-۳/۵۲)	۰/۷۴(۰/۴۴-۱/۲۵)	۲۰-۴۵	
۲/۸۹(۱/۱۸-۷/۰۷)	۲/۰۶(۱/۲۴-۳/۳۴)	≥۴۵	
۱	۱	پاپیلری	*نوع سرطان
۱/۳۰(۰/۷۴-۲/۳۱)	۱/۶۱(۱/۱۱-۲/۳۱)	فولیکولر	
	۱	کم خطر	هیستولوژی تومور
	۱/۲۶(۰/۶۵-۲/۴۶)	پرخطر	
	۱	I	*مرحله سرطان
	۳/۴۳(۲/۱۷-۵/۴۳)	II	
	۲/۲۹(۱/۴۳-۳/۶۸)	III	
	۶/۲۸(۴/۵۶-۸/۶۵)	IV	
۱	۱	کلاسیک	*نوع درمان
۰/۸۴(۰/۴۳-۱/۶۳)	۱/۵۲(۱/۱۰-۲/۱۱)	غیر کلاسیک	
۱	۱	T1	#،*مرحله تومور
۱/۸۹(۰/۶۷-۵/۲۹)	۱/۵۳(۰/۷۹-۲/۹۹)	T2	
۲/۲۷(۰/۹۰-۵/۷۴)	۲/۱۳(۱/۱۷-۳/۸۸)	T3	
۶/۰۶(۲/۱۸-۱۶/۸۵)	۶/۱۰(۳/۲۶-۱۱/۴۳)	T4	
۱	۱	N0	#،*مرحله گره لنفاوی
۱/۸۳(۱/۱۵-۲/۹۲)	۱/۶۱(۱/۱۹-۲/۱۷)	N1	
۱	۱	ندارد	#،*مرحله متاستاز
۵/۰۱(۲/۹۹-۸/۴۲)	۴/۴۷(۳/۲۵-۶/۱۴)	دارد	
۱	۱	ندارد	*جراحی ناکامل
۰/۹۹(۰/۴۷-۲/۱۰)	۳/۳۷(۲/۲۹-۴/۹۵)	دارد	

*: معنی دار در حالت یک متغیره؛ #: معنی دار در حالت چندگانه.

سن در آنالیز تک متغیره معنی دار شد و بررسی بین گروه های سنی با استفاده از آزمون لگ-رتبه نشان داد که تفاوت معنی داری در بین افرادی که بقای عاری از بیماری را تجربه می کنند. بین گروه (۱) و (۲) ($P=0/236$) وجود نداشت؛ ولی بین گروه (۱) با (۳) ($P=0/001$) و همچنین گروه (۲) و (۳) ($P<0/001$) تفاوت معنی دار وجود داشتند که گروه (۳) تقریباً ۲ برابر گروه (۱) در معرض خطر عود بیماری قرار داشتند. این نتایج با نتایج حاصل از مطالعات انجام شده در آمریکا مشابه می باشد (۱۷).

از لحاظ پاتولوژی، نوع تومور به ۲ گروه پاپیلری و فولیکولر تقسیم می شوند. خطر عود مجدد برای مبتلایان به سرطان فولیکولر در مقایسه با بیماران مبتلا به سرطان پاپیلری ۱/۶۱ بود که در سطح ۰/۰۵ معنی دار شد. ۹۰٪ بیماران مبتلا به سرطان پاپیلری و ۱۰٪ مبتلا به سرطان فولیکولر بودند که این نتیجه با نتایج حاصل از برخی از مطالعات انجام شده بر روی این بیماران مشابه می باشد (۱۵، ۱۶، ۱۸).

