

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LÊ THỊ KHÁNH TÂM

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ NỘI TIẾT
UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT
GIAI ĐOẠN IV**

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 62720149

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Nguyễn Tuyết Mai

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ tại Hội đồng đánh giá Luận án cấp trường, tổ chức tại Trường Đại Học Y Hà Nội.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2020

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội
- Thư viện Quốc gia

**NHỮNG CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ**

1. Lê Thị Khánh Tâm, Nguyễn Tuyết Mai (2018). Đặc điểm di căn xương ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn xương. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, số 5, 71-74.
2. Lê Thị Khánh Tâm, Nguyễn Tuyết Mai (2019). Đặc điểm bệnh nhân và đáp ứng PSA sau 3 tháng điều trị ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn di căn. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, số 1, 243-247.
3. Lê Thị Khánh Tâm (2019). Đặc điểm di căn ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV. *Tạp chí Y học thực hành*, số 10(1113), 68 - 71.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt (UT TTL) là một trong các ung thư phổ biến nhất ở nam giới, cả trên thế giới lẫn Việt nam. Theo GLOBOCAN 2018, số trường hợp mắc mới ung UT TTL tại Việt Nam năm 2018 là 3.959, với tỷ suất 8,4/100.000, và số trường hợp tử vong là 1.873, với tỷ suất 3,4/100.000. UT TTL là bệnh diễn biến chậm trong nhiều năm, và khi có biểu hiện triệu chứng lâm sàng, bệnh đã ở giai đoạn muộn. Nếu như ở Mỹ, nơi có tỉ lệ UT TTL cao và bệnh nhân được chẩn đoán sớm do việc sàng lọc PSA và sinh thiết tuyến tiền liệt thực hiện tốt thì tỉ lệ UT TTL giai đoạn IV là 6,4%. Tỷ lệ này tại Pháp là 30%, còn tại Việt Nam là trên 50%.

Điều trị UT TTL bằng nhiều phương pháp khác nhau, gồm phẫu thuật, xạ trị, nội tiết và hoá trị, miễn dịch tùy thuộc vào giai đoạn bệnh, yếu tố nguy cơ và tiên lượng sống thêm của bệnh nhân. Nếu bệnh nhân ở giai đoạn sớm, yếu tố nguy cơ thấp, tiên lượng sống thêm ngắn, bệnh nhân được theo dõi sát và trì hoãn điều trị tới khi có triệu chứng. Khi bệnh nhân ở giai đoạn IV (di căn hạch và di căn xa), điều trị nội tiết là điều trị đầu tay. Tuy nhiên, kết quả của các nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy, sau khoảng 18 đến 22 tháng, bệnh tiến triển và kháng với điều trị nội tiết, khi đó bệnh nhân sẽ được chẩn đoán là kháng tất tinh hoàn và phải thay đổi liệu pháp điều trị. Sự đáp ứng với điều trị nội tiết và sống thêm của bệnh nhân UT TTL giai đoạn IV rất khác nhau giữa các cá thể. Tìm hiểu các yếu tố tác động đến hiệu quả điều trị và sống thêm của người bệnh ngay cả khi bệnh nhân đã ở giai đoạn di căn là rất cần thiết. Tuy nhiên tại Việt Nam, mặc dù điều trị nội tiết UT TTL giai đoạn IV đã có từ vài thập kỷ nhưng chưa có nghiên cứu nào tiến hành đánh giá hiệu quả của liệu pháp này trên bệnh nhân Việt Nam và đưa ra các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị cũng như sống

thêm của người bệnh. Xuất phát từ câu hỏi nghiên cứu và lợi ích của vấn đề nghiên cứu, chúng tôi thực hiện đề tài: «**Đánh giá kết quả điều trị nội tiết Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV**» nhằm mục tiêu.

- 1. Đánh giá kết quả điều trị nội tiết ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV.**
- 2. Đánh giá một số yếu tố liên quan đến điều trị nội tiết ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV.**

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Kết quả nghiên cứu đã đưa ra tỉ lệ sống thêm tại các thời điểm 12, 15, 24 tháng khi bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV (giai đoạn đã di căn xa) điều trị nội tiết ức chế Androgen lần lượt là 92,8%; 84,1%; 81,2%.

Các đặc điểm đáp ứng với điều trị nội tiết ức chế Androgen trên bệnh nhân Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV là: mức độ giảm các triệu chứng lâm sàng, đáp ứng PSA (bao gồm mức độ giảm PSA, mức PSA nadir, thời gian đạt mức PSA nadir), đáp ứng testosterone.

Nghiên cứu cũng đã đưa ra được một số yếu tố liên quan tới kết quả điều trị như liên quan giữa mức độ giảm PSA với các đặc điểm lâm sàng (tuổi, điểm Gleason, tình trạng phẫu thuật một phần tuyến tiền liệt) và một số yếu tố liên quan tới sống thêm như: tuổi, PSA nadir < 0,2 ng/ml, thời gian đạt PSA nadir, mức testosterone đạt được khi điều trị ADT, mức bạch cầu trung tính

Nghiên cứu cũng thấy rằng việc phối hợp thêm thuốc kháng androgen (Casodex) cùng với cắt tinh hoàn (nội khoa hay ngoại khoa) không làm tăng hiệu quả điều trị có ý nghĩa thống kê

Qua kết quả nghiên cứu, ứng dụng cho việc cân nhắc phác đồ có phối hợp thuốc kháng androgen và tiên lượng cho thời điểm bệnh tiến triển, phải thay đổi phác đồ trong quá trình điều trị nội tiết ức chế Androgen cho bệnh nhân Ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 106 trang. Đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 41 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 10 trang, kết quả nghiên cứu 23 trang, bàn luận 27 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang.

Trong luận án có 14 bảng, 17 biểu đồ, 7 hình, và 3 ảnh minh họa

Luận án sử dụng 100 tài liệu tham khảo gồm 5 tài liệu tiếng Việt, còn lại là tài liệu tiếng Anh, trong đó có 29 tài liệu mới trong vòng 5 năm trở lại đây.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đặc điểm lâm sàng UT TTL

Triệu chứng lâm sàng của UT TTL âm thầm, hoàn toàn không có biểu hiện, khi triệu chứng xuất hiện, khi đó bệnh đã ở giai đoạn muộn.

