

Comparison of Parametric Cure Models for Identifying Prognostic Factors in Thyroid Cancer Survival

Mohammad Mehdi Dindarloo¹,
Afsaneh Fendereski²,
Zahra Kashi³,
Bizhan Shabankhani²,
Jamshid Yazdani-Charati⁴

¹MSc Graduate, Epidemiology and Biostatistics Department, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

²Assistant Professor, Epidemiology and Biostatistics Department, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Professor, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Professor, Epidemiology and Biostatistics Department, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 12, 2024; Accepted June 29, 2025)

Abstract

Background and purpose: Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common type of thyroid cancer and is generally associated with a favourable prognosis. However, recurrence and disease progression can occur in some patients. This study aims to evaluate the survival of patients with PTC and the factors influencing it, using statistical models to better understand the natural course of the disease and support the development of personalized treatment strategies.

Materials and methods: This cohort study included 469 patients diagnosed with papillary thyroid carcinoma between 1993 and 2013, with data extracted from the TCGA database. Parametric models were used to analyze the data and identify risk factors affecting patient survival. Various models were applied to estimate cure fractions and assess the importance of different factors, and model performance was compared using statistical criteria.

Results: Among the 469 patients studied, 124 (26.4%) were male, and the mean age was 48 ± 15.53 years. By the end of the study, 14 patients (3%) had died. The 1-, 3-, 5-, and 10-year survival rates were 98.6%, 91.3%, 83.2%, and 83.2%, respectively. The results indicated that the mixture Weibull model performed best in identifying factors affecting patient survival. An advanced disease stage was associated with a higher risk of early mortality, while female patients and those who received radiotherapy were more likely to achieve complete cure.

Conclusion: This study highlights the significance of selecting appropriate cure models for survival data analysis, emphasizing that model choice should be based on the specific characteristics of the data and the research objectives. The findings demonstrate the generally favorable prognosis of papillary thyroid carcinoma and the impact of factors such as age, gender, radiotherapy, and tumor location on patient survival, underscoring the need for personalized therapeutic approaches in this context.

Keywords: Thyroid cancer, survival, mixture cure models, Weibull cure model

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (246): 83-94 (Persian).

Corresponding Author: Jamshid Yazdani Charati - Health Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: Jamshid.charati@gmail.com)

مقایسه مدل های شفایافته پارامتری در شناسایی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان تیروئید

محمد مهدی دیندارلو^۱

افسانه فندرسکی^۲

زهرا کاشی^۳

بیژن شعبانخانی^۲

جمشید یزدانی چراتی^۴

چکیده

سابقه و هدف: سرطان پاپیلاری تیروئید (PTC) شایع ترین نوع سرطان تیروئید است که معمولاً پیش آگهی خوبی دارد، اما در برخی بیماران ممکن است عود و پیشرفت بیماری رخ دهد. این مطالعه با هدف بررسی بقای بیماران مبتلا به PTC و عوامل مؤثر بر آن با استفاده از مدل های آماری، انجام پذیرفت تا درک بهتری از سیر طبیعی بیماری و ارائه درمان های شخصی سازی شده حاصل شود.

مواد و روش ها: مطالعه حاضر یک تحقیق کوهورت، بر روی ۴۶۹ بیمار مبتلا به سرطان پاپیلاری تیروئید در سال های ۱۹۹۳ تا ۲۰۱۳ میلادی است که داده های آن از پایگاه TCGA استخراج شده است. در این پژوهش، مدل های پارامتری برای تحلیل داده ها و شناسایی عوامل خطر بقای بیماران به کار رفته است. با استفاده از مدل های مختلف، نسبت شفا یافتگی و اهمیت عوامل مختلف شناسایی و کارایی مدل ها با معیارهای آماری مقایسه شده است.

یافته ها: از ۴۶۹ بیمار مورد مطالعه، ۱۲۴ نفر (۲۶/۴ درصد) مرد بودند و میانگین سنی بیماران 48 ± 15.53 سال بود. تا پایان مطالعه، ۱۴ نفر (۳ درصد) فوت کردند و نرخ بقای یک، سه، پنج و ده ساله به ترتیب ۹۸/۶، ۹۱/۳، ۸۳/۲ و ۸۳/۲ درصد می باشد. نتایج نشان داد که مدل وایبل آمیخته بهترین عملکرد را در شناسایی عوامل مؤثر بر بقای بیماران دارد و خطر مرگ زود هنگام در بیماران با مراحل پیشرفته تر بیش تر است، در حالی که زنان و بیمارانی که رادیوتراپی دریافت کرده اند، شانس درمان کامل بیش تری دارند.

استنتاج: این مطالعه بر اهمیت انتخاب مدل های شفا در تحلیل داده های بقا تأکید دارد و نشان می دهد که انتخاب مدل باید بر اساس ویژگی های خاص داده ها و اهداف تحقیق صورت گیرد. نتایج حاکی از پیش آگهی مطلوب سرطان پاپیلاری تیروئید و تأثیر عوامل مختلفی مانند سن، جنسیت، درمان رادیوتراپی و محل نئوپلاسم بر بقای بیماران است، که ضرورت رویکردهای درمانی شخصی سازی شده را در این زمینه نمایان می کند.

واژه های کلیدی: سرطان تیروئید، بقا، مدل های شفا یافته آمیخته، مدل شفا یافته وایبل

Email: Jamshid.charati@gmail.com

مؤلف مسئول: جمشید یزدانی چراتی - ساری: دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۱- کارشناس ارشد، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲- استادیار گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳- استاد غدد درون ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴- استاد گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۸/۲۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۸/۲۶ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۴/۸

مقدمه

سرطان تیروئید به رشد و تکثیر بی‌رویه سلول‌های تیروئید گفته می‌شود که به انواع پاپیلاری، فولیکولی، سرطان تیروئید با تمایز کم و سرطان تیروئید آناپلاستیک طبقه بندی شده است (۳-۱). سرطان پاپیلاری تیروئید شایع‌ترین بدخیمی در میان بیماری‌های تیروئید است که تقریباً شامل ۸۰ درصد از کل سرطان‌های تیروئید می‌باشد (۴). میانگین سن تشخیص سرطان پاپیلاری حدود ۴۵ سالگی و سرطان فولیکولی حدود ۵۰ سالگی و در مورد تومورهای آناپلاستیک ۶۵ سالگی یا بیش‌تر است. میزان مرگ و میر سالیانه سرطان‌های تیروئید در هر ۱۰۰۰۰ نفر بین ۰/۲ تا ۱/۲ در مردان و ۰/۴ تا ۲/۸ در زنان است (۵). بر اساس گزارشات در سال ۲۰۱۴ موارد ابتلا به سرطان تیروئید ۶۲۹۸۰ نفر و مرگ و میر ناشی از آن ۱۸۹۰ نفر گزارش شده است (۶، ۷).

