






Accepted Manuscript

Accepted Manuscript (Uncorrected Proof)

Title:

The Effect of Two Variables of Age of Admission Time and Gleason Score on The Status of Elderly Patients with Prostate Using A Multi-State Model

Authors:

Maryam TalebiMoghaddam , Enayatollah Bakhshi , Erfan Amini , Mohammad Reza Nowroozi , Mohsen Vahedi  ¹

To appear in: **Salmand: Iranian Journal of Ageing**

Received: 2019/07/09 | Accepted: 2019/12/08

First Online Published: 2020/03/07

This is a “Just Accepted” manuscript, which has been examined by the peer-review process and has been accepted for publication. A “Just Accepted” manuscript is published online shortly after its acceptance, which is prior to technical editing and formatting and author proofing. Salmand: Iranian Journal of Ageing provides “Just Accepted” as an optional service which allows authors to make their results available to the research community as soon as possible after acceptance. After a manuscript has been technically edited and formatted, it will be removed from the “Just Accepted” Website and published as a published article. Please note that technical editing may introduce minor changes to the manuscript text and/or graphics which may affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Please cite this article as:

TalebiMoghaddam M, Bakhshi E, Amini E, Nowroozi M R, Vahedi M. The effect of two variables of age of admission time and Gleason score on the status of elderly patients with prostate using a Multi-state Model (Persian). *Salmand: Iranian Journal of Ageing*. Forthcoming 2020.

Doi: <http://dx.doi.org/10.32598/sija.2020.3.140>

نسخه پذیرفته شده پیش از انتشار

عنوان:

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

نویسندگان: مریم طالبی مقدم^۱، عنایت الله بخشی^۱، عرفان امینی^۲، محمدرضا نوروزی^۲، محسن واحدی^{۱*}

^۱ گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران.

^۲ مرکز تحقیقات سرطانهای دستگاه ادراری تناسلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نشانی نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، گروه آمار زیستی. تلفن: ۰۱۴۶۰۲۲۱۸۰(۲۱)۹۸+

پست الکترونیکی: mo.vahedi@uswr.ac.ir

نشریه: سالمند: مجله سالمندی ایران

این نسخه «پذیرفته شده پیش از انتشار» مقاله است که پس از طی فرایند داوری، برای چاپ، قابل پذیرش تشخیص داده شده است. این نسخه در مدت کوتاهی پس از اعلام پذیرش به صورت آنلاین و قبل از فرایند ویراستاری منتشر می شود. نشریه سالمند گزینه «پذیرفته شده پیش از انتشار» را به عنوان خدمتی به نویسندگان ارائه می دهد تا نتایج آن ها در سریع ترین زمان ممکن پس از پذیرش برای جامعه علمی در دسترس باشد. پس از آنکه مقاله ای فرایند آماده سازی و انتشار نهایی را طی می کند، از نسخه «پذیرفته شده پیش از انتشار» خارج و در یک شماره مشخص در وبسایت نشریه منتشر می شود. شایان ذکر است صفحه آرایی و ویراستاری فنی باعث ایجاد تغییرات صوری در متن مقاله می شود که ممکن است بر محتوای آن تأثیر بگذارد و این امر از حیطه مسئولیت دفتر نشریه خارج است.

چکیده

اهداف:

یکی از علل مرگ و میر در میان سالمندان در جهان سرطان می‌باشد. عوامل مختلفی در بروز سرطان و پیشرفت آن نقش دارد. بنابراین شناخت این عوامل و چگونگی تاثیر 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 تهران می‌باشد.

مواد و روشها:

روش این مطالعه همگروهی تاریخی می‌باشد. این مطالعه در سال ۱۳۹۷ انجام شده است. داده‌های مورد مطالعه مربوط به ۱۲۵ نفر از بیماران سالمند دارای سرطان پروستات که از سال ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۶ در بخش ارولوژی مجتمع بیمارستان امام خمینی مراجعه و به تشخیص پزشک، تحت جراحی رادیکال پروستاتکتومی قرار گرفته و بعد از عمل جراحی، در وضعیت‌های مختلفی (پرتو درمانی، هورمون درمانی و مرگ) قرار می‌گیرند، می‌باشد. عوامل سن زمان پذیرش و نمره گلیسون بر انتقال بین وضعیتها با استفاده از مدل چندوضعیتی، با نرم افزار R.5.0 مورد آزمون قرار گرفت.

