

# کاربرد مدل‌های پارامتریک تحلیل بقا در تعیین عوامل مؤثر ابتلا به کانسر در بیماران مبتلا به ندول‌های تیروئیدی

جمشید یزدانی چراتی<sup>۱</sup>، عنرا اخی<sup>۲</sup>، احمدرضا باغستانی<sup>۳</sup>، فریده خسروی<sup>۴\*</sup>، یدالله کاویانی چراتی<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup> گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران، <sup>۲</sup> گروه داخلی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران، <sup>۳</sup> گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، <sup>۴</sup> کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران، <sup>۵</sup> گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱/۲۹

تاریخ وصول: ۱۳۹۳/۱۱/۸

## چکیده:

**زمینه و هدف:** یکی از شایع‌ترین مشکلات بالینی در میان افراد، بیماری‌های ندول تیروئید است که با وجود یک یا چند ندول در داخل تیروئید مشخص می‌شوند و معمولاً خوش‌خیم هستند. می‌توان گفت کانسر تیروئید شایع‌ترین کانسر غدد درون‌ریز در جهان است. هدف از این مطالعه تعیین عوامل مؤثر ابتلا به کانسر، در بیماران مبتلا به ندول‌های تیروئیدی استان مازندران بود که با استفاده از روش‌های پارامتریک تحلیل بقا انجام شد.

**روش بررسی:** مطالعه مورد نظر از نوع کوهورت تاریخی است. تعداد ۲۶۷۳۰ پرونده‌ی بیماران مبتلا به ندول تیروئیدی که از تیرماه ۱۳۸۲ تا اسفندماه ۱۳۸۷ به مرکز درمانی مراجعه کردند، مورد بررسی قرار گرفته و اطلاعات تا پایان اسفند ماه ۱۳۹۲ ثبت شده است. برازش مدل‌های پارامتریک لگ‌نرمال و لگ‌جستیک با در نظر گرفتن پارامتر شکنندگی و بدون آن، انجام و همچنین معیار مقایسه مدل‌ها، معیار آکائیک بوده است. کلیه‌ی محاسبات با نرم افزارهای SPSS و Stata صورت پذیرفته و سطح معنی‌داری در مطالعه  $p < 0/05$  در نظر گرفته شده است.

**یافته‌ها:** میانگین مدت زمان تبدیل ندول‌های تیروئیدی به کانسر در بیماران به ترتیب ۲۹/۳۲ ماه به دست آمده است. با استفاده از روش کاپلان مایر، میزان بقای یک ساله، پنج ساله و ده ساله زمان تبدیل ندول به کانسر به ترتیب برابر با ۹۴/۶، ۸۸/۶ و ۸۳/۱ درصد محاسبه شده است. با توجه به آزمون لگاریتم رتبه‌ای متغیرهای سن ( $p=0/03$ )، کم‌کار بودن تیروئید ( $p=0/01$ )، دوطرفه بودن ندول ( $p<0/001$ )، داشتن گواتر مولتی‌ندولر ( $p<0/001$ )، هورمون TSH ( $p<0/001$ )، هورمون T4 ( $p=0/005$ )، کلسترول ( $p=0/03$ )، کراتئین ( $p=0/001$ ) معنی‌دار به دست آمده‌اند. بر اساس معیار آکائیک، مدل لگ‌نرمال با در نظر گرفتن پارامتر شکنندگی بهترین برازش به داده‌ها را دارد.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس برازش مدل لگ‌نرمال با شکنندگی، می‌توان گفت: بیماران ندول تیروئیدی که هورمون TSH آن‌ها غیرنرمال بوده است، ۶/۵۵ برابر بیماران که هورمون TSH آنان نرمال بوده است، خطر ابتلا به کانسر تیروئید را دارند. همچنین بر اساس این مدل، بیماران که دارای تپش قلب بودند، ۵/۵۲ برابر بیماران که تپش قلب نداشتند، خطر ابتلا به این کانسر را دارا هستند.

واژه‌های کلیدی: تحلیل بقا، شکنندگی، لگ‌نرمال، ندول تیروئیدی

\* نویسنده مسئول: فریده خسروی، ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات دانشجویی

Email: faridehkhosravi50@yahoo.com



## مقدمه

شرایط، مدل‌های پارامتری برازش بهتری به داده‌ها داشته باشد. در مدل‌های پارامتری می‌توان به بررسی اثر مستقیم متغیرهای مورد بررسی بر روی بقا و نه احتمال شرطی (مانند مدل کاکس) پرداخت (۶). در مدل‌های پارامتریک نیازمند پیش فرض‌های بیشتری هستیم و توزیع‌هایی همانند وایبول، لگ نرمال، لگ لجستیک برای تابع پایه‌ای در نظر گرفته می‌شود. در این روش از روش حداکثر درستنمایی برای برآورد پارامترهای مجهول استفاده می‌شود. در تحلیل بقا هنگامی که مرگ و میر به یک حداکثر می‌رسد و سپس بعد از یک دوره متناهی به تدریج کاهش می‌یابد، بهتر است از مدلی استفاده کنیم که میزان شکست غیریکنوا داشته باشد، مدل‌های لگ نرمال و لگ لجستیک دارای این خصوصیت هستند. از طرفی توزیع لگ لجستیک؛ تقریب خوبی برای توزیع لگ نرمال دارد و برتری بیشتری برای استفاده نسبت به توزیع لگ نرمال دارد. در مواردی به جز زمانی که داده‌های پرت داریم، تقریب خوبی برای توزیع لگ نرمال محسوب می‌شود. مدل لگ لجستیک تنها مدل پارامتریک با دو خاصیت متناسب بودن بخت‌ها<sup>(۱)</sup> و زمان شکست شتابیده است (۷).