یکی از مسائل مورد بحث در بیماری سرطان تیروئید، بررسی بقای بیماران و شناسایی عوامل مرتبط با آن است. اما با توجه به نرخ پایین مرگ و میر در این بیماری، استفاده از مدل‌های رایج بقا برای آن مناسب نیست. زیرا بسیاری از بیماران پس از گذراندن دوره درمان بهبود یافته و دیگر در معرض خطر تجربه پیامد قرار ندارند و به عبارتی بقای طولانی مدت دارند. به همین دلیل برای تحلیل این گونه داده‌ها مدل‌های شفا ارائه شده‌اند (۸). در این گونه داده‌ها برخی افراد با گذشت زمان پیشامد مورد نظر را تجربه نمی‌کنند. مدل‌های شفا برای بررسی عوامل مؤثر بر نرخ شفا یافتگی و نیز بررسی عوامل مؤثر بر بقای کوتاه مدت گسترش یافته‌اند (۹).

تاکنون مطالعات محدودی در زمینه بررسی عوامل مؤثر در بقای بیماران مبتلا به سرطان تیروئید انجام شده است که در آن‌ها از مدل‌های رایج بقا نظیر نمودار کاپلان مایر و آزمون لگاریتم رتبه استفاده شده است (۱۰). در حالی که با توجه به این موضوع که در این بیماری تعداد افرادی که رخداد را تجربه می‌کنند محدود است، استفاده از این مدل‌ها مناسب نیست. مدل‌های شفا یافته از

جمله مدل‌های محبوب در بررسی بقای بیماران در بیماری‌های با نرخ بالای سانسور است. در این مطالعه بررسی بقای بیماران مبتلا به سرطان تیروئید و شناسایی عوامل مؤثر بر آن با استفاده از مدل‌های شفا یافته آمیخته و نا آمیخته پارامتری، شامل وایبل، نمایی، لگ-لجستیک و لگ نرمال انجام شد. در نهایت کارایی این مدل‌ها جهت شناسایی بهترین مدل مقایسه و نتایج بر اساس آن گزارش شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع مطالعات کوهورت، است که در آن بیماران مبتلا به سرطان پاپیلاری تیروئید مورد بررسی قرار گرفتند. این پژوهش بر اساس داده‌های بیوانفورماتیکی استخراج شده از پایگاه داده TCGA (The Cancer Genome Atlas) انجام شد (۱۱). در این مطالعه تعداد ۴۶۹ نمونه مورد بررسی قرار گرفتند که از سال‌های ۱۹۹۳ تا ۲۰۱۳ اندازه‌گیری شده است. متغیرهای مورد بررسی در این مطالعه شامل جنسیت، سن، مرحله پیشرفت بیماری (بر اساس دستورالعمل American Joint Committee on Cancer (AJCC)، رادیوتراپی و محل تومور بود. پروتکل مطالعه مطابق با اعلامیه هلسینکی بود و توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد اخلاق IR.MAZUMS.IMAMHOSPITAL.REC.1402.00 4 تایید شد. شرکت کنندگان قبل از شروع نظرسنجی در مورد اهداف تحقیق مطلع شدند و یک فرم رضایت آگاهانه از آزمودنی‌ها اخذ شد. این تحقیق بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد می‌باشد.

توصیف اطلاعات با استفاده از تعداد و درصد برای متغیرهای کیفی و میانگین، انحراف معیار، میانه و دامنه بین چارکی برای متغیرهای کمی انجام شد. جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات، بررسی ارتباط متغیرهای کیفی با وضعیت مرگ افراد از آزمون دقیق فیشر و آزمون کای دو استفاده شد. مدل‌سازی داده‌ها و بررسی ارتباط

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی بیماران مبتلا به سرطان تیروئید به تفکیک متغیرهای پیشگو

متغیر	تعداد (درصد)		
	کل N=۴۶۹	مرگ N=۱۴	زنده N=۴۵۵
جنسیت			
مرد	۱۲۴ (۲۶/۴)	۵ (۳۵/۷)	۱۱۹ (۲۶/۲)
زن	۳۴۵ (۷۳/۶)	۹ (۶۴/۳)	۳۳۶ (۷۳/۸)
مرحله I	۲۵۹ (۵۵/۲)	۱ (۷/۱)	۲۵۸ (۵۶/۷)
پاتولوژیک II یا بیشتر	۲۱۰ (۴۴/۸)	۱۳ (۹۲/۹)	۱۹۷ (۴۳/۳)
بله	۲۱۰ (۴۴/۸)	۵ (۳۵/۷)	۲۰۵ (۴۵/۱)
خیر	۲۵۹ (۵۵/۲)	۹ (۶۴/۳)	۲۵۰ (۵۴/۹)
محل نوبلاسم			
راست	۲۰۴ (۴۳/۵)	۵ (۳۵/۷)	۱۹۹ (۴۳/۷)
اولیه	۲۶۵ (۵۶/۵)	۹ (۶۴/۳)	۲۵۶ (۵۶/۳)

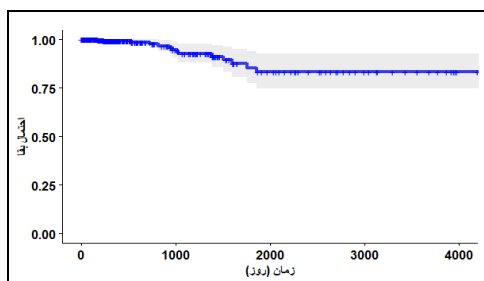
a آزمون دقیق فیشر

b آزمون کای دو

بر اساس نتایج جدول شماره ۱، تعداد موارد فوت تنها با مرحله بیماری ارتباط داشت به طوری که نسبت مرگ در بیماران شناسایی شده در مرحله I به طور معنی داری کم تر از افراد شناسایی شده در مراحل پیشرفته تر بود.