یافته‌ها:

بیماران مبتلا به سرطان در نظر گرفته شده، با میانگین سنی ۷۲/۱۲ (انحراف معیار ۷/۳۲) سال می‌باشد. با توجه به مقادیر به دست آمده، میانه افرادی که عمل جراحی انجام داده‌اند و تحت درمان قرار گرفته‌اند، ۴/۵ سال در وضعیت عود موضعی، ۲ 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٪ در معرض متاستاز قرار گرفته و درمان هورمون درمانی را پذیرفته‌اند و با احتمال ۸/۸٪ دچار عود موضعی شده و درمان رادیوتراپی را پذیرفته‌اند و همچنین با احتمال ۸٪ رخداد مرگ را تجربه می‌کنند. از نتایج به دست آمده متغیر گلیسون در تغییر وضعیتها معنی‌دار نشد ولی متغیر سن در انتقال وضعیت جراحی به وضعیت هورمون درمانی تاثیرگذار است.

نتیجه گیری:

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 معنی‌دار شد. بنابراین در بیماران سالمندی که عمل جراحی انجام داده‌اند، با افزایش سن، خطر متاستاز بیشتر می‌شود.

کلید واژه ها:

سالمندی، سرطان پروستات، مدل چندوضعیتی

مقدمه

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 می‌باشد، روند پیر شدن جمعیت در کشور ایران نیز آغاز شده است. بر اساس سرشماری مرکز آمار ایران و مطالعات انجام شده، جمعیت بالای ۶۰ سال ایران در سال ۲۰۲۱ بیش از ۱۰ درصد شده است (۲). هر چند سالمندی بخودی خود بیماری محسوب نمی‌گردد 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 حاضر یکی از علل مرگ و میر در جهان می‌باشد که سرطان پروستات شایعترین سرطان در بین مردان در جهان و دومین علت مرگ و میر 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 مرگ و میر ناشی از سرطان می‌باشد. 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^۱ سرطان در ایران، ترکیه و آمریکای شمالی به ترتیب عبارتند از ۴۰/۹، ۶/۱۱ و ۹۷/۲ در ده هزار می‌باشد. پایتیرین این میزان در ایران، در کرمان است که حدود ۳/۲ در ده هزار نفر می‌باشد. میزان بروز پایین این سرطان در این استان به علت خصوصیات زندگی افراد در این منطقه، شیوه زندگی و وجود انواع دیگر بیماری‌ها و سرطان‌هاست (۸). مهمترین ریسک-فاکتورهای مطالعه شده سرطان پروستات در جهان، نوشیدنی‌های الکلی، اعتیاد، ژنتیک، مصرف کم میوه‌ها، سبزیجات و محیط جغرافیایی می‌باشد (۹).

^۱Age-standardized incidence rates

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 هر یک از این مناطق نمره گلیسون جداگانه‌ای را اختصاص می‌دهد. مقیاس گلیسون برای پزشکان زمانی که می‌خواهند درمان را آغاز کنند مهم می‌باشد. یکی از این روشها جراحی می‌باشد. در این روش پروستات به طور کامل برداشته می‌شود(۱۰). روش دیگر پرتودرمانی (رادیوتراپی) است که در این روش کل غده را با دوز بالای اشعه درمان می‌کنند. این روش درمان در بیمارانی که دچار عود موضعی شده‌اند، استفاده می‌شود(۱۱) روش دیگر، محرومیت از آندروژن یا همان هورمون درمانی می‌باشد. 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 دراز مدت از آگونیست‌های آزاد کننده هورمون لوتئینیزه، استروژن و یا آنتی آندروژن‌ها(مانند فلوتامید، نیلوتامید، سیپروترون 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 درمان، زمانی استفاده می‌شود که متاستاز اتفاق افتاده باشد(۱۲).

بر این اساس دستیابی به روش‌های دقیق‌تر برای تشخیص به‌موقع و سریع سرطان پروستات می‌تواند به کاهش عوارض این بیماری در جوامع سالمندی کمک کند. آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA)^۲ یک مارکر طولی برای تشخیص سرطان پروستات است که در حال حاضر بهترین مارکر در دسترس برای تشخیص می‌باشد(۱۳). الگوی PSA بعد از تشخیص بیماری و شروع معالجه به عنوان یک جنبه مهم پیشرفت بیماری شناخته شده است. 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).