مدل‌های اصلی تحلیل بقا بر اساس فرض همگن بودن جامعه مورد نظر است؛ حال آن‌که در بسیاری از مطالعه‌های اپیدمیولوژی، بیولوژیکی و بالینی جامعه‌ی مورد نظر ناهمگن است. در واقع

تحلیل بقا از دیدگاه علم آمار عبارت است از تحلیل متغیرهای تصادفی نامنفی، با استفاده از روش‌های گوناگون آماری که می‌توان گفت یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های آن در مقایسه با سایر مطالعه‌ها، وجود داده‌های سانسور شده است (۱). از این روش در مطالعه‌های زیستی و مهندسی جهت آنالیز داده‌های طول عمر استفاده می‌شود. یکی از سؤالات اساسی در تحلیل بقا تعیین وابستگی بین متغیرهای پیوسته (مستقل) با زمان‌های بقا یا نابودی است. روش‌های آماری به کار گرفته شده در برگیرنده مدل‌های پارامتریک و نیمه پارامتریک است. به طور کلی می‌توان گفت دو مدل کلی برای داده‌های سانسور راست وجود دارد؛ مدل خطرات متناسب کاکس به عنوان یک مدل نیمه پارامتری و مدل‌های زمان شکست شتابیده<sup>(۱)</sup> به عنوان مدل‌های پارامتریک (۲). مدل رگرسیونی کاکس به دلایل مختلفی از جمله نیاز به پیش فرض‌های کمتر، نسبت به مدل‌های پارامتریک و پشتیبانی اکثر نرم‌افزارهای آماری، مورد علاقه بیشتر محققین در زمینه پزشکی قرار دارد (۳ و ۲). این مدل به عنوان مدلی برای مقایسه زمان بقا در گروه‌های مختلف، علی‌رغم داشتن برخی محدودیت‌ها، به عنوان رایج‌ترین مدل، به منظور مدل‌سازی عوامل مؤثر بر بقا به کار می‌رود (۵ و ۴). در بررسی تحلیل مطالعه‌های بقا مشخص شده است که تنها ۵ درصد این مطالعه‌ها به آزمون پیش‌فرض‌های مورد نیاز در مدل کاکس پرداخته‌اند، چه بسا در بسیاری از این

1- Acceleration Failure Time Models  
2- Proportional Odds

می‌توان گفت عدم در نظر گرفتن اثرات فردی در تحلیل بقا منجر به نتایج نامعتبر می‌شود، لذا در این حالت مدل‌های آمیخته با اثرات تصادفی پیشنهاد می‌شود که در تحلیل بقا به مدل‌های شکنندگی<sup>(۱)</sup> معروف است (۸). در بسیاری از مطالعه‌های پزشکی، بررسی توزیع بقای بیماران سرطانی مدنظر است. داشتن اطلاعات به روز در زمینه عوامل مؤثر بر بقای سرطان، به عنوان یکی از ارکان مهم تمامی حرفه‌های درگیر مسایل بالینی و پژوهش، ضروری است (۵). یکی از شایع‌ترین مشکلات بالینی در میان افراد، بیماری ندول‌های تیروئید و با وجود یک یا چند ندول در داخل تیروئید، مشخص می‌شود که معمولاً خوش‌خیم هستند و شیوع آن در شمال آمریکا بین ۳ تا ۷ درصد گزارش شده است (۹-۱۰). می‌توان گفت در مناطقی از جهان که ید کافی وجود دارد، شیوع آن در زنان حدود ۵ درصد و در مردان ۱ درصد است (۱۱). ندول تیروئیدی ضایعه‌ای برجسته از بافت تیروئید است که با لمس شدن یا به وسیله سونوگرافی از بافت تیروئید مشخص می‌شود. مطالعه‌های بسیاری نشان دهنده این است که نیمی از افراد جامعه در صورتی که به وسیله سونوگرافی مورد بررسی قرار گیرند، دارای ندول تیروئیدی هستند و این میزان با افزایش سن، بالا می‌رود (۱۲).

بر اساس گزارش‌ها، بین ۵ تا ۱۰ درصد ندول‌های تیروئیدی به کانسر تیروئید تبدیل می‌شوند و این بستگی به عوامل مختلفی از جمله سن (بزرگسالان کمتر از ۲۰ سال یا بیشتر از ۶۰

سال)، جنس، قرار گرفتن در معرض اشعه X، سابقه خانوادگی و عوامل دیگر دارد. بیش از ۹۰ درصد کانسرهای تیروئید شامل کانسر پاپیلاری و فولیکولاری است (۱۱). در ایالت متحده آمریکا در سال ۲۰۰۹ تقریباً ۳۷۲۰۰ مورد جدید کانسر تیروئید تشخیص داده شده است (۱۳). اگر چه کانسر تیروئید تومور بسیار نادری است، اما می‌توان آن را شایع‌ترین بدخیمی غدد درون‌ریز به حساب آورد که ۱-۲ درصد همه‌ی کانسرها را شامل می‌شود (۱۴). اکثر کانسرهای تیروئید درجه بدخیمی پایین دارند. اخیراً قرار گرفتن در معرض پرتوهای ناشی از کارخانه‌های هسته‌ای (همانند چرنوبیل در اوکراین) به افزایش میزان بروز این کانسر کمک کرده است. به نظر می‌رسد که پرتوتابی در اطفال اثرات بیشتری در مقایسه با بزرگسالان ایجاد می‌کند. بیمارانی که سابقه پرتوتابی<sup>(۲)</sup> دارند باید یک سونوگرافی اولیه تیروئید انجام داده و هر ۱-۲ سال یک بار تیروئید به دقت لمس شود (۱۵).

