

Research Paper

Effects of Admission Age and Gleason Score on the State Transition in Elderly Patients With Prostate Cancer Using a Multi-State Model

Maryam Talebi Moghaddam¹, Enayatollah Bakhshi¹, Erfan Amini², Mohammad Reza Nowroozi², *Mohsen Vahedi¹

1. Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Rehabilitation Sciences, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.
2. Uro-Oncology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.



Citation: Talebi Moghaddam M, Bakhshi E, Amini E, Nowroozi MR, Vahedi M. [Effects of Admission Age and Gleason Score on the State Transition in Elderly Patients With Prostate Cancer Using a Multi-State Model (Persian)]. Iranian Journal of Ageing. 2021; 16(3):426-437. <http://dx.doi.org/10.32598/sija.2020.16.3.2765.1>

<http://dx.doi.org/10.32598/sija.2020.16.3.2765.1>



Received: 09 Jul 2019

Accepted: 08 Dec 2019

Available Online: 01 Oct 2021

ABSTRACT

Objectives Cancer is one of the leading causes of death among the elderly in the world. There are several factors involved in the development and progression of cancer. Therefore, knowing these factors and how they affect the cancer patient's process can help in timely treatment of the disease. This study aims to evaluate the effects of admission age and Gleason score on the state transition in elderly patients with prostate cancer.

Methods & Materials This is a historic cohort study conducted in 2018. The studied data are related to 125 elderly patients with prostate cancer (Mean±SD age= 72.12±7.32 years) who referred to the urology department of Imam Khomeini Hospital from 2004 to 2017 and underwent radical prostatectomy and were under different conditions (Radiation therapy, hormone therapy, or death) after surgery. The effect of admission age and Gleason score on the transition between states were tested using a multi-state model in R v.5.0 software.

Results Those who underwent surgery and treatment remained 4.5 years in the local recurrence state, 2 years in the distant recurrence state, and 6.5 years in the death state. People who had surgery were 17% more likely to metastasize and accept hormone therapy; 8.8% more likely to have a local recurrence and accept radiotherapy; and 8% more likely to experience death. The effect of Gleason score on the change of state was not significant, but the age variable was effective transition from surgical state to hormone therapy.

Conclusion In elderly patients who have undergone radical prostatectomy, the risk of metastasis increases with age.

Keywords:

Aging, Prostate cancer, Multi-state model

Extended Abstract

T

1. Introduction

he aging of societies has created new challenges, especially in developing countries [1]. Statistical indicators show the fact

that as the world's population is aging, the aging process in Iran has begun. According to the census of the Statistics Center of Iran and the studies conducted, the population over 60 years of age in Iran in 2021 has increased by more than 10% [2]. Although aging itself is not a disease, it involves physiological changes that occur over time, but as

*** Corresponding Author:**

Mohsen Vahedi, PhD.

Address: Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Rehabilitation Sciences, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.

Tel: +98 (21) 22180146

E-mail: mo.vahedi@uswr.ac.ir

a result of these changes, the rate of acute and chronic diseases increases [3].

Cancer is one of the chronic diseases that increases the risk of developing it as we age [4]. Prostate cancer is the third most common cancer in Iran and the seventh leading cause of cancer death. The highest incidence of this disease is observed in North America and the lowest incidence in Southwest Asia [7]. The standardized age incidence rates of cancer in Iran, Turkey, and North America are 6.11, 40.9, and 97.2 per ten thousand, respectively. The lowest rate in Kerman is about 3.2 per ten thousand people. The low incidence of this cancer in this province is due to the life characteristics of people in this region, lifestyle, and the existence of other diseases and cancers [8]. The most important risk factors for prostate cancer studied in the world are alcohol, addiction, genetics, low consumption of fruits, vegetables, and geographical environment [9]. This study aimed to investigate the effect of two variables of age and Gleason score on changing the status of elderly patients with prostate cancer who have undergone surgery, using a multidisciplinary model.

2. Materials and Methods

All patients completed a questionnaire including age, medical history, etc. After surgery, for each patient, tests at different times, the amount of PSA antigen and the physician's opinion about the amount of this enzyme were measured and recorded. The collected data included recording the amount of PSA enzyme and its recording time, before and after surgery and at the time of transition between conditions, Gleason score, age, and history of drug use in patients. In this study, individuals were divided into two groups less than and more than seventy years old.

3. Results

The participants of this study are 125 elderly patients with prostate cancer who have undergone surgery and with a mean age of 72.12 (standard deviation 7.32) years. Of these patients, 59 had a Gleason score less than seven, 47 equal to seven, and 21 less than seven. The median time after surgery to local recurrence is 4.5 years (standard deviation 4.35), two years (standard deviation 1.6) to distant recurrence status, and 6.5 years (standard deviation 1.44) from surgery to death. The number of modes considered in Figure 1 and the frequency of the number of transfers are shown in Table 1.

The multidisciplinary model considered for these data is fitted with two variables of age and Gleason score and the effect of these two variables on the probability of transfers is also given in Table 1. Due to the possibility of transfers, people who underwent surgery were 17% more likely to metastasize and accept hormone therapy, and 8.8% more likely to have a local recurrence and receive radiotherapy, and 8% more likely to die. The risk ratio for age and Gleason score and 95% confidence interval are shown in Table 2.

