

Risk of Meningioma in European Patients Treated With Growth Hormone in Childhood: Results From the SAGhE Cohort  
J Clin Endocrinol Metab

**چکیده:** در قالب یک مطالعه کوهورت آینده نگر ۱۰۴۰۳ کودک که تحت درمان با هورمون رشد (GH) قرار گرفته اند در ۵ کشور اروپایی مورد پیگیری قرار گرفتند. متغیر پیشامد اصلی: خطر بروز مننژیوما نرخ مورد انتظار مننژیوما در جمعیت عمومی از آمارهای ثبت شده ملی سرطان بدست آمد. در طول پیگیری ۳۸ مورد مننژیوما رخ داد. به علت وجود درمانهای جانبی مثل رادیوتراپی ریسک کلی بروز مننژیوما در کل جمعیت تحت مطالعه بالا بدست آمد (SIR = 75.4; 95% CI: 54.9 to 103.6). در زیر گروه افراد تحت رادیوتراپی ریسکی معادل با SIR = 658.4; 95% CI: 460.4 to 941.7 بدست آمد. در این مطالعه همچنین ارتباط بین بروز مننژیوما و فاکتورهایی چون میانگین دوز روزانه GH، دوز تجمعی GH و طول مدت درمان با GH بررسی گردید. در بیماران درمان تحت رادیوتراپی ارتباط معنادر آماری با این فاکتورها دیده نشد.

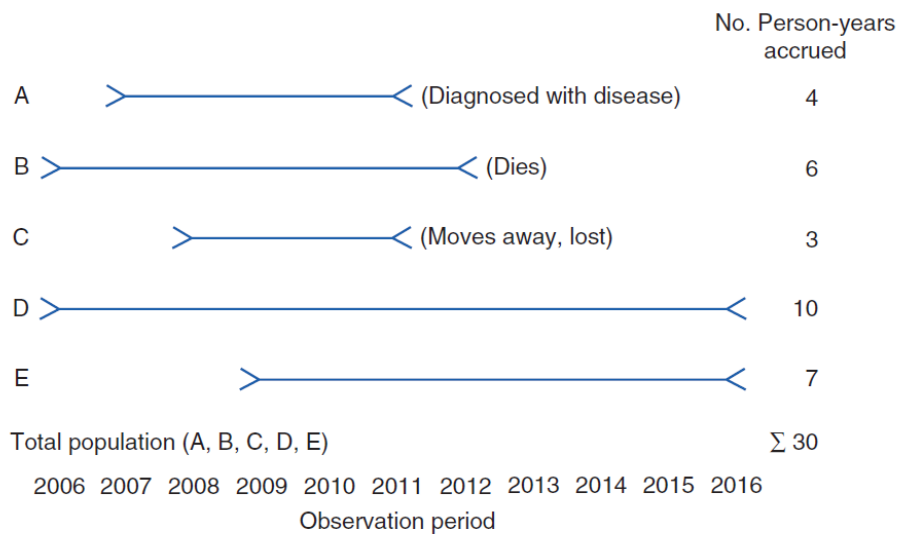
**مفاهیم اولیه:**

نرخ بروز (Incidence Ratio)

تعداد شخص-سال در کوهورت مورد مطالعه / تعداد بروز بیماری در یک بازه معین

$$\frac{\text{Number of new cases of disease}}{\text{Person-time of observation in candidate population}}$$

شکل زیر نحوه محاسبه شخص-سال در یک کوهورت را نمایش میدهد



**FIGURE 2-4** Measurement of person-time in a hypothetical population.

### نرخ بروز استاندارد شده (Standardized Incidence Ratio)

نرخ بروز استاندارد شده از نسبت تعداد بیمار مشاهده شده به تعداد بیمار مورد انتظار بدست می آید. تعداد بیمار مشاهده شده از کوهورت تحت مطالعه (در اینجا افراد درمان شده با هورمون رشد) استخراج میشود. تعداد بیمار مورد انتظار بر اساس نرخ بروز در گروههای سنی جامعه عمومی استخراج میشود. فرض کنید  $t_k$  شخص-سال در هر طبقه سنی، و  $D_k$  تعداد بروز بیماری در آن طبقه سنی از کوهورت تحت مطالعه است. اگر  $\lambda_k$  نرخ بروز بیماری در گروه سنی  $k$  ام در جمعیت عمومی (یا مرجع) را نشان دهد که  $k=1, \dots, M$ ، SIR به صورت زیر تعریف میشود.

$$SIR = \frac{\sum_{k=1}^M D_k}{\sum_{k=1}^M t_k \lambda_k^*} = \frac{D}{E^*}$$

که در آن  $D$  تعداد کل بروز بیماری مشاهده شده در کوهورت است و  $E^*$  تعداد کل مورد انتظار رخداد بیماری است.