شیوع این کانسر در ایران به ترتیب برای زنان و مردان ۳/۵ و ۱ در هر ۱۰۰۰۰۰ جمعیت به دست آمده است (۱۶). کانسر در زمان‌های قدیم در ردیف بیماری‌های لاعلاج قرار داشت، اما در دهه‌های اخیر با پیشرفت‌های پزشکی، علاوه بر تحول در روند درمان این بیماری، حتی از پیشگیری ابتلا به آن هم سخن گفته می‌شود. بروز این بیماری با تغییر شیوه زندگی

1-Frailty model  
2-Irradiation

تشخیصی تیروئید را کاهش داده است، اما با نمونه‌برداری نمی‌توان خوش‌خیم یا بدخیم بودن نئوپلاسم‌های فولیکولار را تشخیص داد. جمع‌آوری داده‌ها به وسیله چکالیستی که روایی آن به وسیله متخصصان مورد تأیید قرار گرفته، صورت پذیرفته است. پس از بررسی تعداد ۲۶۷۳۰ پرونده بیمارانی که از تیرماه ۱۳۸۲ تا اسفندماه ۱۳۸۷ به مرکز درمانی مراجعه کردند، تعداد ۱۱۳۶ بیمار مبتلا به ندول و کانسر تیروئیدی به دست آمده است. مراجعه بیمارانی تا پایان اسفند ماه ۱۳۹۲ مورد بررسی قرار گرفت و متغیرهایی همچون سن، جنس، وضعیت تأهل، بیماری‌های جانبی همچون پرکاری، کم‌کاری و دیابت، دوطرفه بودن ندول، گواتر مولتی‌ندولر، کلسترول، قند ناشتا، هورمون تیروکسین یا T4، هورمون TSH<sup>(۱)</sup>، هموگلوبین، کراتینین، داشتن لرزش، تپش قلب و همچنین احساس خفگی بیمارانی ثبت شده است. سن افراد در اولین مراجعه در نظر گرفته شده است. در صورت وجود داده‌های سانسور در مشاهدات، از روش کاپلان مایر برای یافتن احتمال‌های بقا می‌توان استفاده نمود که احتمال بقای ماکزیم را محاسبه می‌کند (۴). زمان در این مطالعه از اولین مراجعه بیمار تا زمان ابتلا به کانسرهای تیروئید در واحد ماه محاسبه و میانگین متغیرهای کمی در مراجعه‌های مختلف محاسبه و بر اساس محدوده نرمال هر متغیر، کدهای صورت گرفته است؛ به طوری که کد صفر در

به سمت غربی شدن، در کشورهای در حال توسعه از جمله ایران، روز به روز در حال افزایش است (۱۷). با توجه به شیوع بالای بیماری‌های تیروئیدی، تا کنون مطالعه‌های اندکی در این زمینه صورت گرفته است. هدف از این مطالعه تعیین مهم‌ترین عوامل تأثیرگذار در ابتلا به کانسرهای تیروئید در بیماران مبتلا به ندول‌های تیروئیدی با استفاده از روش‌های پارامتریک تحلیل بقا بود.

### روش بررسی

مطالعه مورد نظر از نوع کوهورت تاریخی است. جامعه آماری مورد نظر، بیماران مراجعه‌کننده به پزشک فوق تخصص غدد، با علایمی همچون درد ناحیه ندول یا احساس خفگی، خشونت صدا، تورم ایجاد شده در گردن، معرفی شده به وسیله پزشک دیگر یا مراجعه به علل دیگر همچون دیابت است. جهت به دست آوردن اطلاعاتی در مورد اندازه ندول و آناتومی غده تیروئید، از سونوگرافی و برای تعیین وضعیت عملکردی یک ندول تیروئیدی، از اسکن استفاده شد (۱۸ و ۱۹). نمونه‌های به کارگرفته شده در مطالعه، بیماران مبتلا به ندول‌های تیروئیدی یا کانسرهای تیروئید بود. حادثه مورد نظر در مطالعه، ابتلا به کانسر تیروئید در بیماران ندول تیروئیدی است. ندول‌های برجسته (بزرگتر از ۱/۵ سانتی‌متر) یا ندول‌هایی که ویژگی‌های آن‌ها در سونوگرافی منطبق بر کانسر باشد، باید نمونه‌برداری<sup>(۱)</sup> شوند. نمونه‌برداری روش بی‌خطری است که نیاز به جراحی

1- Fine Needle Aspiration

4- Thyroid Stimulating Hormone

از توزیع گاما با میانگین یک جهت افزایش میزان برآزش استفاده شده است (۷). در آنالیز داده‌ها از نرم‌افزار SPSS و Stata استفاده و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است. اطلاعات پرونده‌های بیماران به صورت کاملاً محرمانه مورد بررسی قرار گرفته است و با توجه به اعلام نتایج حاصل به صورت کلی، حریم شخصی بیماران حفظ شده است. اطلاعات پرونده‌های بیماران به صورت کاملاً محرمانه مورد بررسی قرار گرفته است و با توجه به اعلام نتایج حاصل به صورت کلی، حریم شخصی بیماران حفظ شده است.

#### یافته‌ها

از میان بررسی ۲۶۷۳۰ پرونده بیماران، تعداد ۱۱۳۶ بیمار مبتلا به ندول و کانسر تیروئید تفکیک شده است. میانگین سنی بیماران در اولین مراجعه خود برابر با  $40/45 \pm 13/73$  و همچنین میانگین سنی بیماران مبتلا به کانسر  $36/88 \pm 13/86$  و فاصله اطمینان مورد نظر برابر  $(34/13 - 39/63)$  به دست آمده است. جدول ۱ شامل اطلاعات دموگرافیک بیماران است.