4. Discussion and Conclusion

In postoperative prostate cancer, depending on the amount of PSA antigen, different conditions may develop for the patient, including local recurrence, metastasis, local recurrence, and death; Therefore, instead of an event occurring, prostate cancer screening should be defined as a multidisciplinary process focusing on transitions between clinical conditions and the dynamic effect of the PSA marker on it. Careful monitoring of the disease and recording the amount of this enzyme and the conditions that occur for each patient will help doctors to make a better diagnosis.

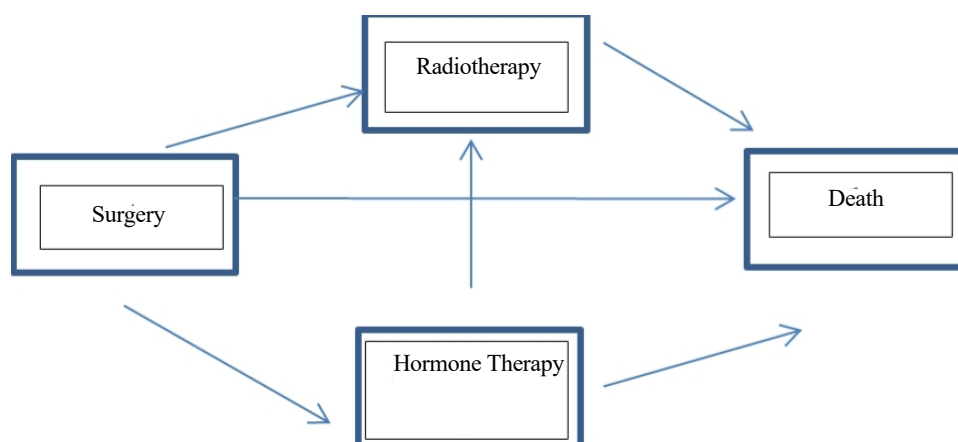


Figure 1. Transition between situations

Table 1. Frequency of number of transfers and estimation of probability of transfer between situations considering two factors of age and Gleason score

Status	No. (%)			
	Surgery	Hormone Therapy	Radiotherapy	Death
Surgery	0	21(0.168)	11(0.088)	10(0.081)
Hormone Therapy	0	0	8(0.380)	3(0.141)
Radiotherapy	0	0	0	4(0.210)

Table 2. Distribution of risk ratio with 95% confidence interval and considering two age variables and Gleason score

Transfer	Gleason Score Risk Ratio			Probability Value	Risk Ratio Of Variable Age			Probability Value
	Risk Ratio	Low limit	Upper limit		Risk Ratio	Low limit	Upper limit	
Surgery - Hormone therapy 1	1.94	0.4	8.8	0.402	0.05	0.84	0.97	0.012
Surgery - Hormone therapy 2	0.64	0.40	8.87	0.414				
Surgery-Radiotherapy 1	0.48	0.11	2.08	0.332	0.91	0.90	1.07	0.731
Surgery-Radiotherapy 2	0.34	0.06	1.74	0.191				
Surgery - Death 1	0.32	0.07	1.48	0.141	1.00	0.92	1.08	0.892
Surgery - Death 2	0.22	0.03	1.38	0.102				
Hormone therapy - radiotherapy 1	8.6	0.00	Inf	0.990	1.05	0.92	1.21	0.450
Hormone therapy - radiotherapy 2	8.6	0.00	Inf	0.990				
Hormone therapy - death 1	1.3	0.54	2.53	0.541	0.04	0.00	Inf	0.990
Hormone therapy - death 2	6.8	0.78	8.54	0.734				
Radiotherapy - Death 1	0.58	0.04	6.91	0.674	0.98	0.81	1.19	0.873
Radiotherapy - Death 2	NA	NA	NA	NA				

Various factors increase the risk of prostate cancer, including heredity, age, hormonal factors, race, etc. In this study, we tried to test the two variables of age and Gleason score. Prostate cancer is one of the cancers that has a lower risk of death. Due to this, more data collection, due to the lack of recurrence of elderly patients, as a result of their failure to refer and follow up, faced problems that, despite much effort, led to a decrease in patients in this study.

This study is the first study in Iran to study the effect of two variables, age and Gleason score on status change in elderly patients over 60 years of age who have prostate cancer and have undergone surgery. According to the results, it

was found that the Gleason score did not affect the transition between the considered conditions and age was significant only in the transition from surgery to hormone therapy; Therefore, in elderly patients who have undergone surgery, the risk of metastasis increases with age.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Research Committee of University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences.

Funding

The study was extracted from MA. thesis of the first author at the Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Rehabilitation Sciences, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences.

Authors' contributions

All authors contributed equally in preparing this article.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

This Page Intentionally Left Blank

مقاله پژوهشی

بررسی تأثیر دو متغیر سن زمان پذیرش و نمره گلیسون بر تغییر وضعیت بیماران سالمند مبتلا به سرطان پروستات با استفاده از مدل چندوضعیتی

مریم طالبی مقدم^۱، عنایت‌الله بخشی^۱، عرفان امینی^۲، محمدرضا نوروزی^۲، *محسن واحدی^۱

۱. گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران.
 ۲. مرکز تحقیقات سرطان‌های دستگاه ادراری تناسلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۸ تیر ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۱۷ آذر ۱۳۹۸

تاریخ انتشار: ۰۹ مهر ۱۴۰۰

اهداف: سرطان یکی از علل مرگ‌ومیر در میان سالمندان در جهان است. عوامل مختلفی در بروز سرطان و پیشرفت آن نقش دارد؛ بنابراین شناخت این عوامل و چگونگی تأثیر آن بر روند بیمار سرطانی می‌تواند در درمان به موقع بیماری کمک کند. هدف از انجام این مطالعه بررسی دو عامل سن زمان پذیرش و نمره گلیسون بر تغییر وضعیت بیماران سالمند مبتلا به سرطان پروستات بیمارستان امام خمینی (ره) تهران است.