تمام سرطان های خوب تمایز یافته باید تحت اکسیژون جراحی قرار بگیرند؛ زیرا علاوه بر خارج کردن ضایعه اولیه کمک فراوانی در تشخیص بافت شناسی و مرحله بندی بیماران می کند (۱۴، ۱۹). عود بیماری برای بیماران با جراحی ناکامل (عدم موفقیت جراح در برداشتن کامل سلول های سرطانی) ۳/۳۷ برابر بیمارانی بود که جراحی کامل داشتند (۰/۰۰۱) که این نتیجه مغایر با مطالعه انجام شده در انگلیس می باشد (۱۶). این تفاوت احتمالاً به خاطر تفاوت در گروه های سنی بیماران مورد مطالعه می باشد که در مطالعه انجام شده در انگلیس تنها گروه سنی زیر ۱۶ سال مطالعه شده است.

در مطالعه حاضر خطر رخداد عود بیماری برای مردان، ۱/۶۰ برابر زنان برآورد شد که در سطح ۰/۰۵ در حالت تعدیل نشده معنی دار بود ($P=0/001$)؛ ولی در حالت تعدیل شده معنی دار نبود ($P=0/294$). در مطالعه

نتایج جدول شماره ۲ نشان می دهد که اندازه تومور، وضعیت متاستاز، وضعیت درگیری گره های لنفاوی و سن در زمان تشخیص رابطه معنی داری با بقای عاری از بیماری مبتلایان دارد ($P<0/001$)؛ ولی متغیرهای جنس، سن، نوع درمان، جراحی ناکامل، تیروگلوبین اولیه، نوع درمان و نوع سرطان که در تحلیل یک متغیره معنی دار شدند، در تحلیل چندگانه معنی دار نشدند.

بحث:

مطالعه حاضر با هدف تعیین احتمال بقای عاری از بیماری و تعیین تأثیر عوامل موثر بر بقای مبتلایان به سرطان تیروئید تمایز یافته انجام شد. در مطالعه حاضر، متغیر وضعیت متاستاز بر بقای عاری از بیماری مبتلایان معنی دار می باشد ($P<0/001$). به طوری که خطر عود بیماری در کسانی که دارای متاستاز دوردست بودند، ۵ برابر سایر بیماران بود. در مطالعه ای که بر روی فاکتورهای مؤثر بر بقای عاری از بیماری مبتلایان به سرطان تیروئید تمایز یافته با علائم اولیه متاستاز انجام شد، تفاوت معنی داری در عود مجدد بیماری بیماران دارای متاستاز دوردست قبل از عمل جراحی با دیگر بیماران وجود داشت که منطبق با نتایج مطالعه حاضر بوده است (۱۵)؛ اما در مطالعه ای که بر روی گروهی از افراد زیر ۱۶ سال در بیمارستان سلطنتی Marsden در لندن انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که وجود متاستاز دوردست بر میزان مرگ و میر و عود بیماران سرطان تیروئید تأثیر ندارد که این مطالعه مغایر با نتیجه مطالعه حاضر است که دلیل این تفاوت احتمالاً به خاطر تفاوت در گروه های سنی مورد مطالعه می باشد (۱۶).

در اغلب مطالعات سن یکی از ریسک فاکتورهای مهم و مؤثر بر بقای عاری از بیماری در مبتلایان به سرطان تیروئید تمایز یافته گزارش شده است. به طوری که شانس عود در ۲ دهه اول بیشترین مقدار و در دهه سوم تا ششم کمترین مقدار را دارا بوده است (۱۷). در مطالعه حاضر

شناخته شدند (۲۲). در مطالعه حاضر، خطر عود مجدد برای مبتلایان با مرحله سرطان III، II و IV به ترتیب ۲۹/۴۳، ۲/۳ و ۶/۲۸ برابر مرحله I است که در سطح ۵٪ معنی دار شدند ($P < 0.001$). اگرچه در سایر مطالعات مورد بررسی عوامل به تفکیک هر مرحله بررسی شده است.