میانگین مدت زمان تبدیل ندول به کانسر در بیماران  $29/32$  با فاصله اطمینان  $(27/36 - 31/52)$  است. به دلیل زیاد بودن تعداد سانسورها در مطالعه نرم‌افزار قادر به محاسبه میانه نبوده است. با استفاده از روش کاپلان مایر میزان بقای یک ساله، پنج ساله و ده ساله زمان تبدیل ندول به کانسر در بیماران به ترتیب برابر با  $94/6$ ،  $88/6$  و  $83/1$  درصد با فاصله

صورتی که متغیر مورد نظر در بیمار، نرمال و کد یک در صورت غیرنرمال بودن آن متغیر در نظر گرفته شده است. آزمون لگاریتم رتبه‌ای، محاسبه تابع بقا با استفاده از روش جدول عمر، برآزش مدل‌های پارامتریک لگ‌نرمال و لگ‌جستیک در حالت چند متغیره و بررسی اثر شکنندگی از جمله روش‌های به کارگرفته شده است. از آنجایی که الگوی به دست آمده در این مطالعه برای تابع خطر ابتدا کاهشی و سپس پس از دوره زمانی به صورت افزایشی است، لذا برآزش مدل‌های پارامتریک لگ‌نرمال و لگ‌جستیک به داده‌ها مناسب به نظر می‌رسد. در مقایسه مدل‌های پارامتریک از تغییرات استاندارد شده، معیار آکائیک و نمودار باقی‌مانده‌های کاکس - اسنل استفاده شده است. هدف معیار آکائیک تعیین نیکوئی برآزش مدل برآورد و مقدار کم‌تر آن نشان دهنده مناسب‌تر بودن مدل است (۲). فرمول‌های زیر در به دست آوردن تغییرات استاندارد شده و معیار آکائیک به کار می‌روند.

$$\text{Standardized Variability} = \frac{\hat{\sigma}_\beta}{|\beta|}$$

$$\begin{aligned} \text{Akaike Information Criterion} \\ = -2(\log \text{likelihood}) \\ + 2(c + p) \end{aligned}$$

که در فرمول آکائیک،  $c$  تعداد پارامترهای مدل و  $p$  تعداد متغیرهای توضیحی در مدل است. مدل‌های شکنندگی عمده‌ترین روش برای وارد کردن وابستگی درون‌گروهی (فردی) در آنالیز بقا است. از آنجایی که تابع خطر همیشه مثبت است؛ پس باید توزیع مثبتی برای اثر شکنندگی در نظر گرفته شود. در این بررسی

برازش و مقدار آکائیک مدل‌ها به دست آورده شده است.

نتایج حاصل از برازش مدل‌های لگ‌نرمال و لگ‌جستیک با در نظر گرفتن پارامتر شکنندگی و بدون آن در جداول ۲ و ۳ آورده شده است. به علت تعداد زیاد متغیرها، تنها متغیرهای معنی‌دار در هر مدل گزارش شده است.

با توجه به معیار آکائیک، مدل لگ‌نرمال با در نظر گرفتن پارامتر شکنندگی مناسب‌ترین برازش را به داده‌ها دارد. در مدل لگ‌نرمال برآورد واریانس توزیع گاما در فریلتی برابر با  $36/43$  به دست آمده است و آزمون نسبت درست‌نمایی بیان می‌کند؛ مؤلفه فریلتی در مدل لگ‌جستیک وجود دارد (آماره کای دو برابر با  $41/28$  با درجه آزادی یک و  $p < 0/001$ ). هم‌چنین در مدل لگ‌جستیک برآورد واریانس توزیع گاما در فریلتی برابر با  $43/83$  و آزمون نسبت درست‌نمایی بیان می‌کند؛ مؤلفه فریلتی در مدل فوق نیز وجود دارد (آماره کای دو برابر با  $43/02$  با درجه آزادی یک و  $p < 0/001$ ). بر اساس نمودار ۱، خطوط متناظر باقیمانده‌های کاکس - اسنل در مدل لگ‌نرمال نسبت به مدل لگ‌جستیک نزدیک‌تر به خط هستند که می‌توان برازش بهتر این مدل به داده‌ها را نتیجه گرفت.

دو متغیر کم‌کار بودن و پرکار بودن تیروئید نیز در مدل‌ها معنی‌دار به دست آمده است، اما به علت کوچک بودن ضرایب آن‌ها و داشتن اثرات ناچیز از ذکر آنان خودداری شده است. جدول ۴ به مقایسه چهار مدل برازش داده شده به داده‌ها با استفاده از معیار آکائیک پرداخته است.

اطمینان ( $93/1-95/8$ )، ( $85/9-90/8$ ) و ( $77/7-87/4$ ) محاسبه شده است. با استفاده از روش جدول عمر، بقای یک ساله، پنج ساله و ده ساله به ترتیب ۹۴، ۸۷ و ۸۲ درصد با فاصله اطمینان ( $92-97$ )، ( $85-90$ ) و ( $76-86$ ) به دست آمده است. گراف ۱ نشان‌دهنده وضعیت بیماران از ابتدا تا انتهای مطالعه است.