مواد و روش‌ها: روش این مطالعه هم‌گروهی تاریخی است. این مطالعه در سال ۱۳۹۷ انجام شده است. داده‌های مورد مطالعه مربوط به ۱۲۵ نفر از بیماران سالمند دچار سرطان پروستات که از سال ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۶ در بخش ارولوژی مجتمع بیمارستان امام خمینی (ره) مراجعه و به تشخیص پزشک، تحت جراحی رادیکال پروستاتکتومی قرار گرفته و بعد از عمل جراحی، در وضعیت‌های مختلفی (پرتودرمانی، هورمون درمانی و مرگ) قرار می‌گیرند، است. عوامل سن زمان پذیرش و نمره گلیسون بر انتقال بین وضعیت‌ها با استفاده از مدل چندوضعیتی، با نرم‌افزار R، ۵/۰ مورد آزمون قرار گرفت.

یافته‌ها: سن بیماران مبتلا به سرطان در نظر گرفته‌شده، با میانگین سنی ۷۲/۱۲ (انحراف معیار ۷/۳۲) سال است. با توجه به مقادیر به‌دست‌آمده، میانه افرادی که عمل جراحی انجام داده و تحت درمان قرار گرفته‌اند، ۴/۵ سال در وضعیت عود موضعی، دو سال در وضعیت عود دوردست و ۶/۵ سال در وضعیت مرگ باقی می‌مانند. با توجه به احتمال انتقال‌ها، افرادی که عمل جراحی شده‌اند با احتمال ۱۷ درصد در معرض متاستاز قرار گرفته و درمان هورمون درمانی را پذیرفته‌اند، با احتمال ۸/۸ درصد دچار عود موضعی شده، درمان رادیوتراپی را پذیرفته‌اند و همچنین با احتمال ۸ درصد رخداد مرگ را تجربه می‌کنند. از نتایج به‌دست‌آمده متغیر گلیسون در تغییر وضعیت‌ها معنادار نشد، ولی متغیر سن در انتقال وضعیت جراحی به وضعیت هورمون درمانی تأثیرگذار است.

نتیجه‌گیری: طبق نتایج به‌دست‌آمده، مشخص شد که نمره گلیسون در انتقال بین وضعیت‌های در نظر گرفته شده، تأثیری نداشته و سن فقط در انتقال از جراحی به هورمون درمانی معنادار شد؛ بنابراین در بیماران سالمندی که عمل جراحی انجام داده‌اند، با افزایش سن، خطر متاستاز بیشتر می‌شود.

کلیدواژه‌ها:

سالمندی، سرطان پروستات، مدل چندوضعیتی

مقدمه

از ۱۰ درصد شده است [۲]. هر چند سالمندی به خودی خود بیماری محسوب نمی‌شود و شامل تغییرات فیزیولوژیکی است که در گذر زمان رخ می‌دهد، اما در نتیجه این تغییرات میزان بیماری‌های حاد و مزمن افزایش می‌یابد [۳].

از جمله بیماری‌های مزمن که خطر بروز آن با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد، سرطان است [۴]. در دو دهه اخیر تعداد افراد سالمند مبتلا به سرطان افزایش یافته است [۵]. سرطان، در حال

سالمند شدن جوامع، چالش‌های جدیدی را، خصوصاً در کشورهای در حال توسعه به وجود آورده است [۱]. شاخص‌های آماری بیانگر این واقعیت است که همان‌طور که جمعیت جهان در حال پیر شدن است، روند پیر شدن جمعیت در کشور ایران نیز آغاز شده است. بر اساس سرشماری مرکز آمار ایران و مطالعات انجام‌شده، جمعیت بالای ۶۰ سال ایران در سال ۲۰۲۱ بیش

* نویسنده مسئول:

دکتر محسن واحدی

نشانی: تهران، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده توانبخشی.

تلفن: ۰۱۴۶۰۲۲۱۸۰ (۲۱) ۹۸+

پست الکترونیکی: mo.vahedi@uswr.ac.ir

سریع سرطان پروستات می‌تواند به کاهش عوارض این بیماری در جوامع سالمندی کمک کند. آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA) یک مارکر طولی برای تشخیص سرطان پروستات است که در حال حاضر بهترین مارکر در دسترس برای تشخیص است [۱۳]. الگوی PSA بعد از تشخیص بیماری و شروع معالجه به عنوان یک جنبه مهم پیشرفت بیماری شناخته شده است. وضعیت بیماران بعد از عمل جراحی مرتب پیگیری شده و با بالا رفتن مقدار هورمون PSA با نظر پزشک، یکی از درمان‌های رادیوتراپی و هورمون‌درمانی را انجام داده‌اند [۱۴].