1.1.1. Bệnh khu trú tại vùng

Hội chứng kích thích đường tiết niệu hoặc hội chứng tắc nghẽn đường tiết niệu. Đôi khi bí đái, xuất tinh ra máu.

Thăm trực tràng bằng tay là động tác khám đơn giản, áp dụng thường quy và giúp đánh giá tuyến tiền liệt về mật độ, phát hiện khối u tuyến tiền liệt, kích thước, mức độ xâm lấn xung quanh và xâm lấn trực tràng.

1.1.2. Bệnh ở giai đoạn muộn:

Biểu hiện lâm sàng của UT TTL thường biểu hiện cơ quan di căn. Các hội chứng về thần kinh do u di căn đốt sống gây chèn ép tuỷ sống: yếu, tê hoặc liệt hai chi dưới, rối loạn cơ tròn... Muộn hơn nữa có thể gặp di căn não, phổi, gan, dạ dày, tuyến thượng thận.

1.2. Đặc điểm cận lâm sàng UT TTL

1.2.1. PSA

1.2.1.1. Vai trò của PSA đối với chẩn đoán UT TTL

Từ những năm 1980 PSA huyết thanh có thể được sử dụng để chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt. PSA huyết thanh nhạy hơn so với

DRE nhưng kém đặc hiệu hơn Khoảng 25% bệnh nhân bị ung thư tuyến tiền liệt khi PSA trong khoảng 4 - 10 ng/ml và con số này tăng lên 42 - 64% nếu PSA > 10 ng/ml. Khi PSA thấp, Tốc độ tăng PSA (là sự thay đổi nồng độ PSA trong máu theo thời gian) được dùng để phân biệt tổn thương lành tính với Ung thư. Theo Carter và cộng sự (1992) dùng ngưỡng vận tốc PSA tăng 0,75ng/ml/năm để phân biệt u phì đại lành tính tuyến tiền liệt với UT TTL với độ đặc hiệu 90 - 100%.

Tuổi càng cao, bệnh ở giai đoạn càng muộn và nồng độ PSA trong máu càng tăng, tỉ lệ tiến triển sinh học càng tăng. Bệnh nhân UT TTL có nồng độ PSA càng cao tiên lượng càng xấu.

1.2.1.2. Vai trò của PSA trong đánh giá đáp ứng điều trị UT TTL

Sau cắt TTL toàn bộ triệt căn: nồng độ PSA thường bằng 0 sau phẫu thuật 3 tuần (hoặc < 0,05ng/ml với phương pháp siêu nhạy). Khi nồng độ PSA tăng cao trở lại, báo hiệu sự tiến triển trở lại của bệnh.

Sau điều trị hormone: nồng độ PSA sau 3 tháng có giá trị tiên lượng thời gian sống thêm > 42 tháng.

PSA nadir: được định nghĩa là giá trị PSA thấp nhất, gần như triệt tiêu sau khi kết thúc một liệu pháp điều trị (ví dụ tia xạ triệt căn/ phẫu thuật triệt căn).

Thời gian xuất hiện PSA nadir (TNT: time to nadir): được định nghĩa là khoảng thời gian từ khi bắt đầu điều trị (ADT) đến khi PSA đạt mức thấp nhất được ghi nhận lần đầu tiên.

1.2.2. Vai trò của testosterone trong UT TTL

Ở người, testosterone đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của các mô sinh sản của nam giới. Tế bào ung thư của TTL cần testosterone để tăng trưởng và phát triển. Cắt nguồn cung cấp testosterone làm các tế bào ung thư của TTL chết hoặc phát triển chậm hơn.

Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy mức testosterone ở thời điểm chẩn đoán bệnh UT TTL cũng như mức giảm testosterone sau

khi điều trị ở giai đoạn sớm có liên quan tới sự phát triển trở lại UT TTL sau khi đã điều trị triệt căn, tình trạng kháng cắt tinh hoàn hoặc sống thêm ở bệnh nhân UT TTL giai đoạn di căn sau một thời gian điều trị liệu pháp ADT

1.2.3. Vai trò của Bạch cầu trung tính

Bạch cầu trung tính là loại bạch cầu chiếm ưu thế nhất (50% - 70%) lưu hành trong hệ thống tuần hoàn của con người. Qua một phân tích tổng hợp trên cơ sở các bằng chứng khoa học trên cũng cho kết quả là sự gia tăng số lượng BCTT và tỷ lệ bạch cầu trung tính trên bạch cầu lym pho trước điều trị cao làm giảm thời gian sống thêm của bệnh nhân UT TTL.

1.2.4. Mô bệnh học UT TTL.

Phân độ mô học trong ung thư biểu mô TTL được tính theo thang điểm Gleason, được tính bằng cách cộng các độ biệt hóa của 2 mẫu bệnh phẩm đại diện nhất. (do đó Gleason từ 2 đến 10 điểm).

+ Độ 1: Ung thư biểu mô rất biệt hoá, khối u nhóm lại thành từng khối tròn, giới hạn rất rõ.

+ Độ 2: Ung thư biểu mô tương đối biệt hoá, khối u giới hạn kém rõ hơn.

+ Độ 3: Ung thư biểu mô biệt hoá trung bình.

+ Độ 4: Ung thư biểu mô kém biệt hóa, khối u được tạo nên từ những khối giới hạn kém, ít biệt hóa.

+ Độ 5: Ung thư biểu mô không biệt hóa, sự tạo thành tuyến là tối thiểu.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nghiên cứu đã được tiến hành trên 75 bệnh nhân UT TTL giai đoạn IV (di căn hạch và/hoặc di căn xa), được điều trị tại Bệnh viện

Hữu Nghị và Bệnh viện K, thu thập số liệu trong thời gian từ tháng 8 năm 2015 đến tháng 8 năm 2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định UT TTL bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến tiền liệt.
- Có đầy đủ các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng
- Chỉ số toàn trạng 0, 1, 2
- Chưa được điều trị ADT trước đó
- Có chỉ định điều trị ADT ít nhất 6 tháng
- Được điều trị và theo dõi đến khi bệnh nhân tử vong hoặc hết thời hạn nghiên cứu.
- Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu .

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Giải phẫu bệnh không phải là ung thư biểu mô tuyến tiền liệt.
- Có bệnh mạn tính trầm trọng đe dọa tính mạng trong thời gian tiến hành nghiên cứu.
- Di căn não
- Có ung thư thứ hai.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

- Phương pháp nghiên cứu: *can thiệp không có nhóm chứng*.

2.2.2. Cỡ mẫu

Số lượng đối tượng nghiên cứu được ước tính tối thiểu là 70 bệnh nhân

2.2.3. Các bước tiến hành

Lập bảng thu thập số liệu. Tiến hành chọn bệnh nhân.Đánh giá trước điều trị. Điều trị và theo dõi trong 24 tháng, tại các thời điểm 1,3,6,12,18, 24 tháng

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đáp ứng điều trị

3.1.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

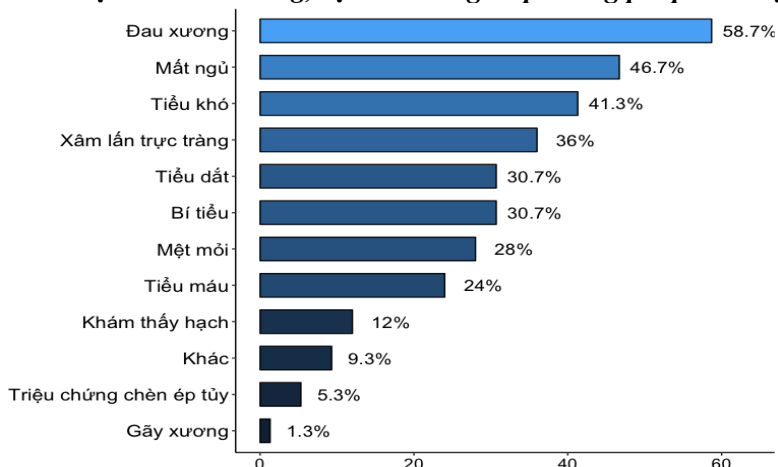
Từ tháng 8 năm 2015 đến tháng 8 năm 2018, 75 bệnh nhân UT TTL giai đoạn IV đã được tuyển chọn tham gia nghiên cứu, với tuổi trung bình là $71,8 \pm 7,7$ năm.

Bảng 3.1: Đặc điểm mẫu nghiên cứu

	N (75)	(%)
Tuổi, năm (Mean, SD)	$71,8 \pm 7,7$	
Nhóm tuổi		
≤ 49	1	1,3
50-64	10	13,3
65-79	56	74,7
≥ 80	8	10,7
Phẫu thuật một phần tuyến tiền liệt		
Đã phẫu thuật	22	29,3
Chưa phẫu thuật	53	70,7

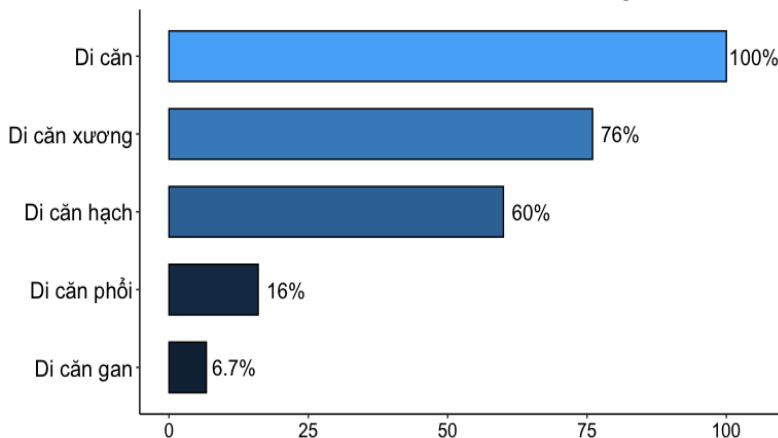
Nhận xét: Nhóm tuổi 65 đến 79 chiếm tỷ lệ cao nhất: 74,7 %, và chỉ có 1 bệnh nhân dưới 50 tuổi. Có 22/75 bệnh nhân được phẫu thuật 1 phần tuyến tiền liệt

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phương pháp điều trị



Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ biểu hiện một số đặc điểm lâm sàng chính

Nhận xét: Các triệu chứng lâm sàng thường gặp là đau xương 58,7%, mất ngủ 46,7%, các triệu chứng đường tiêu hóa ở 40% bệnh nhân. Số bệnh nhân có hạch trên thăm khám lâm sàng là 12%.



Biểu đồ 3.2: Đặc điểm di căn

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi xương là vị trí di căn thường gặp nhất chiếm 76% bệnh nhân, di căn hạch 60%, di căn phổi và gan ít gặp hơn (16% và 6,7%).