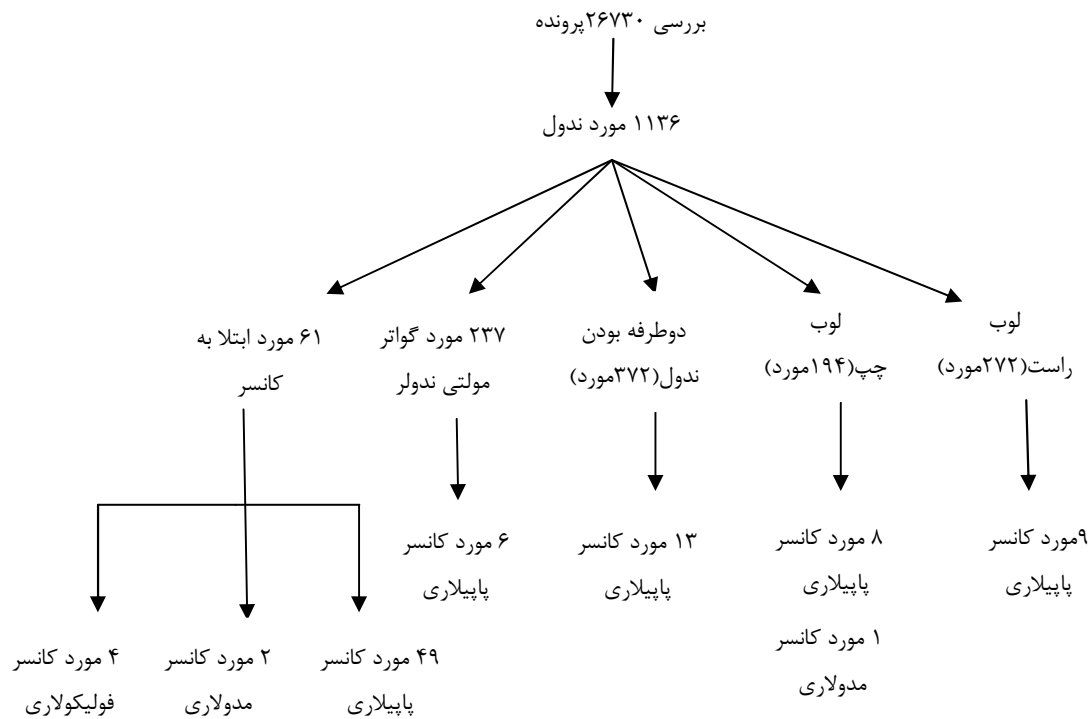
برای مقایسه میزان‌های بقا در زیر گروه‌های متفاوت، از آزمون لگاریتم رتبه‌ای در حالت تک‌متغیره استفاده شده است و نتایج نشان داد متغیرهای سن ( $p = 0/045$ ) مدل لگ‌نرمال، کم‌کار بودن تیروئید ( $p = 0/013$ )، دوطرفه بودن ندول ( $p < 0/001$ )، داشتن گواتر مولتی‌ندولر ( $p < 0/001$ )، هورمون TSH ( $p < 0/001$ )، هورمون T4 ( $p = 0/005$ )، کلسترول ( $p = 0/03$ )، کراتینین ( $p = 0/001$ ) معنی‌دار هستند. متغیرهای جنس، وضعیت تأهل، هموگلوبین، قند ناشتا، همراه بودن بیماری‌های پرکاری، دیابت و هم‌چنین داشتن علایمی هم‌چون لرزش، تپش و احساس خفگی، معنی‌دار به دست نیامدند.

با استفاده از آزمون لگاریتم رتبه‌ای، عوامل مؤثر بر زمان تبدیل ندول به کانسر در بیماران مشخص گردید و متغیرهای معنی‌دار به همراه متغیرهایی با  $p$  کمتر از  $0/3$  وارد مدل شدند. سپس با به کارگیری روش حذف پسرو مدل‌های پارامتریک لگ‌نرمال و لگ‌جستیک به داده‌ها،

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک بیماران ندول تیروئیدی

متغیر	رده های متغیر	تعداد (درصد)
جنسیت	زن	۹۹۸ (۸۷/۹٪)
	مرد	۱۳۱ (۱۱/۵٪)
وضعیت تاهل	مجرد	۱۰۲ (۹٪)
	متاهل	۹۲۷ (۸۱/۶٪)
بیماری های همراه	کم کاری	۱۱۳ (۹/۹٪)
	پرکاری	۵۷ (۵٪)
	دیابت	۴۲ (۴/۷٪)

گراف ۱: نتایج حاصل از بررسی پرونده بیماران



جدول ۲: نتایج حاصل از برازش مدل پارامتریک لگ نرمال در حالت شکنندگی و بدون در نظر گرفتن آن

متغیر	نسبت خطر (تغییرات استاندارد شده)	شکنندگی گاما	نسبت خطر (تغییرات استاندارد شده)	بدون شکنندگی	سطح معنی داری
دیابت	۰/۱۶ (۰/۲۶)	شکنندگی گاما	۰/۰۶	بدون شکنندگی	* < ۰/۰۰۱
دوطرفه بودن ندول	۰/۰۱ (۰/۱۲)	نسبت خطر (تغییرات استاندارد شده)	< ۰/۰۰۱	نسبت خطر (تغییرات استاندارد شده)	< ۰/۰۰۱
کلسترول	۰/۲ (۰/۳۸)	سطح معنی داری	۰/۰۰۹	نسبت خطر (تغییرات استاندارد شده)	< ۰/۰۰۱
هورمون TSH	۶/۵۵ (۰/۲۶)	نسبت خطر (تغییرات استاندارد شده)	< ۰/۰۰۱	نسبت خطر (تغییرات استاندارد شده)	< ۰/۰۰۱
گوآتر مولتی ندولر	۰/۱۴ (۰/۲۲)	سطح معنی داری	< ۰/۰۰۱	نسبت خطر (تغییرات استاندارد شده)	< ۰/۰۰۱
طپش	۵/۵۲ (۰/۳)	نسبت خطر (تغییرات استاندارد شده)	< ۰/۰۰۱	نسبت خطر (تغییرات استاندارد شده)	*
لرزش	۰/۱۴ (۰/۲۴)	سطح معنی داری	< ۰/۰۰۱	نسبت خطر (تغییرات استاندارد شده)	*

\* عدم معنی داری متغیر



جدول ۳: نتایج حاصل از برازش مدل‌های پارامتریک لگ لجستیک در حالت شکنندگی و بدون در نظر گرفتن آن

