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 Moghaddam, Enayatollah Bakhshi, Erfan Amini, Mohammad Reza Nowroozi, *Mohsen Vahedi

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.

ABSTRACT

Objective: 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.

Result: 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

1. Introduction

The 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
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.
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
مقدمه
سالمندی یکی از علل مرگ و میر 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
در بخش ارولوژی مجتمع بیمارستان امام خمینی (ره) مراجعه و به شماره‌های ثبت محکم 1397 تا 1383 درمانی 125 نفر از بیماران سالمند دچار سرطان پروستات که از سال 1395 تحت جراحی رادیکال پروستاتکتومی قرار گرفته و بعد از عمل جراحی در وضعیت های مختلف (پرتودرمانی، هورمون درمانی و مرگ) قرار می‌گیرند، است. عوامل سن زمان پذیرش و نمره گلیسون بر انتقال بین وضعیت‌ها با استفاده از مدل چندوضعیتی، ر. 5.0 با نرم‌افزار SPSS 18.0 به‌کار گرفته می‌شود.

نتیجه‌گیری
طبق نتایج به دست‌آمده، مشخص شد که سن، نمره گلیسون، سن و سن زمان پذیرش به عنوان متغیرهای مستقل معنادار با تغییر وضعیت در بیماران سالمند پروستاتیک مرتبط هستند و افزایش سن، سن زمان پذیرش و نمره گلیسون با احتمال بالا رفتگی وضعیت‌ها را تجربه می‌کنند. از نتایج بدین هکه نمره گلیسون در انتقال بین وضعیت‌های مختلف تأثیرگذار نشد، ولی متغیر سن در انتقال وضعیت جراحی به وضعیت هورمون درمانی تأثیرگذار است.

کلیدواژه‌ها:
سالمندی، سرطان پروستات، مدل چندوضعیتی
در این مطالعه، پژوهشگران بررسی تأثیر دو متغیر سن و نمره گلیسون بر تغییر وضعیت بیماران سالمند دارای سرطان پروستات کردند. هدف از انجام این مطالعه بررسی تأثیر دو متغیر سن و نمره گلیسون بر تغییر وضعیت بیماران سالمند دارای سرطان پروستات بود. پژوهشگران با استفاده از مدل چند وضعیتی گلیسون بر تغییر وضعیت بیماران سالمند دارای سرطان پروستات بررسی کردند. در این مطالعه، پژوهشگران ۱۲۵ بیمار سالمند دارای سرطان پروستات را انتخاب کردند. پژوهشگران به منظور بررسی تأثیر دو متغیر سن و نمره گلیسون بر تغییر وضعیت بیماران سالمند دارای سرطان پروستات، استفاده از مدل چند وضعیتی گلیسون کردند. در این مطالعه، پژوهشگران ۱۲۵ بیمار سالمند دارای سرطان پروستات را انتخاب کردند. پژوهشگران به منظور بررسی تأثیر دو متغیر سن و نمره گلیسون بر تغییر وضعیت بیماران سالمند دارای سرطان پروستات، استفاده از مدل چند وضعیتی گلیسون کردند.
آزمایشات در زمان‌های مختلف، مقدار آنتی‌ژن PSA و نظر پزشک مربوط به مقدار این آنتی‌ژن، آنالیز شد. نتایج نشان داد که در جمع‌آوری شده شامل ثبت مقدار PSA و زمان ثبت آن بیشتر از قبل و بعد از عمل جراحی و در زمان انتقال بین وضعیت‌های مقدار تمره گلیسون، سن و سابقه مصرف مواد در افراد تحت درمان بود. در این مطالعه، افراد به دو گروه کمتر و بیشتر از هفت سال تقسیم شده بودند. انتقال بین وضعیت‌ها در نمودار زیر (تصویر شماره 1) نشان داده شده است.

افراد پس از عمل جراحی، درمان یکی از وضعیت‌های مختلف را دارند که در فرآیند انتقال بین وضعیت‌ها در هر نقطه زمانی در مدت پیگیری رخ می‌دهد و با در نظر گرفتن این وضعیت‌ها، احتمال انتقال در هر نقطه زمانی را به‌دست می‌آید. این مدل بر اساس احتمالات و شدت‌های انتقال می‌باشد. به‌طور کلی، در جدول‌های نتایج، فراوانی تعداد انتقال‌ها و برآورد احتمال انتقال بین وضعیت‌ها با در نظر گرفتن دو عامل سن و نمره گلیسون آمده است. داده‌ها جمع‌آوری شده با پکیج R نرم‌افزار msa.