میانگین زمانه بقای بیماران برابر $10/8 \pm 0/39$ سال و بقای ۱، ۳، ۵ و ۱۰ ساله آنان به ترتیب برابر $98/6$ ، $91/3$ ، $83/2$ و $83/2$ درصد محاسبه شد.

بر اساس نمودار کاپلان مایر، اختلاف بین دنباله هموار تا نقطه صفر محو افقی نمودار نسبت افراد شفا یافته را نشان می دهد (تصویر شماره ۱). در این مطالعه مدت زمان پیگیری بیماران نزدیک به ۱۰ سال بوده و پس از ۱۸۵۴ روز (حدود ۵ سال)، نمودار تقریباً مسطح شده و نسبت افراد درمان شده ۸۳ درصد بر آورد شده است. بنابراین وجود افراد شفا یافته در بین بیماران تایید می شود و این مساله بر ضرورت استفاده از مدل های شفا در این مطالعه تاکید می کند.



تصویر شماره ۱: نمودار بقای کاپلان مایر با فاصله اطمینان ۹۵ درصد در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید

متغیرها با بقای بیماران، با استفاده از مدل های شفا یافته آمیخته و نا آمیخته پارامتری انجام شد. مدل های شفا یافته آمیخته برای مدل سازی زمان شکست در بیماران با بقای بلندمدت به کار می روند و فرض می کنند که جامعه تحت بررسی شامل دو نوع بیمار است، گروهی که مصونیت دارند (بیماران شفا یافته) که دیگر در معرض خطر برای تجربه پیامد نیستند و گروهی که در خطر هستند و مدت زمان بقای آنان تا تجربه ی پیامد مورد بررسی قرار می گیرد (۱۲). این مدل ها به بر آورد همزمان نسبت بیماران شفا یافته و توزیع زمان بقای بیماران شفا نیافته می پردازند (۱۳). همچنین، مدل های شفا یافته نا آمیخته به تحلیل زمان پیشرونده و خطر تجمعی محدود شده می پردازند، که در آن نسبت افراد شفا یافته به طور مستقیم محاسبه می شود (۱۴، ۱۵).

در این پژوهش، با استفاده از مدل های آمیخته و نا آمیخته پارامتری شامل وایبل، لگک نرمال، لگک لجستیک و نمایی، علاوه بر بر آورد نسبت شفا یافتگی، عوامل خطر بقای سرطان تیروئید شناسایی و اهمیت هر یک مشخص گردید. در نهایت، مدل ها بر اساس معیار آکائیک و طول فاصله اطمینان مقایسه شدند و مدل با کم ترین مقدار آکائیک و کوتاه ترین طول فاصله اطمینان به عنوان بهترین مدل معرفی شد (۱۶).

تمامی تجزیه و تحلیل های آماری با استفاده از نرم افزار R نسخه ۴-۴-۱ و در سطح اطمینان ۹۵ درصد انجام شد.

یافته ها

از ۴۶۹ بیمار حاضر در مطالعه، ۱۲۴ نفر (۲۶/۴ درصد) مرد بودند. بازه سنی افراد هنگام تشخیص بین ۱۸ تا ۹۰ سال با میانگین $48/0 \pm 15/53$ سال بود. تعداد ۱۴ نفر (۳ درصد) از بیماران تا پایان مطالعه فوت شدند. جدول شماره ۱، فراوانی افراد حاضر در مطالعه را به تفکیک پیامد نهایی (مرگ یا زندگی) نشان می دهد.

جهت شناسایی عوامل مرتبط با بقای بیماران مبتلا به سرطان تیروئید مدل‌های شفا یافته آمیخته و نا آمیخته وایل، نمایی، لگ لجستیک و لگ نرمال به داده‌ها برآزش داده شد. متغیرهای جنسیت، مرحله بیماری، رادیوتراپی و محل تومور وارد مدل شدند.

با توجه به جدول شماره ۲، در هر دو مدل در حالت تک متغیره مدل‌های نمایی لگ لجستیک و لگ نرمال نتایج تقریباً مشابهی داشتند به طوری که هیچ‌یک از متغیرها در آن‌ها به عنوان متغیر معنی‌دار شناسایی نشد. اما در مدل وایل متغیر مرحله پاتولوژیک به عنوان متغیر موثر بر شانس شفا معرفی شد به طوری که شانس شفا در بیماران شناسایی شده در مراحل پیشرفته‌تر نسبت به افراد تشخیص داده شده در مراحل اولیه به میزان قابل توجهی کم‌تر بود. تصویر شماره ۲، مقایسه نمودار کاپلان میر را به تفکیک هر یک از متغیرهای تحت بررسی نشان می‌دهد.

مقایسه مدل‌ها با استفاده از معیار آکائیک و بررسی طول فاصله اطمینان انجام شد. بر اساس معیار آکائیک هم در مدل آمیخته و هم در مدل نا آمیخته، مدل وایل کم‌ترین مقدار آکائیک را برای همه متغیرها داشت که

نشان دهنده‌ی برآزش بهتر این مدل است. با توجه به طول فاصله اطمینان نیز مشاهده می‌شود که مدل وایل، لگ لجستیک و لگ نرمال تقریباً مشابه بودند، اما در مدل نمایی فواصل اطمینان بسیار بزرگ‌تر بود که نشان دهنده برآزش نامناسب این مدل بر روی داده هاست. در مقایسه نتایج در مدل‌های تک متغیره آمیخته و نا آمیخته همان گونه که مشاهده می‌شود هم مقادیر معیار آکائیک و هم طول فواصل اطمینان در دو مدل تقریباً مشابه است بنابراین در حالت تک متغیره تفاوت چندانی بین دو مدل وجود نداشت.

با توجه به جدول شماره ۳، در حالت چندگانه و با در نظر گرفتن همزمان متغیرها، در مدل شفا یافته آمیخته، مدل وایل کم‌ترین مقدار آکائیک (AIC=284/5) را داشت که نشان دهنده‌ی برآزش بهتر این مدل است. همچنین با توجه به طول فاصله اطمینان نیز مشاهده می‌شود که مدل وایل، به ویژه در برآورد شانس شفا، فواصل اطمینان بسیار کوچک تری داشته که نشان دهنده برآزش بهتر این مدل بر روی داده هاست.