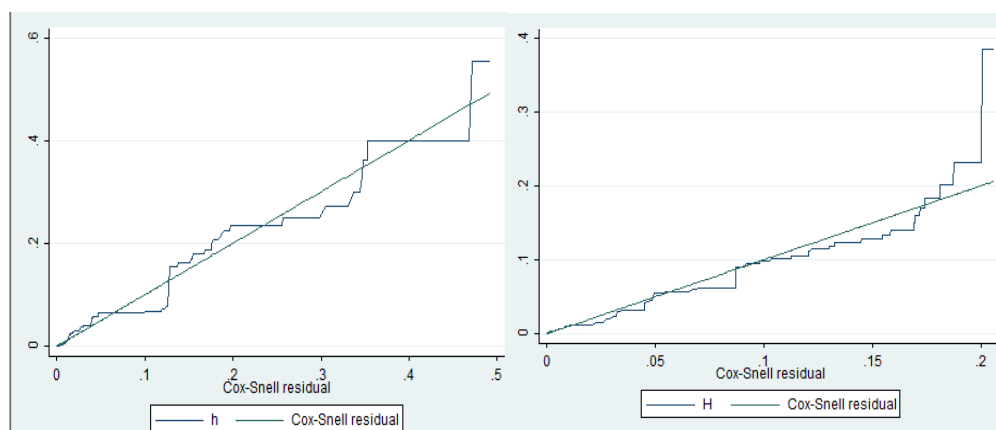
بدون شکنندگی		شکنندگی گاما		متغیر
نسبت خطر(تغییرات استاندارد شده)	سطح معنی داری	نسبت خطر(تغییرات استاندارد شده)	سطح معنی داری	
۰/۲۵ (۰/۲۵)	<۰/۰۰۱	۰/۰۰۰۱۵ (۰/۱۵)	<۰/۰۰۱	دوطرفه بودن ندول
۰/۰۷ (۰/۱)	<۰/۰۰۱	۰/۰۴۳ (۰/۳۹)	۰/۰۰۷	کلسترول
۳/۹۳ (۰/۲۱)	<۰/۰۰۱	۲۷/۹۴ (۰/۳۱)	۰/۰۰۲	هورمون TSH
۰/۲۸ (۰/۲۵)	<۰/۰۰۱	۰/۰۲۷ (۰/۲)	۰/۰۰۱	گوآتر مولتی ندولر

جدول ۴: نتایج حاصل از برازش مدل‌های پارامتریک

آکائیک	مدل
۵۰۵	لگ نرمال با در نظر گرفتن شکنندگی
۵۵۴	لگ نرمال بدون در نظر گرفتن شکنندگی
۵۱۲	لگ لجستیک با در نظر گرفتن شکنندگی
۵۵۰	لگ لجستیک بدون در نظر گرفتن شکنندگی

مدل لگ لجستیک

مدل لگ نرمال



نمودار ۱: مانده‌های کاکس-اسنل در مدل لگ نرمال و لگ لجستیک

## بحث

بیماری با میزان جذب ید مرتبط است. بر اساس مطالعه بهار و همکاران میزان بدخیمی در مردان ۹/۵ درصد و در زنان ۷ درصد محاسبه شده است. همچنین شیوع بدخیمی در سال‌های ۸۹-۸۲ افزایش نیافته است (۲۰-۲۱). بر اساس مطالعه لاریجانی و همکاران در جمعیت شهر تهران میزان بروز کانسر اولیه تیروئید در زنان و مردان به ترتیب ۳/۵ و ۱ در ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت به دست آمده است. ۷۰ درصد کانسرها پاپیلاری، ۱۱ درصد فولیکولی و ۶/۲ درصد

یکی از شایع‌ترین علل مراجعه بیماران به کلینیک بیماری‌های غده، اختلالات تیروئید به ویژه ضایعات گره‌های منفرد یا متعدد است. اگر چه شیوع بدخیمی در ندول‌های تیروئیدی بین ۱۰-۱ درصد برآورد شده است، اما مطالعه‌های همه‌گیرشناسی نشان می‌دهد، شیوع سرطان تیروئید طی دو دهه گذشته افزایش یافته است. کانسر تیروئید شایع‌ترین کانسر غده درون‌ریز در جهان است. شیوع این

سوی دیگر شیوع بدخیمی ممکن است در افراد دارای گواتر مولتی ندولر پایین تر باشد که با نتایج به دست آمده در تمامی مدل‌ها همخوانی دارد (۲۴ و ۲۵).

برای برآزش مناسب مدل‌های پارامتریک نباید تعداد سانسورهای از راست بیش از ۴۰ یا ۵۰ درصد باشد. در مطالعه پورحسینی در صد سانسورها نزدیک به ۶۰ درصد بوده است که باز هم برآزش مدل‌های پارامتریک مناسب‌تر بوده است (۲). در این بررسی نیز با تعداد زیاد سانسورهای از راست مواجهه بودیم (نزدیک ۹۰ درصد). بر اساس گزارش‌های بین ۵ تا ۱۰ درصد ندول‌های تیروئیدی به کانسر تیروئید تبدیل می‌شوند (۲۶). در این حالت باز هم برآزش مدل پارامتریک لگ‌نرمال به داده‌ها مناسب‌تر به دست آمده است.

در مطالعه‌ی ناردی و همکاران، مدل وایبول بر اساس معیار میزان تغییرات پارامتر برآورد شده، از سایر مدل‌ها بهتر بود. هم‌چنین در مطالعه قدیمی و همکاران این وضعیت برای مدل لگ‌لجستیک (با شکنندگی و بدون آن) برقرار بوده است (۲۷) که با مطالعه حاضر همخوانی دارد و مدل لگ‌نرمال با در نظر گرفتن شکنندگی نسبت به مدل لگ‌لجستیک مناسب‌تر است.