در مطالعات پزشکی داده‌ها در اغلب موارد، شامل یک سری از تشخیص‌های سطوح بیماری در زمان‌های منحصربه‌فرد برای هر بیمار است. به دلیل اینکه تغییر وضعیت بیمار در بازه‌های پیوسته‌ای از زمان رخ می‌دهد و مشاهده وضعیت بیمار در نقاط زمانی گسسته صورت می‌گیرد، امکان از دست دادن زمان دقیق تغییر وضعیت وجود دارد.

مدل‌های چندوضعیتی این قابلیت را دارند که برآورد نرخ‌های انتقال را با لحاظ کردن این سانسور فاصل‌های به دست دهند. برآورد نرخ انتقال بین وضعیت‌های بیماری، مطالعه اثر عوامل مخاطره بر این انتقال‌ها و بررسی اثر مداخله‌های پزشکی در صورت وجود، از مطالب مورد توجه در برآزش این مدل‌ها است [۱۵]؛ بنابراین با توجه به مزیت این مدل، استفاده از آن برای بررسی عوامل تأثیرگذار بر تغییر وضعیت بیمار پیشنهاد می‌شود.

هدف از انجام این مطالعه بررسی تأثیر دو متغیر سن و نمره گلیسون بر تغییر وضعیت بیماران سالمند دارای سرطان پروستات که عمل جراحی انجام داده‌اند، با استفاده از مدل چندوضعیتی بوده است.

روش مطالعه

روش این مطالعه هم‌گروهی تاریخی است. پس از تأیید کمیته اخلاقی به شناسه 104.1397IR.USWR.REC. از دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی تهران و کسب مجوزهای لازم و مراجعه به بخش ارولوزی بیمارستان امام خمینی (ره) تهران و با در نظر گرفتن تمام ملاحظات اخلاقی، اطلاعات خام این مطالعه از طریق بررسی پرونده‌های پزشکی بیماران بخش و همچنین آزمایشات پزشکی آنها جمع‌آوری شد.

معیار ورود، افراد سالمند بالاتر از هفتاد سالی است که سرطان پروستات داشته، عمل جراحی انجام داده و آنزیم PSA آنها ثبت بوده، است. تعداد این بیماران ۱۲۵ نفر است که از سال ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۶ به بخش ارولوزی بیمارستان امام خمینی (ره) مراجعه کرده‌اند.

تمام بیماران پرسش‌نامه‌ای شامل سن، سابقه بیماری و... تکمیل کرده بودند. بعد از عمل جراحی برای هر کدام از بیماران

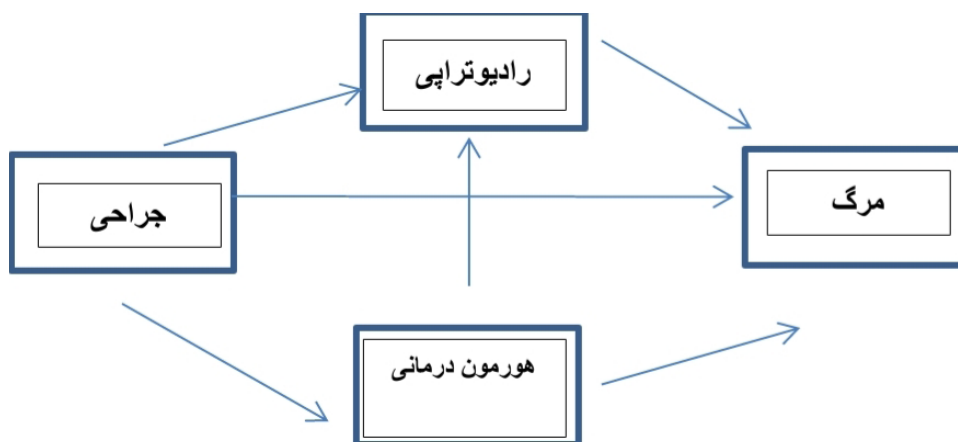
حاضر یکی از علل مرگ‌ومیر در جهان است که سرطان پروستات شایع‌ترین سرطان بین مردان در جهان و دومین علت مرگ‌ومیر بعد از سرطان ریه است. با توجه به اینکه شیوع این سرطان در دهه‌های گذشته به‌طور چشمگیری افزایش یافته است، در حال حاضر یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها در سراسر جهان به حساب می‌آید [۶].

سرطان پروستات در ایران سومین سرطان شایع و هفتمین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان است. بالاترین میزان بروز این بیماری در آمریکای شمالی و کمترین میزان بروز در جنوب غربی آسیا مشاهده شده است [۷]. میزان بروز استاندارد شده سنی سرطان در ایران، ترکیه و آمریکای شمالی به ترتیب عبارت از ۶/۱۱، ۴۰/۹ و ۹۷/۲ در ده هزار است. پایین‌ترین میزان در کرمان در حدود ۳/۲ در ده هزار نفر است. میزان بروز پایین این سرطان در این استان به علت خصوصیات زندگی افراد در این منطقه، شیوه زندگی و وجود دیگر بیماری‌ها و سرطان‌ها است [۸]. مهم‌ترین ریسک‌فاکتورهای مطالعه‌شده سرطان پروستات در جهان، نوشیدنی‌های الکلی، اعتیاد، ژنتیک، مصرف کم میوه‌ها، سبزیجات و محیط جغرافیایی است [۹].