جدول شماره ۲: نتایج برآزش مدل‌های شفا یافته آمیخته تک متغیره جهت بررسی ارتباط متغیرهای پیش‌آگهی با بقای بیماران مبتلا به سرطان تیروئید

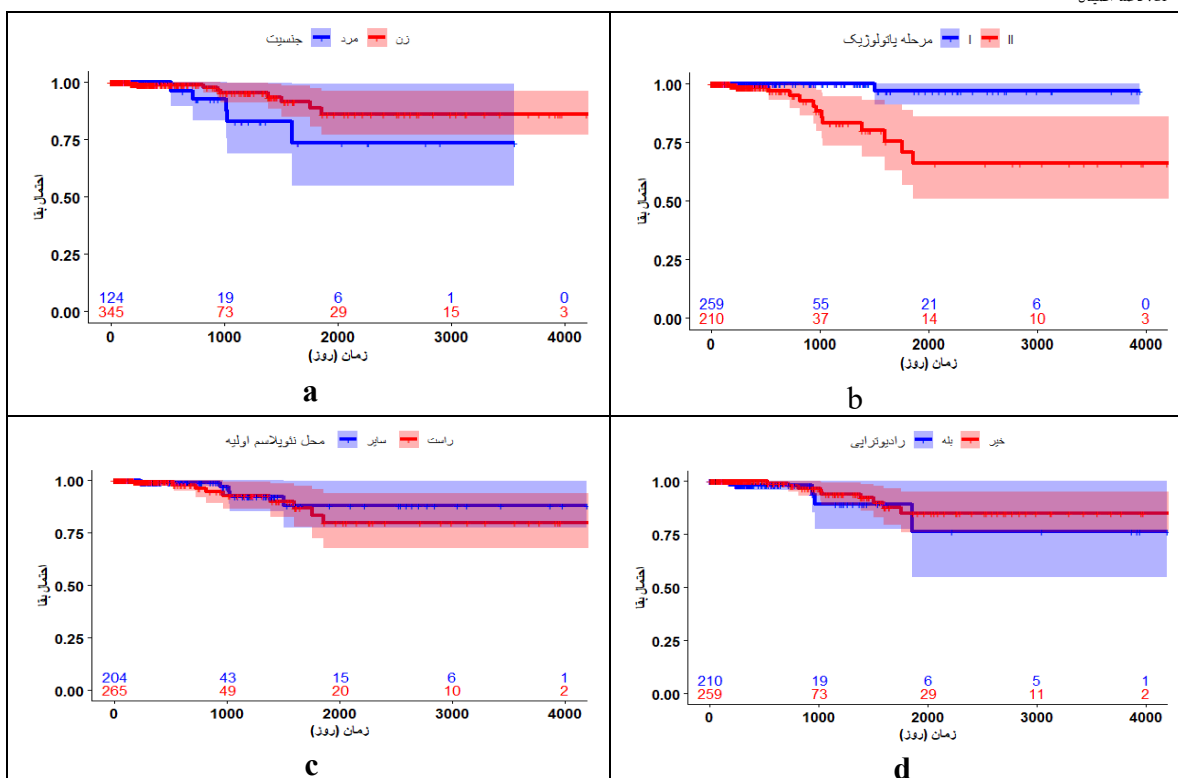
توزیع	متغیر	آمیخته		نا آمیخته	
		شفا	بقا	شفا	بقا
	جنسیت(زن/مرد)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)
	مرحله پاتولوژیک(I/II)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)
وایل	رادیوتراپی(بله/خیر)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)
	محل نوبلاسم (سایر/راست)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)
	جنسیت(زن/مرد)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)
	مرحله پاتولوژیک(I/II)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)
نمایی	رادیوتراپی(بله/خیر)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)
	محل نوبلاسم (سایر/راست)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)
	جنسیت(زن/مرد)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)
	مرحله پاتولوژیک(I/II)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)
لگ لجستیک	رادیوتراپی(بله/خیر)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)
	محل نوبلاسم (سایر/راست)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)
	جنسیت(زن/مرد)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)
	مرحله پاتولوژیک(I/II)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)
لگ نرمال	رادیوتراپی(بله/خیر)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)
	محل نوبلاسم (سایر/راست)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)	ضرب رگرسیونی (۹۵٪ CI)

CI: فاصله اطمینان

جدول شماره ۳: نتایج برازش مدل های شفای آمیخته چندگانه جهت بررسی ارتباط متغیر های پیش آگهی با بقای بیماران مبتلا به سرطان تیروئید

توزیع	متغیر	آمیخته		معیار آکائیک	نا آمیخته	
		بقا	شفای		بقا	شفای
		ضریب رگرسیونی (۹۵درصد CI)	ضریب رگرسیونی (۹۵درصد CI)		ضریب رگرسیونی (۹۵درصد CI)	ضریب رگرسیونی (۹۵درصد CI)
وایبل	مرحله پاتولوژیک (II)	۰/۴۹،۰/۶۳(-۰/۰۶)	۱۹/۶،۵۱(-۱۵/۷)	۲۸۴/۵	۴/۲۵،۱/۲۶(۲/۷۶)	۹/۹۹،۵/۲۴(-۲/۳۸)
		۱/۱۵،-۲/۹۷(-۲/۰۶)	۲۰/۵،۶۵/۸(-۲۲/۶)		۴/۴۷،-۰/۲۸(-۱/۰۹)	۲۶/۳،۵۰/۲(-۱۱/۹)
		۰/۴۶،۰/۵۴(-۰/۰۴)	۲۶/۳،۵۰/۲(-۱۱/۹)		۰/۸۴،۴/۰۲(-۱/۵۹)	۴۴/۸،۲۸۴(-۸/۲)
نمایی	مرحله پاتولوژیک (II)	۰/۴۹،۰/۶۳(-۰/۰۶)	۱۹/۶،۵۱(-۱۵/۷)	۲۹۹/۶	۰/۴۳،۰/۶۶(-۰/۰۹)	۱۱۴،۹۰/۹(-۱۱/۶)
		۱/۱۵،-۲/۹۷(-۲/۰۶)	۲۰/۵،۶۵/۸(-۲۲/۶)		۷۶/۱،۱۴۵(-۳۴/۴)	۵۵۴،۵۱۱(-۲۱/۷)
		۰/۴۶،۰/۵۴(-۰/۰۴)	۲۶/۳،۵۰/۲(-۱۱/۹)		۰/۳۳،۰/۶۶(-۰/۰۹)	۱۱۳،۹۱/۸(-۱۰/۵)
لگ لوجستیک	مرحله پاتولوژیک (II)	۰/۴۹،۰/۶۳(-۰/۰۶)	۱۹/۶،۵۱(-۱۵/۷)	۲۸۶/۷	۰/۴۳،۰/۶۶(-۰/۰۹)	۱۱۴،۹۰/۹(-۱۱/۶)
		۱/۱۵،-۲/۹۷(-۲/۰۶)	۲۰/۵،۶۵/۸(-۲۲/۶)		۰/۳۳،۰/۶۶(-۰/۰۹)	۵۵۴،۵۱۱(-۲۱/۷)
		۰/۴۶،۰/۵۴(-۰/۰۴)	۲۶/۳،۵۰/۲(-۱۱/۹)		۰/۳۳،۰/۶۶(-۰/۰۹)	۱۱۳،۹۱/۸(-۱۰/۵)
لگ نرمال	مرحله پاتولوژیک (II)	۰/۴۹،۰/۶۳(-۰/۰۶)	۱۹/۶،۵۱(-۱۵/۷)	۲۹۲/۱	۰/۴۳،۰/۶۶(-۰/۰۹)	۱۱۴،۹۰/۹(-۱۱/۶)
		۱/۱۵،-۲/۹۷(-۲/۰۶)	۲۰/۵،۶۵/۸(-۲۲/۶)		۰/۳۳،۰/۶۶(-۰/۰۹)	۵۵۴،۵۱۱(-۲۱/۷)
		۰/۴۶،۰/۵۴(-۰/۰۴)	۲۶/۳،۵۰/۲(-۱۱/۹)		۰/۳۳،۰/۶۶(-۰/۰۹)	۱۱۳،۹۱/۸(-۱۰/۵)