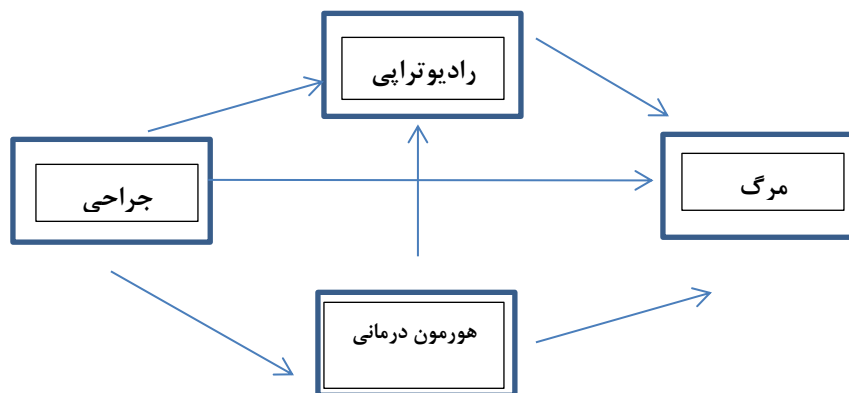
در مطالعات پزشکی داده‌ها در اغلب موارد، شامل یک سری از تشخیص‌های سطوح بیماری در زمان‌های منحصربفرد برای هر بیمار است. به دلیل اینکه تغییر وضعیت بیمار در بازه‌های پیوسته ای از زمان رخ می‌دهد و مشاهده وضعیت بیمار در نقاط زمانی گسسته صورت می‌گیرد، امکان از دست دادن زمان دقیق تغییر وضعیت وجود دارد.

² Prostate Specific Antigen

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 برازش این مدل‌ها است (۱۵). بنابراین با توجه به مزیت این مدل، استفاده از آن، برای بررسی عوامل تاثیرگذار بر تغییر وضعیت بیمار پیشنهاد می‌شود. هدف از انجام این مطالعه بررسی تاثیر دو متغیر سن و نمره گلیسوز بر تغییر وضعیت بیماران سالمند دارای سرطان پروستات که عمل جراحی انجام داده‌اند، با استفاده از مدل چند وضعیت‌ی بوده است.

روش کار

روش این مطالعه همگروهی تاریخی می‌باشد. پس از تایید کمیته اخلاقی به شناسه IR.USWR.REC.۱۳۹۷.۱۰۴ از دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی تهران و کسب مجوزهای لازم و مراجعه به بخش ارولوژی بیمارستان امام خمینی تهران و با در نظر گرفتن تمامی ملاحظات اخلاقی، اطلاعات خام این مطالعه از طریق بررسی پرونده های پزشکی بیماران بخش و همچنین آزمایشات پزشکی آنها جمع‌آوری شد. معیار ورود افراد سالمند بالاتر از ۷۰ سال است که سرطان پروستات داشته و عمل جراحی انجام داده است و آنزیم PSA آنها ثبت بوده است، می‌باشد. تعداد این بیماران ۱۲۵ نفر می‌باشد که از سال ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۶ به بخش ارولوژی بیمارستان امام‌خمينی مراجعه کرده اند. تمامی بیماران پرسشنامه‌ای شامل سن، سابقه بیماری و ... تکمیل کرده بودند. بعد از عمل جراحی برای هر کدام از بیماران آزمایشات در زمان‌های متفاوت، مقدار آنتی‌ژن PSA و نظر پزشک مربوط به مقدار این آنزیم، اندازه‌گیری و ثبت شده بود. داده‌های جمع‌آوری شده شامل ثبت مقدار آنزیم PSA و زمان ثبت آن، قبل و بعد از عمل جراحی و در زمان انتقال بین وضعیت‌ها، مقدار نمره گلیسوز، سن و سابقه مصرف مواد در افراد تحت درمان بود. در این مطالعه افراد به دو گروه کمتر و بیشتر از ۷۰ سال تقسیم شده بودند. انتقال بین وضعیت‌ها در دیاگرام زیر (نمودار ۱) نشان داده شده است.