Bảng 3.2: Đặc điểm sinh hoá, huyết học trước điều trị

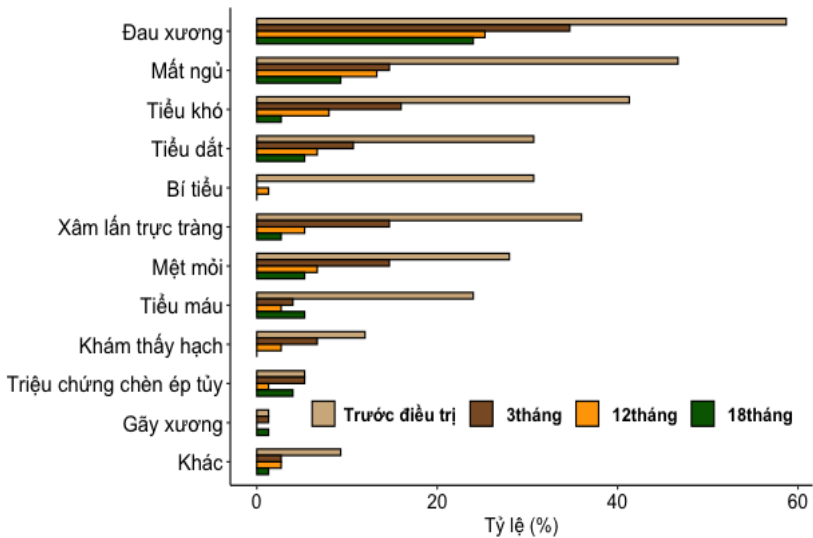
	Tổng	Phẫu thuật một phần TTL		P
		Chưa PT Trung bình (SD)	Đã PT Trung bình (SD)	
PSA (ng/mL)	219 (359)	211 (355)	240 (377)	0,759
fPSA (ng/mL)	61,1 (106)	53,3 (99,3)	79,8 (121)	0,372
Testosterone (ng/ml)	1,75 (4,33)	1,55 (4,20)	2.23 (4,69)	0,559
Bạch cầu TT (G/l)	7,14 (3,91)	7,45 (4.,06)	6.41 (3,49)	0,273

Nhận xét: Bệnh nhân UT TTL trong nghiên cứu có nồng độ PSA cao. PSA trung bình là 219,2 ng/ml. PSA ở nhóm đã phẫu thuật 1 phần tuyến tiền liệt cao hơn hẳn ở nhóm chưa phẫu thuật (240 ng/ml so với 211 ng/ml).

- Mức Testosterone trung bình là 1,75 ng/dl.
- BCTT trong nghiên cứu này là 7,14 G/l. Bệnh nhân chưa phẫu thuật một phần tuyến tiền liệt có BCTT trung bình là 7,45 G/l, nhóm đã phẫu thuật có BCTT thấp hơn (6,41 G/l, p = 0,273).

3.2. Đáp ứng với điều trị

3.2.1. Đáp ứng lâm sàng



Biểu đồ 3.3: Diễn biến lâm sàng sau điều trị 3, 12 và 18 tháng

Nhận xét: Sau 3 tháng điều trị, các triệu chứng cũng giảm rõ rệt so với trước điều trị. Sau 12 tháng, triệu chứng giảm ít hơn so với thời điểm 3 tháng. Sau 18 tháng điều trị các triệu chứng có xu hướng không giảm

3.2.2. Đáp ứng PSA và các yếu tố liên quan

3.2.2.1. Đáp ứng PSA

Bảng 3.3: Diễn biến của trung bình nồng độ PSA và fPSA sau điều trị

PSA	Trước điều trị	1 tháng	3 tháng	6 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng
fpsa	61.1 ± 106.1	34.9 ± 85.8	30.8 ± 93	14 ± 46.5	15.5 ± 47.8	25 ± 72.2	9.2 ± 19.6
psa	219.2 ± 359.4	116.1 ± 354.3	58.1 ± 186.3	22.8 ± 57.1	68.5 ± 136.6	133.1 ± 369.8	74.2 ± 175.2

Nhận xét: Nồng độ PSA trung bình của nhóm BN nghiên cứu rất cao (219.9 ng/ml), và đạt thấp nhất tại thời điểm 6 tháng điều trị ADT (22.8ng/ml)

3.2.2.2. Liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng PSA và một số đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.4: Thời điểm xuất hiện PSA nadir

Thời gian điều trị (tháng)	Tỷ lệ bệnh nhân đạt PSA nadir, n (%)
Sau 1 tháng	8 (10,7)
Sau 3 tháng	12 (16,0)
Sau 6 tháng	20 (26,7)
Sau 12 tháng	15 (20,0)
Sau 15 tháng	11 (14,7)
Sau 18 tháng	15 (20,0)

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, 53,4% bệnh nhân đạt PSA thấp nhất dưới 6 tháng, 20% bệnh nhân đạt dưới 12 tháng, sau đó có xu hướng tăng trở lại. Tại thời điểm điều trị được 3 tháng mức giảm PSA cao hơn ở nhóm cắt tinh hoàn ngoại khoa 85,70% so với 79,40%, tại thời điểm sau 6 tháng và 12 tháng.

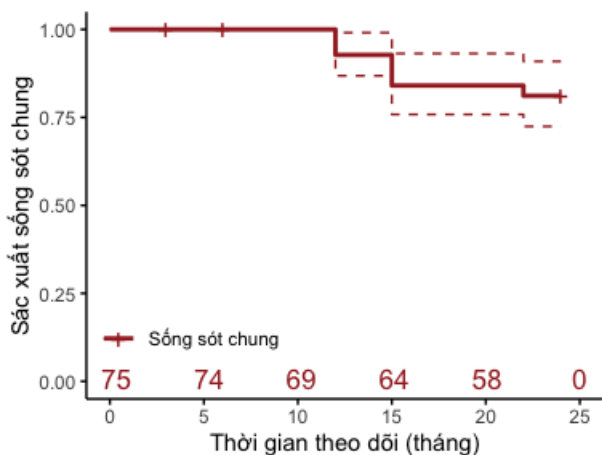
Bảng 3.5: Tỷ lệ đáp ứng PSA và đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng		Tỷ lệ đáp ứng PSA							
		Sau 1 tháng		Sau 3 tháng		Sau 6 tháng		Sau 12 tháng	
		(%)	P	(%)	P	(%)	P	(%)	P
Phẫu thuật 1 phần TTL	Chưa PT	68,1%	0,708	78,7%	0,952	80,9%	1	74,5%	0,726
	Đã PT	75,0%		82,1%		82,1%		67,9%	
Nhóm tuổi	≤64	70,0%		80,0%		100,0%		80,0%	
	65-79	73,2%	0,426	80,4%	0,912	76,8%	0,356	69,6%	0,933
	≥80	62,5%		75,0%		87,5%		75,0%	
Phân độ Gleason	≤8	72,3%	0,881	74,5%	0,210	83,0%	0,867	72,3%	1,00
	>8	67,9%		89,3%		78,6%		71,4%	
Bạch cầu trung tính	Giảm	61,5%	0,318	80,0%	1	70,4%	0,129	68,0%	0,785
	Không giảm	75,5%		80,0%		87,5%		74,0%	
PP Điều trị	Cắt tinh hoàn	65,2%	1	79,5%	1	83,7%	1	74,5%	1
	Cắt tinh hoàn + Casodex		1,41		1,03		0,87		0,85
		79,3%	(0,82;	80,6%	(0,62;	78,1%	(0,52;	67,9%	(0,49;
		2,43)		1,72)		1,45)		1,49)	