CI: فاصله اطمینان



تصویر شماره ۴: نمودار بقای کاپلان مایر با فاصله اطمینان ۹۵ درصد در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید، a: بیماران مبتلا به سرطان تیروئید در جنسیت، b: بیماران مبتلا به سرطان تیروئید در مرحله پاتولوژی بیماری، c: بیماران مبتلا به سرطان تیروئید در محل نئوپلاسم، d: بیماران مبتلا به سرطان تیروئید در رادیوتراپی

مدل نیز مشابه سایر مدل ها به ویژه در برآورد شناس شفای، فواصل اطمینان نسبتاً طولانی ای دارد. در نهایت بر اساس شاخص های بررسی شده، مدل وایبل آمیخته بهترین مدل برای شناسایی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان تیروئید بود.

در مدل نا آمیخته، کمترین مقدار آکائیک (AIC=۲۸۷/۶) در مدل لگ نرمال محاسبه شد که بر اساس آن در مدل های شفای یافته نا آمیخته مدل لگ نرمال برازش بهتری نسبت به سایر مدل ها داشت. با این وجود با توجه به طول فاصله اطمینان مشاهده می شود که این

بر اساس نتایج به دست آمده در مدل وایبل آمیخته، در کوتاه مدت مرحله پاتولوژیک بیماری تاثیر معنی داری بر مخاطره مرگ بیماران دارد به طوری که خطر مرگ زود هنگام در بیماران شناسایی شده در مراحل پیشرفته تر به طور معنی داری بیش تر از بیماران تشخیص داده شده در مراحل اولیه است. همچنین با در نظر گرفتن همزمان متغیرها، اگر چه جنسیت بیماران، انجام رادیوتراپی و محل تئوپلاسم اولیه در کوتاه مدت ارتباط معنی داری با مخاطره مرگ بیماران نداشت، نتایج تحلیل در بلند مدت نشان داد شانس درمان کامل در زنان نسبت به مردان و در افرادی که درمان رادیوتراپی انجام دادند نسبت به سایر بیماران به طور معنی داری بیش تر بود. همچنین در طولانی مدت شانس درمان کامل بیمارانی که محل تئوپلاسم اولیه آنان در سمت چپ یا Isthmus بود، به طور معنی داری کم تر از سایر بیماران بود.

بحث

در پژوهش حاضر، یک مرور جامع برای شناسایی عوامل مؤثر بر بقای بیماران مبتلا به سرطان تیروئید با در نظر گرفتن کسری از افراد شفا یافته ارائه شده است. داده‌های مورد مطالعه شامل اطلاعات ۴۶۹ بیمار مبتلا به سرطان تیروئید بود که به مدت ۱۰ سال تحت پیگیری قرار گرفتند و از این تعداد، ۱۴ نفر در طول مطالعه فوت شدند. با توجه به تعداد محدود پیامد در این مطالعه، انتخاب مدل مناسب برای تحلیل بقا به یک چالش تبدیل می‌شود.

برای انتخاب بهترین مدل در برازش به این داده‌ها، در حالت تک متغیره، تفاوت چندانی بین مدل‌های آمیخته و نا آمیخته مشاهده نشد. در هر دو حالت، بر اساس معیار آکائیک، مدل وایبل بهترین برازش و مدل نمایی بدترین برازش را داشت. نتایج برای مدل‌های لگ نرمال و لگ لجستیک نیز تقریباً مشابه مدل وایبل بود و در بررسی طول فاصله اطمینان نیز تفاوت قابل توجهی بین مدل‌ها مشاهده نشد. این یافته با نتایج برخی از

مطالعات پیشین همخوانی دارد. به عنوان مثال، مطالعه Wileyto و همکاران نیز نشان داد که در مقایسه مدل‌های پارامتری شفا شامل وایبل، گامپرز، لگ نرمال و لگ لجستیک، مدل وایبل بهترین برازش را داشته است (۱۷). هم چنین، مطالعه منتصری و همکاران نیز برتری مدل وایبل را در بررسی بقای بیماران همودیلیزی نشان داد، اگر چه در این مطالعه مدل‌های شفا بررسی نشدند (۱۸).

در حالت چندگانه، نتایج متفاوت بود. در مدل‌های آمیخته، مدل وایبل از نظر معیار آکائیک و طول فاصله اطمینان بهترین عملکرد را داشت، در حالی که مدل نمایی بدترین برازش را داشت. این تفاوت به ویژه در مقایسه طول فواصل اطمینان در برآورد شانس شفا مشهود بود. در مدل‌های نا آمیخته، مدل لگ نرمال بهترین برازش را بر اساس معیار آکائیک داشت، اما در بررسی طول فواصل اطمینان، مشخص شد که این مدل نیز چندان مناسب نیست و فواصل اطمینان بزرگی را ارائه می‌دهد. بنابراین، اگر چه مدل لگ نرمال در مقایسه با سایر مدل‌های نا آمیخته بهتر است، اما دقت آن به طور کلی پایین است.