نمودار ۱: دیاگرام مربوط به انتقال بین وضعیت‌ها

افراد پس از عمل جراحی، در نتیجه 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. احتمال انتقال یا گذار از وضعیت i به وضعیت j در بازه زمانی t تا $t + \Delta t$ را با نماد p_{ij} نشان می‌دهیم. احتمال‌های انتقال را می‌توان در یک ماتریس مربعی که با p نشان داده می‌شود نشان داد و درایه (i, j) ماتریس، احتمال انتقال از وضعیت i به وضعیت j را نشان می‌دهد که به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$p_{ij} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{p_{ij}(t, t + \Delta t)}{\Delta t} \quad i \neq j$$

که نشان‌دهنده احتمال انتقال لحظه‌ای از وضعیت i به j در یک فاصله زمانی کوچک Δt می‌باشد (۱۶). این مدل‌ها بر اساس احتمال‌ها و شدت‌های انتقال بیان می‌شوند و در اصطلاح مبتنی بر خطر^۳ هستند. به دلیل ثابت نبودن شدت‌های انتقال از مدل مارکف 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٪ بیان شد. سطح معنی‌داری در این مطالعه ۵٪ در نظر گرفته شده است. داده‌های جمع‌آوری شده با پکیج `msm` موجود در نرم‌افزار R.5.0 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته شد.

یافته‌ها

شرکت‌کنندگان این مطالعه ۱۲۵ نفر از بیماران سالمند مبتلا به سرطان پروستات که عمل جراحی شده‌اند با میانگین سنی ۷۲/۱۲ (انحراف معیار ۷/۳۲) سال می‌باشند. از این تعداد بیماران، نمره گلیسون ۵۹ نفر، کوچکتر از ۷، ۴۷ نفر مساوی ۷ و ۲۱ نفر کمتر از ۷ است. میانه زمان بعد از عمل جراحی تا عود موضعی، ۴/۵ سال (انحراف معیار ۴/۳۵)، ۲ سال (انحراف معیار ۱/۶) تا وضعیت عود دوردست و ۶/۵ سال (انحراف معیار ۱/۴۴) از عمل جراحی تا وضعیت مرگ می‌باشد. تعداد حالت‌های در نظر گرفته شده در شکل شماره ۱ و فراوانی تعداد انتقال‌ها در جدول ۱ آمده است. مدل چندوضعیتی در نظر گرفته شده در مورد این داده‌ها با دو متغیر سن و نمره گلیسون برازش داده شده و تاثیر این دو متغیر بر احتمال انتقال‌ها نیز در جدول ۱ آورده شده است. با توجه به احتمال انتقال‌ها، افرادی که عمل جراحی شده‌اند با احتمال ۱۷٪ در معرض متاستاز قرار گرفته و درمان هورمون درمانی را پذیرفته‌اند و با احتمال ۸/۸٪ دچار عود موضعی شده و درمان رادیوتراپی را پذیرفته‌اند و همچنین با احتمال ۸٪ رخداد مرگ را تجربه می‌کنند. نسبت مخاطره برای سن و نمره گلیسون و فاصله اطمینان ۹۵٪ در جدول ۲ آمده است. در جدول نتایج نمره گلیسون، شماره ۱ مربوط به آزمون افرادی که نمره گلیسون

³Hazard

آنها کمتر یا مساوی ۷ به افرادی که نمره آنها بالاتر از ۷ است، می‌باشد و شماره ۲ نتایج آزمون افرادی است که نمره گلیسون آنها مساوی ۷ است به افرادی که نمره آنها بالاتر از ۷ می‌باشد. با توجه به مقادیر به دست آمده، نمره گلیسون، به شرط ثابت ماندن بقیه متغیرها در افرادی که نمره آنها کمتر یا مساوی ۷ می‌باشد به نسبت آنهایی که این نمره بالاتر از ۷ است، در انتقال بین وضعیتها تفاوتی نداشته و اختلاف معنی داری مشاهده نشده است. بنابراین نمره گلیسون در تغییر وضعیت بیمار تاثیر ندارد. در مورد متغیر سن خطر انتقال، به شرط ثابت ماندن متغیرهای دیگر، از وضعیت ۱ (جراحی) به ۲ (هورمون درمانی) با سطح معناداری (p=۰/۰۱) معنادار شده است. در بقیه وضعیتها اختلاف معنی داری مشاهده نشد. بنابراین افراد مسن تر مبتلا به سرطان، بیشتر در خطر انتقال از وضعیت ۱ به ۲ قرار دارند.