در مردان ایرانی این سرطان، اغلب، بین ۷۰ تا ۷۹ سالگی رخ می‌دهد [۹]. روش‌های مختلفی برای درمان سرطان پروستات وجود دارد. هنگامی که پزشک سرطان پروستات را تشخیص می‌دهد، از سلول‌های سرطانی در پروستات نمونه‌برداری (بیوپسی) انجام خواهد داد. پس از بررسی نمونه در زیر میکروسکوپ پزشک دو منطقه که بیشترین سلول‌های سرطانی را دارد، پیدا می‌کند و به هریک از این مناطق نمره گلیسون جداگانه‌ای اختصاص می‌دهد. مقیاس گلیسون برای پزشکان زمانی که می‌خواهند درمان را آغاز کنند، مهم است. یکی از این روش‌ها، جراحی است. در این روش پروستات به‌طور کامل برداشته می‌شود [۱۰].

روش دیگر، پرتودرمانی (رادیوتراپی) است که در این روش کل غده را با دُز بالای اشعه درمان می‌کنند. این روش درمانی در بیمارانی که دچار عود موضعی شده‌اند، استفاده می‌شود [۱۱]. روش دیگر، محرومیت از آندروژن یا همان هورمون درمانی است. نظر به اینکه رشد سلول‌های سرطان پروستات در آغاز وابسته به آندروژن است، درمان بر اساس آندروژن شامل حذف کردن آندروژن‌های در گردش خون است. این عمل می‌تواند با جراحی یا دارو حاصل شود. می‌توان با استفاده درازمدت از آگونیسست‌های آزادکننده هورمون لوتئینی‌ز، استروژن و یا آنتی‌آندروژن‌ها (مانند فلوتامید، نیلوتامید، سپروترنون استات) اقدام به درمان کرد. این روش درمانی، بیماری را در بسیاری از موارد متوقف می‌کند، اما معمولاً برگشت بیماری دو تا سه سال بعد آغاز می‌شود که جزئیات آن ناشناخته است. این روش درمانی، زمانی استفاده می‌شود که متاستاز اتفاق افتاده باشد [۱۲].

دستیابی به روش‌های دقیق‌تر برای تشخیص به موقع و



تصویر ۱. انتقال بین وضعیت‌ها

یافته‌ها

شرکت‌کنندگان این مطالعه ۱۲۵ نفر از بیماران سالمند مبتلا به سرطان پروستات که عمل جراحی شده و با میانگین سنی ۷۲/۱۲ (انحراف معیار ۷/۳۲) سال هستند. از این تعداد بیماران، نمره گلیسون ۵۹ نفر، کوچک‌تر از هفت، ۴۷ نفر مساوی هفت و ۲۱ نفر کمتر از هفت است. میانگین زمان بعد از عمل جراحی تا عود موضعی، ۴/۵ سال (انحراف معیار ۴/۳۵)، دو سال (انحراف معیار ۱/۶) تا وضعیت عود دوردست و ۶/۵ سال (انحراف معیار ۱/۴۴) از عمل جراحی تا وضعیت مرگ است. تعداد حالت‌های در نظر گرفته شده در تصویر شماره ۱ و فراوانی تعداد انتقال‌ها در جدول شماره ۱ آمده است.

مدل چندوضعیتی در نظر گرفته شده در مورد این داده‌ها با دو متغیر سن و نمره گلیسون برازش داده شده و تأثیر این دو متغیر بر احتمال انتقال‌ها نیز در جدول شماره ۱ آورده شده است. با توجه به احتمال انتقال‌ها، افرادی که عمل جراحی شده‌اند با احتمال ۱۷ درصد در معرض متاستاز قرار گرفته و درمان هورمون درمانی را پذیرفته‌اند و با احتمال ۸/۸ درصد دچار عود موضعی شده و درمان رادیوتراپی را پذیرفته و با احتمال ۸ درصد رخداد مرگ را تجربه می‌کنند. نسبت مخاطره برای سن و نمره گلیسون و فاصله اطمینان ۹۵ درصد در جدول شماره ۲ آمده است.

در جدول‌های نتایج نمره گلیسون، جدول شماره ۱ مربوط

آزمایشات در زمان‌های متفاوت، مقدار آنتی‌ژن PSA و نظر پزشک مربوط به مقدار این آنتی‌ژن، اندازه‌گیری و ثبت شده بود. داده‌های جمع‌آوری شده شامل ثبت مقدار آنتی‌ژن PSA و زمان ثبت آن، قبل و بعد از عمل جراحی و در زمان انتقال بین وضعیت‌ها، مقدار نمره گلیسون، سن و سابقه مصرف مواد در افراد تحت درمان بود. در این مطالعه، افراد به دو گروه کمتر و بیشتر از هفتاد سال تقسیم شده بودند. انتقال بین وضعیت‌ها در دیاگرام زیر (تصویر شماره ۱) نشان داده شده است.