بر اساس مطالعه‌ی قدیمی و همکاران استفاده از مدل‌های شکنندگی در تعیین عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان معده مناسب است. هدف این مدل، تبیین عوامل خطر ناشناخته و در نظر گرفتن وابستگی بین مشاهده‌ها برای برآزش بهتر

مدولاری و بقیه انواع دیگر کانسر بودند. میزان بقای بیماران ۶۶ ماه محاسبه شده است (۲۰). تقسیم و رشد مهارنشده سلول‌های تیروئید، منجر به پیدایش کانسر می‌شود، در میان عوامل گوناگون هورمون تحریک کننده تیروئید (TSH)، تنظیم کننده اصلی رشد و تمایز سلول‌های تیروئید است (۱۴). هورمون TSH به عنوان یک عامل خطر مستقل، در پیش‌بینی بدخیمی ندول‌های تیروئیدی است. در یک مطالعه بر روی ۱۵۰۰ بیمار شیوع بدخیمی ۲/۸، ۳/۷، ۸/۳، ۱۲/۳ و ۲۹/۷ درصد برای TSH به ترتیب کمتر از ۰/۴-۰/۹، ۰/۴-۱/۷، ۱/۸-۵/۵ و بالاتر از ۵/۵ به دست آمده است (۲۲). در مطالعه‌ای دیگر بیان شده است هنگامی که کانسر تشخیص داده می‌شود، TSH بالاتر پیشرفت در کانسر را در مرحله بالاتری قرار می‌دهد (۲۳). در این بررسی با توجه به نتایج به دست آمده، هورمون TSH در هر دو مدل تنها متغیری است که نسبت خطر بالای یک را دارد. بر اساس برآزش مدل لگ‌نرمال با شکنندگی، می‌توان گفت بیماران ندول تیروئیدی که هورمون TSH آن‌ها غیرنرمال بوده است؛ ۶/۵۵ برابر بیماران ندولی که هورمون TSH آنان نرمال بوده است، خطر ابتلا به کانسر تیروئید را دارند. در این مدل داشتن تپش قلب در بیماران نیز نسبت خطر بالای یک را دارد، یعنی بیمارانی که دارای تپش قلب بودند، ۵/۵۴ برابر بیماران ندول تیروئیدی که تپش قلب نداشتند، خطر ابتلا به کانسر را دارا هستند.

بیماران مبتلا به گواتر مولتی ندولر و ندول منفرد خطر مشابهی در بدخیمی تیروئید دارند؛ از

### تقدیر و تشکر

از حمایت مالی کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران و همچنین خانم فاطمه هاشمی کمال قدردانی و تشکر به عمل می‌آید.

رویدادهای بقا است (۲۷). در این بررسی برآزش مدل‌های لگ‌نرمال و لگ‌جستیک به همراه شکنندگی گاما به داده‌ها انجام گرفت و آزمون درست‌نمایی وجود مولفه شکنندگی را تأیید می‌کند. از جمله محدودیت‌های مطالعه می‌توان به ناکامل بودن پرونده‌های پزشکی و محدودیت مطالعه‌های انجام شده در زمینه بقا (زمان عدم تبدیل ندول‌ها به کانسرهای تیروئیدی) اشاره کنیم. با توجه به اهمیت بالای عملکرد غده تیروئید در بدن انسان، در فرآیند سوخت‌وساز و تأثیر قابل توجه اختلال در آن، بر روی سایر ارگان‌ها، پیشنهاد می‌شود مطالعه‌های بیشتری در زمینه عوامل مؤثر بر تبدیل ندول‌ها به کانسرهای تیروئیدی صورت پذیرد.

### نتیجه‌گیری

با وجود تعداد بسیار سانسورها در مطالعه مورد نظر برآزش مدل پارامتریک لگ‌نرمال نسبت به مدل لگ‌جستیک به داده‌ها مناسب‌تر به نظر می‌رسد. همچنین در نظر گرفتن پارامتر شکنندگی باعث برآزش بهتری در مدل می‌شود. نرمال نبودن هورمون TSH به عنوان عامل خطر ابتلا ندول به کانسر تیروئید، در همه مدل‌ها شناخته شده است. داشتن تپش قلب نیز در مدل لگ‌نرمال با شکنندگی دارای نسبت خطر بالای یک است.

## REFERENCES

1. Baghestani A, Hajzadeh A. Parametric analysis of interval censored survival data with non-fixed shape parameter. JSIAU 2010; 78(2): 1-8.
2. Pourhoseingholi MA, Hajzadeh E, Abadi A, Safaee A, Moghimi Dehkordi B, Zali MR. Comparing Cox Regression and Parametric Models for Survival Analysis of Patients with Gastric Cancer. Iranian Journal of Epidemiology 2007; 3(2&1): 25-9.
3. Alizadeh A, Mohammadpour RA, Barzegar MR. Comparing Cox Model and Parametric Models in Estimating the Survival Rate of Patients with Prostate Cancer on Radiation Therapy. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences 2013; 23(100): 21-9.
4. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis. Springer; 1996.
5. Rajaeefard A, Moghimi Dehkordi B, Tabatabaee H, Zeighami B, Safaee A, Pourhoseingholi M, et al. Applying parametric models for survival analysis of gastric cancer. Feyz, Kashan University of Medical Sciences & Health Services 2009; 13(2): 83-8.
6. Moghimi Dehkordi B, Rajaeefard A, Tabatabaee HR, Zeighami B, Safaee A, Tabeie Z. Modeling survival analysis in gastric cancer patients using the proportional hazards model of cox. Iranian Journal of Epidemiology 2007; 3 (1&2): 19-24.
7. Ghadimi MR, Mahmoodi M, Mohammad K, Zeraati H, Hosseini M, Fotouhi A. To determine the prognostic factors in esophageal cancer using log-logistic regression model in Iran. Iranian Journal of Epidemiology. 2011; 7 (2) : 1-7.
8. Saki Malhi A, Hajzadeh A, Ahmadi K. Weibull model with frailty effects on survival of patients with colorectal cancer. Journal of Statistical Sciences 2012; 1(6): 69-82.
9. Esteghamati AR, Yousefi Zadeh A, Rakhshan M, Mehrdad R. Diagnostic value of FNA in Thyroid nodules. Iranian Journal of Endocrinology & Metabolism 2001; 3(11): 193-203.
10. Nodules AAMETFoT. American association of clinical endocrinologists and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocrine Practice 2006; 12(1): 63-102.
11. 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: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Thyroid 2006; 16(2): 109-42.
12. Larijani B, Pajouhi M, Bastanhagh MH, Sedighi N, Sajjadi SAR, Eshraghian MR, et al. Evaluation of suppressive therapy for cold Thyroid nodules with Levothyroxine (A double blind placebo controlled clinical trial). Iranian Journal of Endocrinology & Metabolism 2001; 3(9): 1-9.
13. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the american thyroid association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009; 19(11): 1167-214.
14. Ravangard R, Arab M, Rashidian A, Akbarisari A, Zare A, Zeraati H. Comparison of the results of Cox proportional hazards model and parametric models in the study of length of stay in a tertiary teaching hospital in Tehran, Iran. Acta Medica Iranica ,2011; 49(10): 650-8.
15. Andreoli TE, Benjamin I, Griggs RC, Wing EJ. Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine .Metabolic & Endocrine diseases/ Women's & Men's health. Elsevier Health Sciences; 2011.
16. Larijani B, Mohagheghi MA, Bastanhagh MH, Mosavi-Jarrahi AR, Haghpanah V, Tavangar SM, et al. Primary thyroid malignancies in Tehran, Iran. Medical principles and Practice 2008; 14(6): 396-400.
17. Rashidkhani B, Hajzadeh Armaki B, HoushiarRad A, Moasheri M. Dietary patterns and risk of squamous-cell carcinoma of esophagus in Kurdistan Province, Iran. Nutrition Sciences & Food Technology 2008; 3(3): 11-21.
18. Solbiati L, Volterrani L, Rizzato G, Bazzocchi M, Busilacci P, Candiani F, et al. The thyroid gland with low uptake lesions: evaluation by ultrasound. Radiology 1985; 155: 187.
19. Reschini E, Ferrari C, Castellani M, Matheoud R, Paracchi A, Marotta G, et al. The trapping-only nodules of the thyroid gland: prevalence study. Thyroid 2006; 16: 757.
20. Larijani B, Mohagheghi MA, Mousavi Jarahi AR, Tavangar SM, Hagh Panah V, Lashkari A, et al. Thyroid cancer in Iran: An epidemiological survey based on cancer data's registered in Tehran. Journal of Medical Council of Islamic Republic of Iran 2006; 23(4): 362-7.