این یافته‌ها تا حدودی با نتایج مطالعه ایرجی و همکاران همخوانی دارد که در بیماران مبتلا به سرطان پستان، مدل لگ نرمال را به عنوان بهترین مدل بر اساس معیار آکائیک معرفی کردند (۱۹). هم چنین، مطالعه Kumar و همکاران نیز نشان داد که در داده‌های سرطان ریه، مدل لگ لجستیک بهترین برازش را داشته است (۲۰). در حالت کلی مطالعات انجام شده در زمینه مقایسه مدل‌های پارامتری بقا نتایج متفاوتی را نشان داده‌اند (۱۹-۲۱). این تفاوت‌ها می‌تواند ناشی از تفاوت در نوع داده‌ها، جامعه آماری مورد مطالعه و هم چنین متغیرهای مورد بررسی باشد. مدل نمایی به دلیل سادگی و قابلیت تفسیر آسان، مدلی محبوب است؛ اما نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که برای داده‌های مطالعه حاضر، انعطاف پذیری کافی را ندارد. مدل وایبل، که از خانواده

مدل های نمایی است، دارای یک پارامتر اضافی به نام پارامتر شکل می باشد که انعطاف پذیری لازم برای برآزش به اکثر داده ها را فراهم می کند (۲۲).

در نهایت مدل وایبل آمیخته به عنوان بهترین مدل در بررسی بقای بیماران در این مطالعه معرفی شد، زیرا هم بر اساس معیار آکائیک کم ترین مقدار را دارد و هم از دقت بالاتری در طول فاصله اطمینان برخوردار است. این یافته با نتایج مطالعه Andersson و همکاران همخوانی دارد که نشان دادند مدل های آمیخته، به ویژه در حضور کسر زیادی از افراد شفا یافته، مناسب ترند (۲۳). با این حال، این نتیجه با یافته های ایزدی و همکاران که نشان دادند مدل وایبل نا آمیخته برآزش بهتری داشته است، در تضاد است (۲۴). این تفاوت ها می تواند ناشی از تفاوت در نوع سرطان مورد مطالعه (سرطان تیروئید در مقابل سرطان معده) و همچنین ویژگی های خاص جمعیت مورد مطالعه باشد. در مجموع، این مطالعه بر اهمیت استفاده از مدل های شفا در تحلیل داده های بقا تأکید دارد و نشان می دهد که انتخاب مدل مناسب باید با توجه به ویژگی های خاص داده ها و اهداف مطالعه انجام شود.

تجزیه و تحلیل بقای سرطان تیروئید پایلاری (PTC) بر اساس پایگاه داده اطلس ژنوم سرطان (TCGA) اطلاعات مهمی در مورد جمعیت شناسی بیماران، میزان بقا و عوامل پیش آگهی ارائه می دهد. یافته ها نشان می دهد که ۷۵ درصد از بیماران را زنان تشکیل می دهند و این بیماران دارای طیف سنی گسترده ای در زمان تشخیص هستند (۱۸ تا ۹۰ سال با میانگین ۴۸ سال). این نتایج با مطالعات جهانی، از جمله تحقیقاتی در ایران همسو بود، به طوری که در یک مطالعه در ایران ۷۰/۸ درصد از بیماران زن بودند (۲۸-۲۵). میانگین سن تشخیص ۴۸ سال در گروه بیماران TCGA مشابه با مطالعات انجام شده در اروپا (۴۵ تا ۵۰ سال) است که نشان دهنده ثبات نسبی مشخصات جمعیتی در بین جمعیت های مختلف می باشد. در مقابل، میانگین سن

تشخیص در مطالعات آسیایی، از جمله ایران و کشورهای عربی، پایین تر از این مطالعه گزارش شده است؛ به طوری که در کشورهای عربی میانگین سن ۳۹ سال و در ایران ۴۴/۵ سال گزارش شده است (۲۵، ۲۷).

میزان مرگ و میر پایین (۳ درصد) و بقای ۵ و ۱۰ ساله بالاتر از ۸۰ درصد در مطالعه TCGA به ویژه قابل توجه است. در یک مطالعه مشاهده ای طولانی مدت روی بیماران عربی مبتلا به سرطان تیروئید تمایز یافته، میزان بقا ۵ ساله بالاتر و برابر ۹۷/۹ درصد گزارش شد، که نشان دهنده ی تفاوت قابل توجهی بسته به ویژگی های خاص جمعیت بیمار و سیستم های مراقبت بهداشتی در کشورهای مختلف است (۲۵). هم چنین، مطالعات اروپایی نشان می دهند که میزان بقای ۱۰ ساله برای بیماران PTC تقریباً ۹۰ درصد است، که این میزان بسته به عواملی مانند سن، اندازه تومور و زیرگروه بافتی متفاوت است (۲۹). در ایالات متحده، مطالعات نشان داده اند که پیش آگهی با نرخ بقای ۵ ساله در حدود ۹۹ درصد به طور کلی مطلوب است (۲۸). در آسیا، به ویژه در کشورهایی مانند چین و ژاپن نرخ بقای PTC بالا است و اغلب از ۹۰ درصد در ۱۰ سال فراتر می رود (۳۰، ۳۱). مطالعات ایرانی نرخ بقای ۵ ساله را در حدود ۸۸ درصد گزارش کرده اند که تقریباً مشابه یافته های TCGA است و هم چنان پیش آگهی مطلوب مرتبط با PTC را نشان می دهد (۲۷). این نتایج نشان می دهد که در حالی که گروه TCGA بقای خوبی را دارند، نتایج بلند مدت ممکن است بر اساس شیوه های مراقبت های بهداشتی منطقه ای و ویژگی های جمعیت شناسی بیماران متفاوت باشد.

مطالعه حاضر نشان داد که تشخیص زود هنگام سرطان تیروئید با کاهش خطر مرگ در کوتاه مدت مرتبط است. هم چنین، شانس بهبودی طولانی مدت در زنان و بیمارانی که تحت درمان رادیوتراپی قرار گرفته اند، به طور قابل توجهی بیش تر است. به علاوه، بیماران مبتلا به نئوپلاسم های اولیه در ناحیه سمت چپ

یا Isthmus، نسبت به سایر بیماران، شانس کمتری برای درمان کامل دارند.