Nhận xét: PSA có xu hướng giảm nhiều hơn và sớm hơn ở nhóm bệnh nhân < 80 tuổi, đặc biệt là dưới 65 tuổi. Xu hướng này cũng gặp ở bệnh nhân có Gleason > 8. Tuy nhiên, sự khác biệt về tỷ lệ giảm PSA giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê. PSA dường như giảm nhiều hơn ở nhóm cắt tinh hoàn phối hợp với Casodex, nhưng sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê.

3.2.3. Một số yếu tố liên quan tới điều trị

3.2.3.1. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ



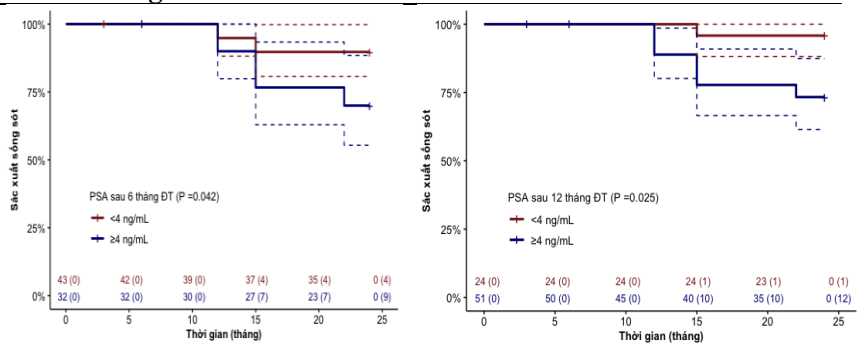
Bảng 3.6: Tỷ lệ sống thêm

Thời gian (tháng)	Tiếp tục tham gia NC (n)	Bỏ điều trị (n)	Tử vong (n)	Tỷ lệ sống sót (%)	95%CI
6	75	5	0	100,0	-
12	69	0	5	92,8	(86,8, 99,1)
15	64	0	6	84,1	(75,8, 93,2)
22	58	0	2	81,2	(72,4, 90,9)
24	56	56	0	81,2	(72,4, 90,9)

Nhận xét: Tỷ lệ sống sót ở thời điểm 12 tháng và 24 tháng là 92,8% (95%CI: 86,8, 99,1) và 81,2% (95%CI: 72,4, 90,9)

3.2.3.2. Một số yếu tố liên quan tới sống thêm

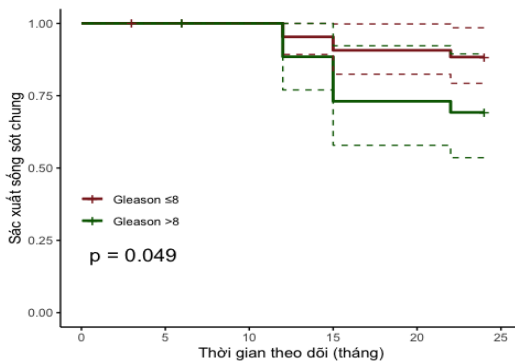
PSA và sống thêm



Biểu đồ 3.4: Liên quan giữa PSA sống thêm

Nhận xét: Bệnh nhân đạt mức PSA < 4ng/ml tại thời điểm 6 tháng hay 12 tháng đều có xác suất sống sót tại thời điểm 24 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có mức PSA ≥ 4ng/ml (89,7 [95%CI: 80,7-99,8] so với 70,0 [95%CI: 55,4-88,5], p = 0,042), (95,8 [95%CI: 88,2-100,0] so với 73,3 [95%CI: 61,5-87,5], p = 0,025).

Điểm Gleason với sống thêm

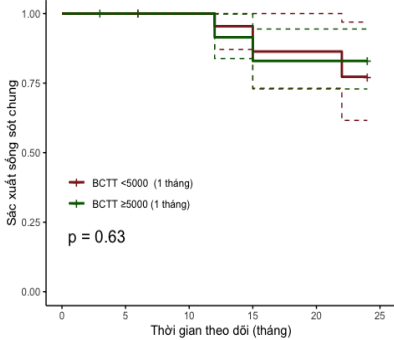


Biểu đồ 3.5: Gleason với sống thêm

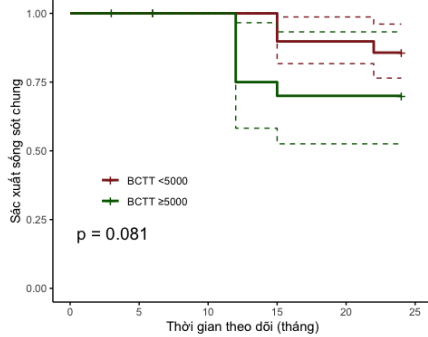
Nhận xét:

- Bệnh nhân có điểm Gleason từ 8 trở xuống có xác suất sống sót cao hơn nhóm bệnh nhân còn lại.