### جدول‌های نتایج

| وضعیت | جراحی | هورمون درمانی | رادیوتراپی | مرگ |
|--------|--------|----------------|----------------|--------|
| مرگ    | 1      | 0             | 0             | 0     |
| جراحی  | 0      | 1             | 0             | 0     |
| هورمون درمانی | 0 | 0             | 0             | 0     |
| رادیوتراپی | 0 | 0             | 0             | 0     |

1. Hazard
است بآزمون افرادی با نمره گلیسون کمتر یا مساوی هفت، نسبت به افرادی که نمره آنها بالاتر از آن است و جدول شماره ۲ نتایج آزمون افرادی با نمره گلیسون مستند هفته نسبت به افرادی که نمره آنها بالاتر از هفت است، با توجه به معنی‌داری بخش‌المننه، نمره گلیسون به شرط هفت نمونه مبتنی بر کاهش سطح اハードی، کمتر از آن انتظار است و نسبت به افرادی با نمره گلیسون به شرط هفت نمونه کاهش می‌یابد. در مورد مقدار حد پایین نسبت به افرادی با نمره گلیسون بالاتر از هفت است و نسبت به افرادی با نمره گلیسون به شرط هفت نمونه کاهش می‌یابد.

جلوه به این نشان می‌دهد که در بقیه وضعیت‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشده است. با توجه به این نتایج، باید تا به‌صورت متقابل در بقیه وضعیت‌ها به‌صورت متقابل و در صورت عدم انتقال، به‌صورت متقابل و در صورت عدم انتقال، نسبت به افرادی با نمره گلیسون بالاتر از هفت است و نسبت به افرادی با نمره گلیسون به شرط هفت نمونه کاهش می‌یابد.

جدول ۳: توزیع نسبت مخاطره با فاصله اطمینان ۹۵ درصد و با در نظر گرفتن سن و نشر داروهای مصرفی در سه وضعیت سرطان پروستات

| سن | نشر داروهای مصرفی | نمره گلیسون | حد بالا | حد پایین | نسبت مخاطره | نسبت مخاطره | نسبت مخاطره | نسبت مخاطره | نسبت مخاطره | نسبت مخاطره |
|----|----------------|---------------|---------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| ۴۰ | هر دو | بالا | ۶۸ | ۹۴ | ۷۱ | ۶۹ | ۷۱ | ۶۹ | ۷۱ | ۶۹ |
| ۵۰ | هر دو | بالا | ۶۸ | ۹۴ | ۷۱ | ۶۹ | ۷۱ | ۶۹ | ۷۱ | ۶۹ |
| ۶۰ | هر دو | بالا | ۶۸ | ۹۴ | ۷۱ | ۶۹ | ۷۱ | ۶۹ | ۷۱ | ۶۹ |

به‌طور کل، نمره گلیسون در تغییر وضعیت بیماران تأثیر ندارد. در مورد متغیر سن ندارست و اختلاف معنی‌داری مشاهده نشده است. با توجه به این نتایج، باید تا به‌صورت متقابل و در صورت عدم انتقال، نسبت به افرادی با نمره گلیسون بالاتر از هفت است و نسبت به افرادی با نمره گلیسون به شرط هفت نمونه کاهش می‌یابد.
نتیجه‌گیری‌های تحقیقاتی

این مطالعه به عنوان اولین پژوهشی 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، مرگ ومیر برای افرادی که با پرتودرمان درمان شده‌اند بیشتر از افرادی بود که جراحی شده‌بودند.

از زبان تقریر

اگرچه مطالعه تأثیر این دو متغیر بر یک گروه سالم برای تشخیص به موقع ممکن می‌باشد. اما به دلیل هزینه فیزیکی و مالی و همچنین به دلیل عدم مراجعه به بیمارستان بعد از عمل، امکان پذیری تحقیقاتی در این زمینه ندارد. در حال حاضر، بهترین روش برای مطالعه تأثیر دو متغیر سن و نمره گلیسون روی تغییر وضعیت در بیماران سالمند به این روش است که به همراه هر دو متغیر در مطالعات آینده بهتر ارائه شود.

ملاحظات اخلاقی

بر اساس اصول اخلاق، این مقاله مورد تایید کمیته‌اش اخلاق و به منظور طرح اخلاقی آن در تاریخ‌های مشخص انجام شده‌است.
References

[1] Sahaf R, Khankeh HR, Abolfathi Montaz 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.15.3.300]

[2] Rasel M, Andalan A. The future of ageing and its health care costs: A warning for health system (Persian). Salmand: Iranian Journal of Ageing. 2007; 2(2):500-5. 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=990‐8677‐12:2005.05620.x]

[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, Bicker 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, Nooraei M, Gherni 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, Mehrsai AK, et al. Prostate cancer predicting factors: A preliminary report from Tehran. Urology Journal. 2012; 9(4):667-72. [PMID]

[8] Hassanipour S, Fatahlipour 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.prii.2017.11.003] [PMID] [PMCID]

[9] Pakzad R, Rafieianmesh 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/AJPACR.2016.17.2.839] [PMID]

[10] Jewett MAS, Fleschner 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):1710-1. [DOI:10.1016/S0140-6736(08)6729-1]

[13] Kehinde EO, Mojiminiyi OA, Sheikh M, ALAwadi KA, Daar AS, Al-Hurnayn 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-Alvarez 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, Courgeau 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, Singhul 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