تحقیقات انجام شده بر اساس پایگاه اطلاعات SEER در جمعیت آمریکا، جنسیت مرد، گرید تومور، درگیری چند ارگان و متاستاز به مغز را به عنوان عوامل خطر بقای بیماران مبتلا به سرطان تیروئید شناسایی کرده است (۳۲). مطالعات اروپایی و آسیایی از جمله مطالعات انجام شده در چین، ژاپن سوئد و ایتالیا نیز بر اهمیت مرحله بیماری، درمان رادیوتراپی به ویژه برای بیماران با مراحل پیشرفته تر و پیش آگهی ضعیف تر بیماری در مردان تأکید کرده اند که نتایج مشابهی با یافته های مطالعه حاضر دارند (۲۹، ۳۱، ۳۳، ۳۴). باین حال، در برخی مطالعات دیگر، ارتباطی بین جنسیت و بقای بیماران مشاهده نشده است (۲۹، ۳۵-۳۶). مطالعه انجام شده در جمعیت اعراب نشان داد که بقای طولانی مدت در سرطان تیروئید تمایز یافته تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله روش های درمانی و ویژگی های جمعیت شناختی قرار دارد. این مطالعه سن، جنسیت مرد و ویژگی های پیشرفته تر تومور را به عنوان عوامل خطر و درمان رادیوتراپی را به عنوان روشی مؤثر در بهبود بقای بیماران معرفی کرده است که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد (۲۵).

علاوه بر این، شایان ذکر است که مطالعات محدودتری درباره ارتباط محل نئوپلاسم اولیه با بقای بیماران مبتلا به سرطان تیروئید وجود دارد. با این حال، در اکثر این مطالعات، محل ندول تیروئید (راست یا چپ) ارتباطی با خطر ابتلا به بدخیمی نداشته است (۳۷). با این وجود، برخی تحقیقات نشان داده اند که بیماران بانندول تیروئید در ناحیه Isthmus بیش تر از سایر بیماران در معرض خطر مرگ و متاستاز قرار دارند، که این یافته می تواند تأییدی بر نتایج مطالعه حاضر باشد (۳۸-۴۰).

یافته های این مطالعه بر اهمیت استفاده از مدل های شفا در تحلیل داده های بقا تأکید دارد و نشان می دهد که انتخاب مدل مناسب باید با توجه به ویژگی های خاص داده ها و اهداف مطالعه انجام شود. یافته های

مطالعه حاضر تأیید می کند که سرطان پاپیلاری تیروئید دارای پیش آگهی مطلوب با میزان بقای بالا است، اما عوامل مختلفی مانند سن تشخیص، جنسیت، درمان رادیوتراپی و محل نئوپلاسم اولیه بر بقای کوتاه مدت و بلند مدت بیماران تأثیر گذار هستند. این تغییرات نیاز به رویکردهای درمانی شخصی سازی شده در این بیماری را برجسته می کند. نتایج این مطالعه با مطالعات انجام شده در سایر نقاط جهان همخوانی دارد، اگر چه در مناطق مختلف تفاوت های قابل توجهی نیز مشاهده می شود. این مطالعه بر اهمیت تشخیص زود هنگام، درمان مناسب و پیگیری دقیق بیماران تأکید می کند. همچنین، لزوم توجه به ویژگی های خاص هر جمعیت در مدیریت و پیش بینی بقای بیماران مبتلا به PTC را برجسته می سازد که تحقیقات بیش تر در مورد علل اصلی نابرابری های مشاهده شده را ایجاد می کند. پیشنهاد می شود در مطالعات آینده، به بررسی دقیق تر تفاوت بقای بیماران در مناطق مختلف برای افزایش درک سرطان پاپیلاری تیروئید و بهبود مراقبت از بیمار در سطح جهانی پرداخته و همچنین پژوهش های جامع تری جهت مقایسه عملکرد مدل های مختلف آماری در تحلیل بقای این بیماران انجام شود.

سپاسگزاری

نویسندگان بدین وسیله تأیید می کنند که نسخه اصلی است، که تمام اظهارات ادعا شده به عنوان حقایق مبتنی بر بررسی دقیق و دقت نویسنده است، که نسخه قبلی به طور کلی یا جزئی منتشر نشده است و به طور کلی یا برای انتشار ارائه نشده یا در نظر گرفته نشده است. تا حدی در جای دیگر هر نویسنده تصدیق می کند که به طور اساسی در کار مشارکت داشته است و آماده است مسئولیت عمومی کار را بپذیرد و نویسندگان هیچ علاقه ای به نتایج مقاله ندارند. همچنین از تمام کسانی که در این مطالعه یاری رساندند کمال تشکر و قدر دانی را داریم.

References

1. Patel KN, Shaha AR. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *Cancer Control* 2006; 13(2): 119-128 PMID: 16735986.
2. Fassnacht M, Kreissl MC, Weismann D, Allolio B. New targets and therapeutic approaches for endocrine malignancies. *Pharmacol Ther* 2009; 123(1): 117-141 PMID: 19374919.
3. Ghossein R. Problems and controversies in the histopathology of thyroid carcinomas of follicular cell origin. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133(5): 683-691.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4): 225-249 PMID: 19474385.
5. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, Dvorak CE, Grant CS, Thompson GB, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001; 130(6): 1028-1034 PMID: 11742333.
6. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(1):9-29 PMID: 24399786.
7. Lee JI, Kim SH, Tan AH, Kim HK, Jang HW, Hur KY, et al. Decreased health-related quality of life in disease-free survivors of differentiated thyroid cancer in Korea. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8:101 PMID: 20840792.
8. Farewell VT. The use of mixture models for the analysis of survival data with long-term survivors. *Biometrics* 1982; 38(4):1041-1046 PMID: 7168793.
9. Maller RA, Zhou S. Testing for the presence of immune or cured individuals in censored survival data. *Biometrics* 1995; 51(4):1197-1205 PMID: 8589219.
10. Mazzoni M, Todoerti K, Agnelli L, Minna E, Pagliardini S, Di Marco T, et al. Transcriptomic landscape of TIMP3 oncosuppressor activity in thyroid carcinoma. *Cancer Cell Int* 2022; 22(1): 400 PMID: 36503426.
11. The Cancer Genome Atlas Program [Internet]. 2022 [cited 2022-10-01]. Available from: <https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>.
12. Farewell VT. Mixture models in survival analysis: Are they worth the risk? *Canadian Journal of Statistics* 1986; 14(3):257-262.
13. Yu B, Tiwari RC, Cronin KA, Feuer EJ. Cure fraction estimation from the mixture cure models for grouped survival data. *Stat Med* 2004; 23(11): 1733-1747 PMID: 15160405.
14. Yakovlev AY, Tsodikov AD. Stochastic models of tumor latency and their biostatistical applications: World Scientific; 1996.
15. Chen MH, Ibrahim JG, Sinha D. A new Bayesian model for survival data with a surviving fraction. *Journal of the American Statistical Association* 1999; 94(447):909-919.
16. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis a self-learning text. 3rd ed: Springer; 1996.
17. Wileyto EP, Li Y, Chen J, Heitjan DF. Assessing the fit of parametric cure models. *Biostatistics* 2012; 14(2): 340-350 PMID: 23197383.
18. Montaseri M, Charati JY, Espahbodi F. Application of Parametric Models to a Survival Analysis of Hemodialysis Patients. *Nephrourol Mon* 2016; 8(6): e28738 PMID: 27896235.
19. Iraj Z, Jafari Koshki T, Dolatkah R, Asghari Jafarabadi M. Parametric survival model to identify the predictors of breast