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

جدول ۲: توزیع نسبت مخاطره با فاصله اطمینان ۹۵٪ و با در نظر گرفتن دو متغیر سن و نمره گلیسون در مدل سه وضعیتی								
انتقال	نسبت مخاطره نمره گلیسون			نسبت مخاطره متغیر سن			نسبت مخاطره	انتقال
	نسبت	حد پایین	حد بالا	نسبت مخاطره	حد پایین	حد بالا		
جراحی - هورمون درمانی ۱	۱/۹۴	۰/۴	۸/۸	۰/۴۰۲	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	۰/۹۱	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	۱/۰۰	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	۰/۹۲	۱/۲۱	۰/۴۵۰
هورمون درمانی - رادیوتراپی ۲	۶/۸	۰/۰۰	Inf	۰/۹۹۰				

۰/۹۹۰	Inf	۰/۰۰	۰/۰۴	۰/۵۴۱	۲/۵۳	۰/۵۴	۱/۳	هورمون‌درمانی - مرگ ۱
				۰/۷۳۴	۸/۵۴	۰/۷۸	۶/۸	هورمون‌درمانی - مرگ ۲
۰/۸۷۳	۱/۱۹	۰/۸۱	۰/۹۸	۰/۶۷۴	۶/۹۱	۰/۰۴	۰/۵۸	رادیوتراپی - مرگ ۱
				NA	NA	NA	NA	رادیوتراپی - مرگ ۲

بحث

در سرطان پروستات بعد از عمل جراحی با توجه به مقدار آنتی‌ژن PSA وضعیت‌های مختلفی برای بیمار ممکن است ایجاد شود از جمله عود موضعی، متاستاز، عود محلی و مرگ. بنابراین به‌جای وقوع یک رویداد، بررسی سرطان پروستات را باید به عنوان یک فرآیند چندوضعیتی و با تمرکز در انتقالات بین وضعیت‌های بالینی و اثر پویایی مارکر PSA بر روی آن تعریف شود. پیگیری 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 بر روی افزایش احتمال بروز سرطان پروستات وجود دارد از جمله وراثت، سن، عامل‌های هورمونی، نژاد و ... که 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 گردید. امید است که در آینده، بیماران با آگاهی بیشتر نسبت به پیگیری، همکاری بیشتری داشته باشند. در بررسی‌های عمل آمده، مشخص گردید که این بیماری با تعداد وضعیت در نظر گرفته شده هنوز مورد بررسی قرار نگرفته‌اند. آنجلین و همکاران در سال ۲۰۱۸ (۱۷) متغیرهای سن، داشتن رابطه جنسی، تعداد داروهای مصرفی روزانه و در سه وضعیت دارای بیماری سرطان، درمان و مرگ مورد مطالعه قرار دادند. متغیر سن در وضعیت انتقال بیماران مبتلا به سرطان به مرگ معنی دار شد. و همچنین فرر و همکاران در سال ۲۰۱۶ (۱۸) تاثیر متغیر نمره گلیسون در بیمارانی که نمره آنها کمتر، مساوی یا بیشتر بودند، نسبت به یکدیگر، در انتقال بین وضعیت‌ها (۵ 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 ۳ گروه مورد بررسی، در تغییر بین وضعیت‌ها معنی دار به دست آمد و در دو مرکز دیگر تاثیری دیده نشد. در سال ۲۰۱۹ (۱۹) لارن و همکاران داده‌های مربوط به سرطان پروستات را در دانشگاه میشیگان با استفاده از روش بیزین چندوضعیتی مورد تجزیه و تحلیل قرار دادند. آنها از مدل سه وضعیت (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 می‌باشد. بر طبق نتایج به دست آمده مرگ ومیر برای افرادی که با پرتودرمانی درمان شده‌اند بیشتر از افرادی بود که جراحی شده‌بودند.