نتیجه گیری:

با توجه به عوامل متعدد تأثیرگذار بر خطر عود مجدد بیماران که در این مطالعه مشخص شد و تأثیرگذار بودن وضعیت متاستاز، اندازه تومور، وضعیت درگیری گره‌های لنفاوی و سن در زمان تشخیص در حالت تعدیل شده، به نظر می‌رسد افرادی که دارای متاستاز دوردست، مرحله چهارم مرحله‌بندی اندازه تومور و دارای درگیری غدد گره‌های لنفاوی و بالای ۴۵ سال می‌باشند، در خطر عود مجدد بیشتری قرار دارند.

تشکر و قدردانی:

این مقاله برگرفته از طرح مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان با شماره ۹۳۰۱۲۶۵۰۱ مورخ ۹۳/۱/۲۶ می‌باشد که بدین وسیله از زحمات معاونت محترم تحقیقات و فناوری، قدردانی و تشکر می‌گردد.

انجام شده در آمریکا، اثر متغیر جنسیت بر بهبودی بیماران بررسی شده و تفاوت معنی‌داری بین بقای عاری از بیماری برای مردان و زنان مشاهده نشد (۱۸). نتایج مطالعه Cho و همکاران که بر روی ۲۸۹۰ فرد مبتلا به سرطان پاپیلری انجام شد، نشان داد که اثر متغیر جنسیت بر خطر پیشرفت سرطان پاپیلری معنی‌دار است. به طوری که این خطر برای مردان ۱/۹ برابر زنان بوده است (۲۰).

سیستم مرحله‌بندی سرطان تیروئید تمایز یافته براساس نتایج حاصل از آسیب‌شناسی به همراه اطلاعات به‌دست‌آمده از اسکن تمام بدن پس از تخریب و سونوگرافی گردن در زمان تخریب انجام می‌شود (۲۱). یکی از این سیستم‌ها که بیشتر از بقیه مورد استفاده قرار می‌گیرد، TNM است (۲۱). در برخی مطالعات برای تعدیل اثر مرحله سرطان، آنالیز در سطوح مختلف مرحله (۱ تا ۴) انجام شد. در واقع اثر مرحله سرطان به روش طبقه‌بندی تعدیل شده است که در این صورت نمی‌توان نسبت نرخ عود بیماری را برای بیماران مرحله‌های مختلف محاسبه نمود (۱۸). در برخی دیگر از مطالعات عوامل موثر بر مرحله بیماری مورد تحلیل قرار گرفته است. مثلاً در مطالعه‌ای که در چین انجام شد، عوامل سن، اندازه تومور (سانتی‌متر)، مرحله پاتولوژی، متاستاز دوردست استخوان، ریه و سن به صورت جداگانه وارد مدل شده است. در این مطالعه، عوامل سن، مرحله پاتولوژی، متاستاز دوردست معنی‌دار

منابع:

1. Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: Causes and prevention. *Lancet*. 2014; 383(9916): 549-57.
2. Ries L, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb D, Howlander N, Horner M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. Bethesda, MD. National Cancer Institute, 2007. Available from: <http://seer.cancer.gov>.
3. Warren JL, Yabroff KR, Meekins A, Topor M, Lamont EB, Brown ML. Evaluation of trends in the cost of initial cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100(12): 888-97.
4. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(2): 117-28.
5. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7(10): 569-80.

6. Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: Increased detection or higher radiation exposure? *Hormones*. 2010; 9(2): 103-8.
7. Schlumberger M, Baudin E, Travagli JP. Papillary and follicular cancers of the thyroid. *Presse Med*. 1998; 27(29): 1479-81.
8. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006; 6(2): 109-42.
9. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol*. 2010; 6(11): 1771-9.
10. Ortega J, Sala C, Flor B, Lledo S. Efficacy and cost-effectiveness of the UltraCision harmonic scalpel in thyroid surgery: An analysis of 200 cases in a randomized trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2004; 14(1): 9-12.
11. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006; 295(18): 2164-7.
12. 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.
13. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: Current status and future perspectives. *Endocr Rev*. 2003; 24(1): 102-32.
14. Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine*. USA: McGraw-Hill Pub; 2008.
15. 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.
16. Landau D, Vini L, A'Hern R, Harmer C. Thyroid cancer in children: The Royal Marsden Hospital experience. *Eur J Cancer*. 2000; 36(2): 214-20.
17. Silberstein E, Alavi A, Balon H, Becker D, Charkes N, Clarke S, et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Scintigraphy for differentiated papillary and follicular thyroid cancer. *Soc Nucl Med*. 2006.
8. 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.
19. Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, Frans JT, Gottschalk A. *Diagnostic nuclear medicine*. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
20. Cho JS, Yoon JH, Park MH, Shin SH, Jegal YJ, Lee JS, et al. Age and prognosis of papillary thyroid carcinoma: Retrospective stratification into three groups. *J Korean Surg Soc*. 2012; 83(5): 259-66.
21. Pacini F, Castagna M, Brilli L, Pentheroudakis G, Group EGW. Differentiated thyroid cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009; 20(4): 143-6.
22. Huang IC, Chou FF, Liu RT, Tung SC, Chen JF, Kuo MC, et al. Long-term outcomes of distant metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol*. 2012; 76(3): 439-47.

Predicting of disease free survival in patients with thyroid cancer and its influencing factors during 1978 to 2012

Fardmal J¹, Ghafari ME², Zakavi SR³, Roshnaei Gh^{1*}, Javanroh N²

¹Modeling of Noncommunicable Diseases Research Center, Biostatistics Dept., Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran; ²Health Dept., Hamedan University of Medical University, Hamedan, I.R. Iran; ³Nuclear Medicine Research Center, Mashhad University of Medical University, Mashhad, I.R. Iran.

Received: 18/Nov/2014 Accepted: 26/Apr/2015

Background and aims: Thyroid cancer is a malignancy of the endocrine system that its incidence has been raising steadily in many parts of the world. Regarding to existence of many factors affecting on disease-free survival in patients suffering from thyroid cancer, this study was aimed to identify this factors.

Methods: In this historical cohort study, 785 cases of differentiated thyroid cancer patients referred nuclear medicine wards of Imam Reza and Ghaem hospitals, Mashhad during the 1978-2012 were assessed. The follow-up of all patients was performed through periodic visits and telephone. The effect of various demographic and clinical factors on disease free survival of patients was evaluated using Weibull regression model.

Results: The median disease-free survival time of patients was resulted in 15 ± 1.05 years. Evaluating the clinical and pathological features using univariate analysis showed that the impact of gender, age at diagnosis, type of cancer, stage of cancer, type of treatment, the primary of Thymoglobulin, size of motor, the status of involved Lymph nodes and status of metastasis, incomplete surgery had a significant association with disease free survival of patients ($P < 0.05$). Moreover, in the multivariate case, size of motor, the status of involved Lymph nodes, status of metastasis and age at diagnosis was significant and had a significant association with disease free survival of patients ($P < 0.05$).

Conclusion: Regarding to the numerous factors that impact the risk of recurrence and affect the status of metastasis, size of motor and the status of involved Lymph nodes and age at diagnosis at the moderate status, it seems that those with distant metastases as well as those in the fourth stages and aged over 45 years are at greater risk of recurrence.

Keywords: Thyroid cancer, Disease-free survival analysis, Weibull model.

Cite this article as: Fardmal J, Ghafari ME, Zakavi SR, Roshnaei Gh, Javanroh N. Predicting of disease free survival in patients with thyroid cancer and its influencing factors during 1978 to 2012. J Shahrekord Univ Med Sci. 2016; 18(3): 78-86.

***Corresponding author:**

Biostatistics Dept., Hamedan University of Medical University, Hamedan, I.R. Iran.
Tel: 00988118380090, E-mail: gh.roshanaei@umsha.ac.ir