- cancer mortality: An accelerated failure time approach. *J Res Med Sci* 2020; 25:38 PMID: 32582344.
20. Kumar M, Sonker PK, Saroj A, Jain A, Bhattacharjee A, Saroj RK. Parametric survival analysis using R: Illustration with lung cancer data. *Cancer Rep* 2020; 3(4): e 1210 PMID: 32794636.
 21. Mollaei A, Mousavinasab N, Yazdani-Charati J, Eslami-Jouibari M. Comparison of efficiency of Cox Proportional Hazards Model and Accelerated Failure Time Models in Determining Survival Factors in Gastric Cancer Patients. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2023; 33(2):192-202.
 22. Lim HS. Brief introduction to parametric time to event model. *Transl Clin Pharmacol* 2021; 29(1):1-5 PMID: 33854996.
 23. Andersson TML, Dickman PW, Eloranta S, Lambert PC. Estimating and modelling cure in population-based cancer studies within the framework of flexible parametric survival models. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11(1): 96 PMID: 21696598.
 24. Izadi N, Koochi F, Safarpour M, Naseri P, Rahimi S, Khodakarim S. Estimating the cure proportion of colorectal cancer and related factors after surgery in patients using parametric cure models. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench* 2020; 13(2): 125-132 PMID: 32308933.
 25. Al-Ibraheem A, Al-Rasheed U, Mashhadani N, Abdlkadir AS, Al-Adhami DA, Ruzzeh S, et al. Long-term survival analysis and prognostic factors of arabic patients with differentiated thyroid carcinoma: a 20-Year observational study at the King Hussein Cancer Center (KHCC) Involving 528 patients. *Cancers* 2023; 15(16): 4102 PMID: 37627130.
 26. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394-424 PMID: 30207593.
 27. Khayamzadeh M, Khayamzadeh M, Tadayon N, Salmanian R, Zham H, Razzaghi Z, et al. Survival of thyroid cancer and social determinants in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12(1): 95-98 PMID: 21517238.
 28. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024; 74(1):12-49 PMID: 38230766.
 29. Ulisse S, Baldini E, Lauro A, Pironi D, Tripodi D, Lori E, et al. Papillary Thyroid Cancer Prognosis: An Evolving Field. *Cancers* 2021; 13(21):5567 PMID: 34771729
 30. Cao YM, Zhang TT, Li BY, Qu N, Zhu YX. Prognostic evaluation model for papillary thyroid cancer: a retrospective study of 660 cases. *Gland Surg* 2021; 10(7): 2170-2179 PMID: 34422588.
 31. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Fukushima M, Higashiyama T, Miya A. Overall survival of papillary thyroid carcinoma patients: a single-institution long-term follow-up of 5897 patients. *World J Surg* 2018; 42(3): 615-622 PMID: 29349484.
 32. Toraih EA, Hussein MH, Zerfaoui M, Attia AS, Marzouk Ellythy A, Mostafa A, et al. Site-Specific Metastasis and Survival in Papillary Thyroid Cancer: The Importance of Brain and Multi-Organ Disease. *Cancers* 2021; 13(7): 1625 PMID: 33915699.
 33. Guo P, Wang X, Xia L, Shawureding N, Hu Z. Analysis of factors associated with the prognosis of papillary thyroid cancer and the

- construction of a survival model. *Cancer Med* 2023; 12(7): 7868-7876 PMID: 36560883.
34. Radkiewicz C, Johansson ALV, Dickman PW, Lambe M, Edgren G. Sex differences in cancer risk and survival: A Swedish cohort study. *Eur J Cancer* 2017; 84: 130-140 PMID: 28802709.
35. Zheng D, Trynda J, Williams C, Vold JA, Nguyen JH, Harnois DM, et al. Sexual dimorphism in the incidence of human cancers. *BMC Cancer* 2019; 19(1):684 PMID: 31299933.
36. Guo K, Wang Z. Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(9):5393-5403 PMID: 25337182.
37. Ramundo V, Lamartina L, Falcone R, Ciotti L, Lomonaco C, Biffoni M, et al. Is thyroid nodule location associated with malignancy risk? *Ultrasonography* 2019;38(3): 231-235 PMID: 30690963.
38. Ageeli RS, Mossery RA, Othathi RJ, Khawaji EA, Tarshi MM, Khormi GJ, et al. The Importance of the Thyroid Nodule Location in Determining the Risk of Malignancy: A Retrospective Study. *Cureus* 2022; 14(9): e29421 PMID: 36299930.
39. Campenni A, Ruggeri RM, Siracusa M, Giacoppo G, La Torre F, Saccomanno A, et al. Isthmus topography is a risk factor for persistent disease in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2021; 185(3): 397-404 PMID: 34232125.
40. Lee YC, Na SY, Chung H, Kim SI, Eun YG. Clinicopathologic characteristics and pattern of central lymph node metastasis in papillary thyroid cancer located in the isthmus. *Laryngoscope* 2016; 126(10): 2419-2421 PMID: 27098428.