Bạch cầu trung tính với sống thêm



(Trước điều trị)



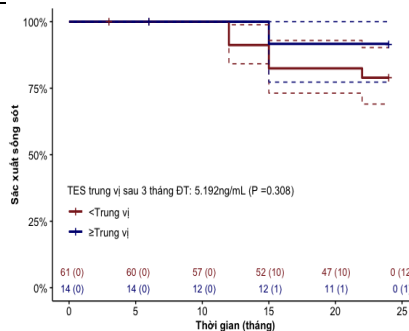
(Sau điều trị 1 tháng)

Biểu đồ 3.6: Số lượng bạch cầu trung tính và xác suất sống thêm

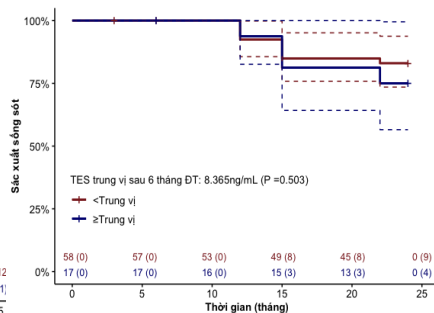
Nhận xét:

- Bệnh nhân có mức bạch cầu trung tính thấp (dưới 5G/l) có tiên lượng sống thêm tốt hơn nhóm có bạch cầu trung tính cao kể cả trước điều trị hay sau điều trị 1 tháng, Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$),

Testosteron với sống thêm



(3 tháng sau điều trị)



(6 tháng sau điều trị)

Biểu đồ 3.7: Nồng độ testosterone và xác suất sống thêm

Nhận xét:

- Xác suất sống thêm của bệnh nhân có nồng độ testosterone tại thời điểm 3 tháng $\geq 5,192$ ng/ml (giá trị trung vị) có xu hướng cao hơn xác suất sống thêm ở nhóm bệnh nhân có nồng độ testosterone thấp. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,308$).

- Ngược lại, xác suất sống thêm của bệnh nhân có nồng độ testosterone tại thời điểm 6 tháng $\geq 8,365$ ng/ml (giá trị trung vị) có xu hướng thấp hơn xác suất sống thêm ở nhóm bệnh nhân có nồng độ testosterone thấp. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,503$).

Các yếu tố liên quan tới sống thêm

Bảng 3.6. Kết quả phân tích hồi qui đa biến tỷ suất nguy cơ

Yếu tố tiên lượng	HR	95%CI	P
Tuổi (năm): ≤ 65 so với >65	0,12	(0,02; 0,99)	0,049
Điểm Gleason: ≤ 8 so với >8	0,25	(0,08; 0,82)	0,022
PSA thời điểm 6 tháng (ng/mL): ≥ 4 so với <4	4,15	(1,06; 16,25)	0,041
PSA nadir (ng/mL): $\leq 0,2$ so với $< 0,2$	0,56	(0,06; 5,54)	0,622
Thời gian đạt PSA nadir (tháng) ≤ 6 so với >6	6,63	(1,4; 31,45)	0,017
BCTT thời điểm 6 tháng (G/l): ≥ 5 so với <5	2,75	(0,89; 8,5)	0,079

Nhận xét: Tuổi dưới 65, điểm Gleason ≤ 8 là các yếu tố làm giảm nguy cơ tử vong do UT TTL. Cụ thể, nguy cơ tử vong ở bệnh ≤ 65 tuổi thấp hơn 88% so với nhóm trên 65 tuổi, với CI 95%: 0,02 – 0,99. $p = 0,049$.

- Nguy cơ tử vong ở nhóm có điểm Gleason từ 8 trở xuống thấp hơn 75% so với nhóm có điểm Gleason 9,10, CI 95% 0,08 – 0,82, $p = 0,022$

- Ngược lại, nguy cơ tử vong do UT TTL cao hơn ở bệnh nhân có thời gian PSA nadir dưới 6 tháng (cao gấp 6,63 lần so với nhóm có thời gian PSA nadir trên 6 tháng, $P = 0,017$), và bệnh nhân có PSA thời điểm 6 tháng ≥ 4 ng/mL (cao gấp 4,15 lần so với nhóm có PSA 6 tháng < 4 ng/mL, $P = 0,041$),

- Số lượng BCTT và giá trị PSA nadir có vẻ như không liên quan đến nguy cơ tử vong do UT TTL ($P > 0,05$).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đáp ứng điều trị

4.1.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Từ tháng 8 năm 2015 đến tháng 8 năm 2018, 75 bệnh nhân UT TTL giai đoạn IV đã được tuyển chọn tham gia nghiên cứu, với tuổi trung bình là $71,8 \pm 7,7$ năm (từ 54 đến 83 tuổi), nhóm tuổi 65 đến 79 chiếm tỷ lệ cao nhất là 76%. Kết quả này cũng tương đương với độ tuổi của bệnh nhân ung thư giai đoạn di căn được báo cáo trong nghiên cứu của Gandaglia, Abdollah trung bình là 75 tuổi (từ 67 đến 82 tuổi).

Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc UT TTL tăng dần theo tuổi ở nhóm bệnh nhân dưới 80 tuổi, lần lượt theo các nhóm tuổi là ≤ 49 (1,3%), 50-64 (13,3%), 65-79 (74,7%) (Bảng 3.1). Các nghiên cứu trong và ngoài nước đều cho thấy tỉ lệ UT TTL tăng dần theo độ tuổi như của tác giả Vũ Xuân Huy (2011) tỉ lệ UT TTL gặp ở các nhóm tuổi: 50 -59 tuổi (12%), 60 - 69 tuổi (32%), 70 -79 tuổi (54%).

Albertsen (1996), phân bố tỷ lệ các nhóm tuổi này lần lượt là 27%, 41% và 80%.

Gần 50% bệnh nhân mắc bệnh mạn tính kèm theo như tăng huyết áp (22,7%), đái tháo đường (12%) và viêm loét dạ dày (2,7%). kết quả này gần tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của Vũ Xuân Huy và cộng sự có tỷ lệ tăng huyết áp (THA) 28%.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phương pháp điều trị

Đặc điểm lâm sàng trước điều trị

Các triệu chứng lâm sàng thường gặp là đau xương 58,7%, mất ngủ 46,7%, các triệu chứng đường tiêu hóa gặp ở 40% bệnh nhân. Số bệnh nhân có hạch trên thăm khám lâm sàng là 12%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ di căn xương gặp nhiều nhất với tỉ lệ là 76%. Kết quả này cũng thống nhất với nghiên cứu của các tác giả khác như Mai Trọng Khoa, Huang, Hsu và cs.