21. Bahar A, Kashi Z, Akha O. The Result of Fine- Needle- Aspiration of Thyroid Nodule in Patient Referred to Imam Hospital Sari 2003-2011. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2012; 22(90): 11-6.
22. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4295.
23. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 809.
24. 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: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce 2006; 16(2): 109-42.
25. Serum TSH. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. **Available at: <http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-and-treatment-of-thyroid-nodules>.**
26. Nardi A, Schemper M. Comparing Cox and parametric models in clinical studies. *Statistics in Medicine* 2003; 22(23): 3597-610.
27. Ghadimi M, Mahmoodi M, Mohammad K, Hosseini M, Rasouli M. Affecting Factors on survival of patients with gastric cancer using frailty model. *Payesh, Journal of The Iranian Institute For Health Sciences Research* 2011; 10(4): 515-24.

# Application of Parametric Models of Survival Analysis in Determining the Cancer Influencing Factors in Patients with Thyroid Nodules

Yazdani Charati J<sup>1</sup>, Akha O<sup>2</sup>, Baghestani AR<sup>3</sup>, Khosravi F<sup>4\*</sup>, Kavyani Charati Y<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Bio-statistics, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. <sup>2</sup>Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. <sup>3</sup>Department of Biostatistics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. <sup>4</sup>Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. <sup>5</sup>Department of Statistics and Epidemiology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Received: 28 Jan 2015

Accepted: 18 April 2015

## Abstract:

**Background & aim:** One of the most common clinical problems among individuals is thyroid nodule diseases which are characterized by one or more nodules in the thyroid and are usually benign. It can be said that thyroid cancer is the most common endocrine cancer worldwide. This study aimed to determine the risk factors for cancer in patients with thyroid nodule in Mazandaran province, Iran, using parametric survival analysis.

**Methods:** In the present historical cohort study, 26,730 patients with thyroid nodules who were referred to health care centers from July 2002 to March 2008 were identified. Parametric log-normal and log-logistic models were compared with and without taking frailty into account. The criterion for comparing models was Akaike's criterion. All calculations were performed with the SPSS software and the significance level was considered 0.05.

**Results:** The mean time of the conversion of thyroid nodules to cancer in patients was found to be 29.32 months. Using Kaplan-Meier method, survival rates of one year, five years and ten years of nodule conversion to cancer was calculated 94.6, 88.6 and respectively. According to the log rank test age ( $p=0.03$ ), hypothyroidism ( $p=0.01$ ), bilateral nodules ( $p < 0.001$ ), a multi-nodular goiter ( $p < 0.001$ ), TSH hormone ( $p < 0.001$ ), T4 hormones ( $p = 0.005$ ), cholesterol ( $p = 0.03$ ), creatinin levels ( $p = 0.001$ ) a significant relationship was seen. Based on the Akaike's criterion, the lognormal model which takes frailty into account best fits to the data.

**Conclusion:** Based on the log-normal model with frailty, It can be concluded that the thyroid nodule patients with abnormal TSH hormone are 6.55 times more likely to develop risk of thyroid cancer than patients who had normal TSH hormone overall. This model also indicated that patients who had heart palpitations are 5.52 times more likely to develop risk of cancer than patients who did not have heart palpitations.

**Keywords:** survival analysis, frailty, log normal, thyroid nodules

---

\*Corresponding Author: Khosravi F, Department of Biostatics, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

## Please cite this article as follows:

Yazdani Charati J, Akha O, Baghestani AR, Khosravi F, Kavyani Charati Y. Application of Parametric Models of Survival Analysis in Determining the Cancer Influencing Factors in Patients with Thyroid Nodules. Armaghane-danesh 2015; 20 (3): 230-242.