افراد پس از عمل جراحی، درمان یکی از وضعیت‌های مختلف را کسب می‌کنند که در فرایند چندوضعیتی انتقال بین وضعیت‌ها در هر نقطه زمانی در مدت پیگیری رخ می‌دهد و با بررسی افراد امکان محاسبه احتمال انتقال در هر نقطه زمانی را می‌دهد [۱۶]. این مدل‌ها بر اساس احتمال‌ها و شدت‌های انتقال بیان می‌شوند و در اصطلاح مبتنی بر خطر هستند. به دلیل ثابت نبودن شدت‌های انتقال از مدل مارکوف ناهمگن و از آزمون نسبت درست‌نمایی برای برآورد نرخ‌های انتقال استفاده شد. شاخص میانگین زمانی که فرد تحت درمان در یک وضعیت در مدل باقی خواهد ماند، برآورد کرده و برآوردها با فاصله اطمینان ۹۵ درصد بیان شد. سطح معناداری در این مطالعه ۵ درصد در نظر گرفته شده است. داده‌های جمع‌آوری شده با پکیج msm موجود در نرم‌افزار R/۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته شد.

1. Hazard

جدول ۱. فراوانی تعداد انتقال‌ها و برآورد احتمال انتقال بین وضعیت‌ها با در نظر گرفتن دو عامل سن و نمره گلیسون

وضعیت	جراحی	هورمون درمانی	رادیوتراپی	مرگ
جراحی	•	۲۱(۰/۱۶۸)	۱۱(۰/۰۸۸)	۱۰(۰/۰۸۱)
هورمون درمانی	•	•	۸(۰/۳۸۰)	۳(۰/۱۴۱)
رادیوتراپی	•	•	•	۴(۰/۲۱۰)

جدول ۲. توزیع نسبت مخاطره با فاصله اطمینان ۵۹ درصد و با در نظر گرفتن دو متغیر سن و نمره گلیسون در مدل سه وضعیتی

انتقال	نسبت مخاطره نمره گلیسون			نسبت مخاطره متغیر سن			مقدار احتمال
	نسبت مخاطره	حد پایین	حد بالا	نسبت مخاطره	حد پایین	حد بالا	
جراحی-هورمون درمانی ۱	۱/۹۴	۰/۴	۸/۸	۰/۰۵	۰/۸۴	۰/۹۷	۰/۰۱۲
جراحی-هورمون درمانی ۲	۰/۶۴	۰/۴۰	۸/۸۷	۰/۴۱۴			
جراحی-رادیوتراپی ۱	۰/۴۸	۰/۱۱	۲/۰۸	۰/۳۳۲	۰/۹۰	۱/۰۷	۰/۷۳۱
جراحی-رادیوتراپی ۲	۰/۳۴	۰/۰۶	۱/۷۴	۰/۱۹۱			
جراحی-مرگ ۱	۰/۳۲	۰/۰۷	۱/۴۸	۰/۱۴۱	۰/۹۲	۱/۰۸	۰/۸۹۲
جراحی-مرگ ۲	۰/۲۲	۰/۰۳	۱/۳۸	۰/۱۰۲			
هورمون درمانی-رادیوتراپی ۱	۸/۶	۰/۰۰	Inf	۰/۹۹۰	۱/۰۵	۱/۲۱	۰/۴۵۰
هورمون درمانی-رادیوتراپی ۲	۶/۸	۰/۰۰	Inf	۰/۹۹۰			
هورمون درمانی-مرگ ۱	۱/۳	۰/۵۴	۲/۵۳	۰/۵۴۱	۰/۰۰	Inf	۰/۹۹۰
هورمون درمانی-مرگ ۲	۶/۸	۰/۷۸	۸/۵۴	۰/۷۳۴			
رادیوتراپی-مرگ ۱	۰/۵۸	۰/۰۴	۶/۹۱	۰/۶۷۴	۰/۹۸	۱/۱۹	۰/۸۷۳
رادیوتراپی-مرگ ۲	NA	NA	NA	NA			

سالمند

دقیق بیماری و ثبت میزان این آنزیم و وضعیت‌هایی که برای هر بیمار اتفاق می‌افتد به پزشکان برای تشخیص بهتر کمک خواهد کرد.

عوامل متفاوتی روی افزایش احتمال بروز سرطان پروستات وجود دارد، از جمله وراثت، سن، عامل‌های هورمونی، نژاد و... در این مطالعه سعی بر این شد که دو متغیر سن و نمره گلیسون را مورد آزمون قرار دهیم. سرطان پروستات، از جمله سرطان‌هایی است که خطر بروز مرگ کمتر است. به این علت جمع‌آوری داده‌های بیشتر، به علت عدم عود بیماران سالمند، در نتیجه عدم مراجعه و پیگیری آنان با مشکلاتی مواجه شد که علی‌رغم تلاش بسیار، باعث کم شدن بیماران در این مطالعه شد.

امید است که در آینده، بیماران با آگاهی بیشتر نسبت به پیگیری، همکاری بیشتری داشته باشند. در بررسی‌های به‌عمل آمده، مشخص شد که این بیماری با تعداد وضعیت در نظر گرفته شده، هنوز کامل بررسی نشده است. آنجلین و همکاران [۱۷] در سال ۲۰۱۸ متغیرهای سن، داشتن رابطه جنسی، تعداد داروهای مصرفی روزانه و در سه وضعیت دچار بیماری سرطان، در حال درمان یا مرگ را مورد مطالعه قرار دادند. متغیر سن در وضعیت انتقال بیماران مبتلا به سرطان به مرگ معنادار شد.