Đặc điểm cận lâm sàng trước điều trị

PSA trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 219,2 ng/ml. Nồng độ của chỉ số này khá cao so với một số nghiên cứu khác như Vũ Xuân Huy (2011): 155,7 ng/ml, Philip (2007): 150ng/ml.

Nồng độ PSA có mối liên quan tỷ lệ thuận với nguy cơ chẩn đoán xác định UT TTL. Theo Nguyễn Đình Liên, Trần Giang, Hastak, Gammeldgard và Patric, khi PSA > 10ng/ml thì tỷ lệ UT từ 58–80%, $50 < \text{PSA} < 100\text{ng/ml}$ và PSA > 100 ng/ml thì tỷ lệ UT TTL lại càng tăng lên rõ rệt lần lượt là 66,7% và 93,8%. Nồng độ PSA cũng tăng tương ứng với kích thước khối u. Nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều ở giai đoạn muộn, do đó PSA cao cũng là điều dễ hiểu.

Mức Testosterone trung bình là 1,75 ng/dl. BCTT trong nghiên cứu này là 7,14 G/l. Kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả của các

tác giả Taussky D và Young Suk Kwon, điều khác biệt này là nghiên cứu của chúng tôi trên bệnh nhân UT TTL đã di căn còn các tác giả trên đều nghiên cứu quan sát trên bệnh nhân UT TTL giai đoạn sớm và hiện chưa có nhiều nghiên cứu về vai trò của BCTT trong UT TTL giai đoạn muộn.

4.1.3. Đáp ứng với điều trị

4.1.3.1. Đáp ứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng thường gặp là đau xương 58,7%, mất ngủ 46,7%, các triệu chứng đường tiêu hóa gặp ở 40% bệnh nhân, triệu chứng đau xương trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của Vũ Xuân Huy [106]. Bệnh nhân đến khám chủ yếu do dấu hiệu tắc nghẽn đường tiêu hóa chiếm tới 84%, đau xương chỉ chiếm tỷ lệ 28%. Sự khác biệt này có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân UT TTL giai đoạn đã di căn, đối tượng trong nghiên cứu của Vũ Xuân Huy bao gồm cả bệnh nhân giai đoạn tiền triển tại chỗ.

4.1.3.2. Đáp ứng PSA và các yếu tố liên quan

Đáp ứng PSA

Đáp ứng PSA có thể quan sát thấy ngay từ tháng đầu tiên (70,7% giảm PSA), và tỷ lệ này tăng lên 80% sau 3 tháng, và 81,3% sau 6 tháng, tương đồng với nghiên cứu của tác giả Oosterlinck và cộng sự nghiên cứu trên 546 bệnh nhân UT TTL giai đoạn chưa di căn xa và đã di căn xa, điều ADT, tỷ lệ bệnh nhân đạt PSA \leq 4 ng/ml tại thời điểm 3 tháng là 51%, tại 6 tháng là 66% và hiếm khi giảm thêm sau 6 tháng.

Liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng PSA và một số đặc điểm lâm sàng

53,4% bệnh nhân đạt PSA thấp nhất dưới 6 tháng, 20% bệnh nhân đạt dưới 12 tháng, sau đó có xu hướng tăng trở lại. Đáp ứng nhanh PSA có thể làm giảm triệu chứng nhanh chóng nhưng PSA

giảm nhanh và thời gian PSA đạt nadir ngắn lại là yếu tố tiên lượng sống thêm ngắn và tiến triển sinh học sớm đã được các tác giả Toni K, Choueiri, Sasaki báo cáo.

Ngay từ năm 2000, kết quả của 1 phân tích gộp 27 thử nghiệm lâm sàng trên 8275 bệnh nhân UT TTL thấy rằng khi điều trị kết hợp ADT với Flutamide hoặc Nilutamide, lợi ích về sống thêm không đáng kể so với ADT, trong khi độc tính tim mạch tăng và tăng chi phí điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm có điều trị phối hợp Casodex hay không tại các thời điểm nghiên cứu.

4.2. Một số yếu tố liên quan tới điều trị

4.2.1. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ

- Tỷ lệ sống sót ở thời điểm 12 tháng và 24 tháng là 92.8% (95%CI: 86.8, 99.1) và 81.2% (95%CI: 72.4, 90.9). Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của thử nghiệm đa trung tâm, đa quốc gia, trên một số lượng lớn bệnh nhân trên thế giới được công bố gần đây như thử nghiệm STEMPEDE. Tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng cho nhóm bệnh nhân di căn điều trị ADT đơn thuần cho UT TTL giai đoạn IV (nhánh C) giống như nghiên cứu của chúng tôi, cũng cho kết quả tương ứng là 91% và 84,5%.

4.2.2. Một số yếu tố liên quan tới sống thêm

4.2.2.1. PSA và sống thêm

Tỷ lệ sống thêm của bệnh nhân có PSA <4ng/ml tại thời điểm 6 tháng hay 12 tháng có xác suất sống sót tại thời điểm 24 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có PSA ≥4ng/ml (95,8% so với 73,3%, p = 0,025). Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu đa trung tâm trên 1,535 bệnh nhân UT TTL giai đoạn di căn của Hussain và cộng sự.

4.2.2.2. PSA nadir và sống thêm

Giá trị PSA nadir càng thấp, tiên lượng đối với tỷ lệ sống thêm của bệnh nhân UT TTL càng tốt. Tuy nhiên, ngưỡng PSA nadir không thống nhất giữa các nghiên cứu Theo Morote, PSA nadir $\leq 0,2$ ng/ mL có thể làm tăng khả năng sống thêm của bệnh nhân. nguy cơ nguy cơ kháng cắt tinh hoàn. Tuy nhiên theo nhiều nghiên cứu, TTN càng ngắn, tiên lượng sống thêm càng xấu

4.2.2.3. Điểm Gleason với sống thêm

Bệnh nhân có điểm Gleason cao ở giai đoạn di căn có tiên lượng xấu. Ở bệnh nhân Gleason ≤ 8 , tỷ lệ sống sót ở thời điểm 15 tháng và 22 tháng lần lượt là 93,8% và 87,5%, trong khi ở bệnh nhân có Gleason >8 , các tỷ lệ này là 81,1% và 79,2%.