نتیجه‌گیری

این مطالعه به عنوان اولین پژوهش در ایران به منظور مطالعه تاثیر دو متغیر سن و نمره گلیسون بر روی تغییر وضعیت در بیماران سالمند دارای سرطان پروستات که عمل جراحی انجام داده‌اند و بالاتر از ۶۰ سال هستند، می‌باشد. طبق نتایج به دست آمده، مشخص شد که نمره گلیسون در انتقال بین وضعیتهای در نظر گرفته شده تاثیری نداشته و سن فقط در انتقال از جراحی به هورمون درمانی معنی‌دار شد. بنابراین در بیماران سالمندی که عمل جراحی انجام داده‌اند، با افزایش سن، خطر متاستاز بیشتر می‌شود. اگر چه مطالعه تاثیر این دو متغیر برای پزشکان برای تشخیص به موقع بسیار سودمند می‌باشد اما به دلیل ثبت به موقع بقیه عوامل تاثیر گذار، مطالعه بقیه متغیرها امری 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 و نتایج سودمندی به همراه داشته باشد که این کار نیازمند همکاری بیمار و برنامه‌ریزی دقیق توسط عواملی که ثبت داده‌ها بر عهده آنها است، می‌باشد. همچنین پیشنهاد می‌شود که با استفاده از این مدل، تاثیر عوامل تاثیر گذار در بیماران سالمند دارای سرطان خون نیز مورد بررسی و پژوهش قرار بگیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد آمار زیستی خانم مریم طالبی مقدم می‌باشد. نگارندگان بدین وسیله مراتب قدردانی و تشکر خود را از مرکز تحقیقات سرطانهای دستگاه ادراری تناسلی بیمارستان امام خمینی و کلیه بیماران که با وجود سالمند بودن همکاری کردند، اعلام می‌دارند.

منابع

۱. 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. *Salmand: Iranian Journal of Ageing*. 2018;13(3):300-11. eng.

- ۲.Rasel M, Ardalan A. The Future of Ageing and Its Health Care Costs: A Warning for Health System. *Salmand: Iranian Journal of Ageing*. 2007;2(2):300-5. eng.
- ۳.Hughes R, Kleinpell M, Fletcher k. Patient safety and quality an evidence-based Hand Book for Nurses . Kleinpell M, Fletcher k, Jennings BM reducing functional decline in hospitalized elderly 9thed New York: AHRQ. 2009:251-65.
- ۴.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 Geriatr*. 2006;6(1):10.
- ۵.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. *Am J Epidemiol*. 2011;174(7):860-70.
- ۶.Sadjadi A, Nooraie M, Ghorbani A, Alimohammadian M, Zahedi M-J, Darvish-Moghadam S, et al. The incidence of prostate cancer in Iran: results of a population-based cancer registry. *Arch Iran Med*. 2007;10(4):481-5.
- ۷.Pourmand G, Allameh F, Mohammad K, Dehghani S, Pourmand B, Mehraei A, et al. Prostate cancer predicting factors: a preliminary report from Tehran. *Urology journal*. 2012;9(4):667-72.
- ۸.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.
- ۹.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 Pac J Cancer Prev*. 2016;17(2):839-43.
- ۱۰.Jewett MA, Fleshner N, Klotz LH, Nam RK, Trachtenberg J. Radical prostatectomy as treatment for prostate cancer. *Can Med Assoc J*. 2003;168(1):44-5.
- ۱۱.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. *J Clin Oncol*. 2000;18(23):3904.۱۱-
- ۱۲.Damber J-E, Aus G. Prostate cancer. *The Lancet*. 2008;371(9625):1710-21.
- ۱۳.Kehinde EO, Mojiminiyi OA, Sheikh M, Al-Awadi KA, Daar AS, Al-Hunayan 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.
- ۱۴.Yu M, Law NJ, Taylor JM, Sandler HM. Joint longitudinal-survival-cure models and their application to prostate cancer. *Statistica Sinica*. 2004:835-62.
- ۱۵.Jackson CH. Multi-state models for panel data: the msm package for R. *Journal of Statistical Software*. 2011;38(8):1-29.
- ۱۶.Meira-Machado L, de Uña-Álvarez J, Cadarso-Suárez C, Andersen PK. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. *Stat Methods Med Res*. 2009;18(2):195-222.

- ١٧.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 Epidemiol.* 2018;55:39-44.
- ١٨.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. *Stat Med.* 2016;35(22):3933-48.
- ١٩.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-e.