همچنین فررو و همکاران [۱۸] در سال ۲۰۱۶ تأثیر متغیر نمره گلیسون در بیماران که نمره آنها کمتر، مساوی یا بیشتر بودند،

است به آزمون افرادی با نمره گلیسون کمتر یا مساوی هفت، نسبت به افرادی که نمره آنها بالاتر از هفت است و جدول شماره ۲ نتایج آزمون افرادی با نمره گلیسون مساوی هفت، نسبت به افرادی که نمره آنها بالاتر از هفت است. با توجه به مقادیر به‌دست آمده، نمره گلیسون، به شرط ثابت ماندن بقیه متغیرها در افرادی که نمره آنها کمتر یا مساوی هفت است، به نسبت‌هایی که این نمره بالاتر از هفت است، در انتقال بین وضعیت‌ها تفاوتی نداشته و اختلاف معناداری مشاهده نشده است؛ بنابراین نمره گلیسون در تغییر وضعیت بیمار تأثیر ندارد. در مورد متغیر سن خطر انتقال، به شرط ثابت ماندن متغیرهای دیگر، از وضعیت یک (جراحی) به دو (هورمون درمانی) با سطح معناداری ($P=0/01$) معنادار شده است. در بقیه وضعیت‌ها اختلاف معناداری مشاهده نشد؛ بنابراین افراد مسن‌تر مبتلا به سرطان، بیشتر در خطر انتقال از وضعیت یک به دو قرار دارند.

بحث

در سرطان پروستات بعد از عمل جراحی با توجه به مقدار آنتی‌ژن PSA شاید وضعیت‌های مختلفی برای بیمار ایجاد شود، از جمله عود موضعی، متاستاز، عود محلی و مرگ؛ بنابراین به جای وقوع یک رویداد، بررسی سرطان پروستات را باید به عنوان یک فرایند چندوضعیتی و با تمرکز در انتقالات بین وضعیت‌های بالینی و اثر پویایی مارکر PSA روی آن تعریف شود. پیگیری

گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش همه بخش‌های پژوهش حاضر مشارکت داشته‌اند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

نسبت به یکدیگر، در انتقال بین وضعیت‌ها (پنج وضعیت عمل جراحی، متاستاز، عود محلی، عود دوردست و مرگ) در سه مرکز مورد مطالعه قرار دادند که تنها در یک مرکز نمره گلیسون در سه گروه مورد بررسی، در تغییر بین وضعیت‌ها معنادار به دست آمد و در دو مرکز دیگر تأثیری دیده نشد. باسلی و همکاران [۱۹] در سال ۲۰۱۹ داده‌های مربوط به سرطان پروستات را در دانشگاه میشیگان با استفاده از روش بیزین چندوضعیتی تجزیه و تحلیل کردند. آنها از مدل سه وضعیتی (درمان، متاستاز و مرگ) در بیمارانی که درمان جراحی یا رادیوتراپی انجام داده‌اند، استفاده کردند. کووریت‌های مورد نظر آنها سن، حجم غده پروستات، سطح PSA اولیه، نمره گلیسون، نژاد و... است. طبق نتایج به دست آمده، مرگ‌ومیر برای افرادی که با پرتودرمانی درمان شده‌اند، بیشتر از افرادی بود که جراحی شده بودند.

نتیجه‌گیری نهایی

این مطالعه به عنوان اولین پژوهش در ایران به منظور مطالعه تأثیر دو متغیر سن و نمره گلیسون روی تغییر وضعیت در بیماران سالمند بالاتر از شصت سال که دچار سرطان پروستات هستند و عمل جراحی انجام داده‌اند، به شمار می‌آید. طبق نتایج به دست آمده، مشخص شد که نمره گلیسون در انتقال بین وضعیت‌های در نظر گرفته شده تأثیری نداشته و سن فقط در انتقال از جراحی به هورمون درمانی معنادار شد؛ بنابراین در بیماران سالمندی که عمل جراحی انجام داده‌اند، با افزایش سن، خطر متاستاز بیشتر می‌شود.

اگر چه مطالعه تأثیر این دو متغیر برای پزشکان برای تشخیص به موقع بسیار سودمند است، اما به دلیل ثبت به موقع بقیه عوامل تأثیرگذار، مطالعه بقیه متغیرها امکان‌پذیر نبود و همچنین به دلیل عدم مراجعه بیماران به بیمارستان بعد از عمل جراحی، تعدادی که در مطالعه وارد شدند، بسیار کم بود.

امید است که مطالعه بقیه متغیرها در مطالعات آینده امکان‌پذیر بوده و نتایج سودمندی به همراه داشته باشد که این کار به همکاری بیمار و برنامه‌ریزی دقیق توسط عواملی که ثبت داده‌ها را انجام می‌دهند، نیاز دارد. همچنین پیشنهاد می‌شود که با استفاده از این مدل، تأثیر عوامل تأثیرگذار در بیماران سالمند دچار سرطان خون نیز مورد بررسی و پژوهش قرار بگیرد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

تمامی اصول اخلاقی این مقاله مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم بهزیستی و رفاه اجتماعی تهران قرار گرفته است. حامی مالی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد نویسنده اول