### خطر نسبی (Relative Risk)

$$RR = \frac{R_e}{R_u}$$

## توضیحات زیر بخش روش های آماری بخش مواد و روش ها و یافته ها مبتنی بر آنها

**مواد و روشها:** شخص سالها به تفکیک گروه سنی، جنسیت و کشور محاسبه شدند. برای هر فرد زمان شروع درمان با GH تا زمان بروز مننژیوما یا مرگ به سال در نظر گرفته شد و زمانهای افراد با هم جمع گردید. کل شخص سال ۱۵۴۷۹۵ بدست آمد ( برای محاسبه SIR لازم است تعداد شخص-سال (person-year) که در مخرج کسر قرار میگیرد مشخص گردد)

تعداد بروز بیماری مشاهده شده در کوهورت با تعداد مورد انتظار جمعیت عمومی در رده های سنی، جنسی و کشور مورد مقایسه گردید. با این اطلاعات SIR ها محاسبه شدند.

ارتباط بین خطر بروز بیماری و عواملی چون دوز GH و غیره با آزمون Breslwo& Day ارزیابی شد. در کنار محاسبه ریسک بیماری یا همان نرخ بروز بیماری در کل کوهورت، نرخ بروز بیماری به تفکیک زیرگروههایی چون افراد درمان شده با رادیوتراپی هم محاسبه شد.

**نتایج:** همانطور که گفته شد کل شخص سال ۱۵۴۷۹۵ بدست آمد. SIR برای کل کوهورت ۷۵,۴ بدست آمد. یعنی در نرخ بروز بیماری در افراد استفاده کرده از GH، ۷۵,۴ برابر افراد جمعیت عمومی است (جدول ۲).

جدول ۱ اطلاعات توصیفی جمعیت مورد پیگیری را نشان میدهد.

جدول ۲. نرخ بروز مننژیوما در کوهورت مورد مطالعه را به تفکیک زیر گروههای جنسیت، کشور محل سکونت و علت استفاده از GH را نشان میدهد. با مقایسه بزرگی مقادیر SIR بین زیر گروهها میتوان گروههای با ریسک بیشتر را تشخیص داد. اگر فواصل اطمینان بدست آمده برای SIR شامل ۱ باشد، معنی دار نبوده و به این معناست که ریسک بروز بیماری در رسته مورد بررسی کوهورت و همان رسته از جامعه عمومی یکسان است.

به عنوان مثال خطر بروز بیماری در افراد با تشخیص اولیه غیر سرطان با جمعیت عمومی یکسان بود، زیرا فاصله اطمینان شامل یک است.  $SIR = 2.4 (0.3, 16.7)$ .

خطر نسبی (RR) بروز بیماری در زنان و مردان یکسان است. همانطور که دیده میشود مقادیر SIR بدست آمده برای آنها نزدیک به هم است (نتایج آزمون آماری مربوطه گزارش نشده). مثلاً

SIR for females: 69.2 (44.7, 107.3)

SIR for male : 83.7 (52.7, 132.8)

مقادیری نزدیک به هم دارد.

خطر بروز بیماری در کشورهای هلند، سوئد و بریتانیا بالاتر بود. هیچ بروزی در کشورهای بلژیک ( SIR= 0.0 (0.0, ) و سوئیس ( SIR= 0.0 (0.0, 368.9) دیده نشد، اما باید در نظر داشت که تعداد بروز مورد انتظار در این کشورها هم کوچک بود (۰,۰۴ و ۰,۰۱).

ریسک بروز مننژیوما ارتباط معناداری با تشخیص اولیه (initial diagnosis) منجر به استفاده از هورمون رشد داشت. ریسک بروز مننژیوما برای بیمارانی که تومور اعصاب مرکزی، hematological malignancy و یا solid non-CNS tumor داشتند بیش از ۲۰۰ برابر از جمعیت عمومی بالاتر بود، ( SIR=319.2 (152.2, 669.5).

جدول ۳. ریسک بروز بیماری را در دو زیرگروه درمان شده با رادیوتراپی و با تشخیص اولیه سرطان به شکل جزیی تر ارزیابی کرده است.

خطر بروز بیماری در بیمارانی که تشخیص اولیه سرطان داشتند بالاتر بود. تعداد ۳۰ از ۳۸ بروز، تشخیص اولیه سرطان داشتند و تمام آنها تحت درمان رادیو تراپی قرار گرفته بودند. خطر بروز بیماری در افراد تحت رادیوتراپی حدود ۶۰۰ برابر بیشتر از جمعیت عمومی بود ( SIR= 658.4 (460.4, 941.7).

در این جدول ریسک بیماری با متغیرهای مرتبط با هورمون رشد ارتباط سنجی شده است. P trend بیانگر احتمال معنی داری آزمون متناظر با این ارتباط سنجی است. همانطور که دیده میشود ارتباط معنادار آماری بین ریسک بروز بیماری و روند تغییر متغیرهایی چون سن شروع درمان، دوز تجمعی، طول درمان، سن شروع درمان و غیره دیده نشده است (P trend>0.05). اما در همین جدول میتوان بزرگی SIR ها را در هر سطح متغیرهای مستقل با یکدیگر مقایسه کرد و اطلاعاتی استخراج کرد.