References

- [1] Sahaf R, Khankeh HR, Abolfathi Momtaz Y, Hamedanchi A. [Content analysis of the topics of ageing-related theses at the University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences in Iran (Persian)]. *Salmand: Iranian Journal of Ageing*. 2018; 13(3):300-11. [DOI:10.32598/sija.13.3.300]
- [2] Rasel M, Ardalan A. [The future of ageing and its health care costs: A warning for health system (Persian)]. *Salmand: Iranian Journal of Ageing*. 2007; 2(2):300-5. <https://salmandj.uswr.ac.ir/article-1-8-en.html>
- [3] Kleinpell RM, Fletcher K, Jennings BM. Reducing functional decline in hospitalized elderly. In: Hughes RG, editor. *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2009. pp. 251-265. <https://books.google.com/books?id=jaqiswEACAAJ&dq>
- [4] Lewis CL, Kistler CE, Amick HR, Watson LC, Bynum DL, Walter LC, et al. Older adults' attitudes about continuing cancer screening later in life: A pilot study interviewing residents of two continuing care communities. *BMC Geriatrics*. 2006; 6:10. [DOI:10.1186/1471-2318-6-10] [PMID] [PMCID]
- [5] Engels EA, Pfeiffer RM, Ricker W, Wheeler W, Parsons R, Warren JL. Use of surveillance, epidemiology, and end results-medicare data to conduct case-control studies of cancer among the US elderly. *American Journal of Epidemiology*. 2011; 174(7):860-70. [DOI:10.1093/aje/kwr146] [PMID] [PMCID]
- [6] Sadjadi AR, Nooraie M, Ghorbani A, Alimohammadian M, Zahedi MJ, Darvish-Moghadam S, et al. The incidence of prostate cancer in Iran: Results of a population-based cancer registry. *Archives of Iranian Medicine*. 2007; 10(4):481-5. [PMID]
- [7] Pourmand GR, Allameh F, Mohammad K, Dehghani S, Pourmand B, Mehraei AR, et al. Prostate cancer predicting factors: A preliminary report from Tehran. *Urology Journal*. 2012; 9(4):667-72. [PMID]
- [8] Hassanipour S, Fathalipour M, Salehiniya H. The incidence of prostate cancer in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Prostate International*. 2018; 6(2):41-5. [DOI:10.1016/j.pmi.2017.11.003] [PMID] [PMCID]
- [9] Pakzad R, Rafiemanesh H, Ghoncheh M, Sarmad A, Salehiniya H, Hosseini S, et al. Prostate cancer in Iran: Trends in incidence and morphological and epidemiological characteristics. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016; 17(2):839-43. [DOI:10.7314/APJCP.2016.17.2.839] [PMID]
- [10] Jewett MAS, Fleshner N, Klotz LH, Nam RK, Trachtenberg J. Radical prostatectomy as treatment for prostate cancer. *Canadian Medical Association Journal*. 2003; 168(1):44-5. [PMID] [PMCID]
- [11] Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18(23):3904-11. [DOI:10.1200/JCO.2000.18.23.3904] [PMID]
- [12] Damber JE, Aus G. Prostate cancer. *The Lancet*. 2008; 371(9625):1710-21. [DOI:10.1016/S0140-6736(08)60729-1]
- [13] Kehinde EO, Mojiminiyi OA, Sheikh M, ALAwadi KA, Daar AS, ALHunayan A, et al. Age-specific reference levels of serum prostate-specific antigen and prostate volume in healthy Arab men. *BJU International*. 2005; 96(3):308-12. [DOI:10.1111/j.1464-410X.2005.05620.x] [PMID]
- [14] Yu M, Law NJ, Taylor JMG, Sandler HM. Joint longitudinal-survival-cure models and their application to prostate cancer. *Statistica Sinica*. 2004; 14:835-62. <http://www3.stat.sinica.edu.tw/statistica/oldpdf/A14n310.pdf>
- [15] Jackson C. Multi-state models for panel data: The msm package for R. *Journal of Statistical Software*. 2011; 38(8):1-28. [DOI:10.18637/jss.v038.i08]
- [16] Meira-Machado L, de Uña-Álvarez J, Cadarso-Suárez C, Andersen PK. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. *Statistical Methods in Medical Research*. 2009; 18(2):195-222. [DOI:10.1177/0962280208092301] [PMID] [PMCID]
- [17] Galvin A, Helmer C, Coureau G, Amadeo B, Joly P, Sabathé C, et al. Determinants of cancer treatment and mortality in older cancer patients using a multi-state model: Results from a population-based study (the INCAPAC study). *Cancer Epidemiology*. 2018; 55:39-44. [DOI:10.1016/j.canep.2018.04.013] [PMID]
- [18] Ferrer L, Rondeau V, Dignam J, Pickles T, Jacqmin-Gadda H, Proust-Lima C. Joint modelling of longitudinal and multi-state processes: Application to clinical progressions in prostate cancer. *Statistics in Medicine*. 2016; 35(22):3933-48. [DOI:10.1002/sim.6972] [PMID] [PMCID]
- [19] Beesley LJ, Morgan TM, Spratt DE, Singhal U, Feng FY, Furgal AC, et al. Individual and population comparisons of surgery and radiotherapy outcomes in prostate cancer using bayesian multistate models. *JAMA Network Open*. 2019; 2(2):e187765. [DOI:10.1001/jamanetworkopen.2018.7765] [PMID] [PMCID]

This Page Intentionally Left Blank