4.2.2.4. Bạch cầu trung tính với sống thêm

Cho tới nay, chưa có ngưỡng BCTT tối ưu để tiên lượng cho việc đáp ứng điều trị với ADT hay tỉ lệ sống thêm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, BCTT sau điều trị ADT 1 tháng $< 5G/l$ có tỉ lệ sống thêm tại thời điểm 15 tháng cao hơn gần 15% so với nhóm còn lại (89,4% và 72,7%, $p = 0,152$).

4.2.2.5. Testosteron với sống thêm

Perachino và cộng sự nghiên cứu trên 129 bệnh nhân và cho kết quả những bệnh nhân có mức testosterone ≥ 40 ng /dl có tỉ lệ tử vong gấp 1,33 lần (95% CI 1,053–1,687) so với nhóm bệnh nhân đạt mức testosterone ≤ 40 ng/dl với $p < 0,05$. Testosterone huyết thanh < 30 ng/dL sau điều trị nội tiết 6 tháng giảm tỉ lệ tử vong có ý nghĩa tới 55% (HR= 0,45; 95% CI, 0,22-0,94; P = ,034).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, testosterone trung vị sau 3 tháng điều trị là 5,192 ng/ml, tại thời điểm 6 tháng là 8,365 mg/ml. Kết quả này cho thấy, số lượng bệnh nhân không đạt được mức

testosterone ở ngưỡng cắt tinh hoàn khá cao. Khi tìm hiểu mối tương quan giữa testosterone tại thời điểm 3 tháng, hay 4 tháng điều trị, kết quả cho thấy, nhóm bệnh nhân có nồng độ testosteron thấp hơn trung vị có xác suất sống sót tại thời điểm 15 tháng trở đi có thấp hơn nhóm còn lại nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (84,9% và 81,2%, $p = 0,503$). Mặc dù testosterone thấp hơn trung vị tại thời điểm 4 tháng làm giảm 6% tỉ lệ tử vong ở thời điểm 22 tháng so với nhóm còn lại nhưng không có ý nghĩa thống kê (25% so với 17%, $p = 0,503$).

4.2.2.6. Phân tích hồi quy đa biến

- Tuổi dưới 65, điểm Gleason ≤ 8 là các yếu tố làm giảm nguy cơ tử vong do UT TTL. Cụ thể, nguy cơ tử vong ở bệnh ≤ 65 tuổi thấp hơn 88% so với nhóm trên 65 tuổi, với CI 95%: 0,02 – 0,99. $p = 0,049$

- Nguy cơ tử vong ở nhóm có điểm Gleason từ 8 trở xuống thấp hơn 75% so với nhóm có điểm Gleason 9,10, CI 95% 0,08 – 0,82, $p = 0,022$

- Ngược lại, nguy cơ tử vong do UT TTL cao hơn ở bệnh nhân có thời gian PSA nadir dưới 6 tháng (cao gấp 6,63 lần so với nhóm có thời gian PSA nadir trên 6 tháng, $P = 0,017$), và bệnh nhân có PSA thời điểm 6 tháng ≥ 4 ng/mL (cao gấp 4,15 lần so với nhóm có PSA 6 tháng < 4 ng/mL, $P = 0,041$),

- Số lượng BCTT và giá trị PSA nadir có vẻ như không liên quan đến nguy cơ tử vong do UT TTL ($P > 0,05$).

KẾT LUẬN

Trong thời gian từ ngày 01/01/2015 đến 31/5/2018, qua điều trị liệu pháp nội tiết 75 bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV, với thời gian theo dõi 24 tháng, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đáp ứng với điều trị

1.1. Triệu chứng lâm sàng

- Sau điều trị nội tiết, các triệu chứng của bệnh nhân hầu hết đã giảm. Mức giảm nhiều nhất là sau điều trị 3 tháng và 12 tháng. Sau 12 tháng các triệu chứng giảm ít hoặc không giảm.

1.2. Đáp ứng PSA

- PSA giảm nhanh sau điều trị 1 tháng, 10,7% bệnh nhân đạt PSA thấp nhất sau 1 tháng. PSA trung bình sau điều trị 6 tháng đạt mức thấp nhất, sau đó bắt đầu tăng trở lại.

- Có 70,7% bệnh nhân giảm PSA \geq 50% so với trước điều trị. Tỷ lệ giảm PSA \geq 50% tiếp tục tăng tại thời điểm sau điều trị 3 tháng (80%) và tăng cao nhất tại thời điểm 6 tháng điều trị nội tiết (81,3%), sau đó, tỷ lệ giảm PSA giảm dần sau 1 năm điều trị nội tiết.

- PSA với phẫu thuật một phần tuyến tiền liệt: PSA giảm hơn ở nhóm bệnh nhân đã phẫu thuật một phần tuyến tiền liệt, PSA ở nhóm này cũng giảm nhiều ở thời điểm 3 tháng và 6 tháng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- PSA với phương pháp điều trị: Mức giảm PSA sau 3 tháng cao hơn ở nhóm cắt tinh hoàn ngoại khoa 85,70% so với 79,40%, Tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng, PSA giảm nhiều hơn ở nhóm cắt tinh hoàn nội khoa, các tỷ lệ tương ứng với thời điểm trên là 81,70% và 72,2% so với 75,0% và 66,7%, Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- PSA với GPBL: giảm nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân có độ Gleason ≤ 8 ($p = 0,33$).

- PSA với tình trạng di căn: tại các thời điểm, PSA giảm nhiều ở nhóm bệnh nhân di căn so với nhóm còn lại, PSA giảm nhiều nhất ở thời điểm 3 tháng và 6 tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

2. Một số yếu tố liên quan tới điều trị

2.1. Sống thêm toàn bộ

- Sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng là 92,8% ,15 tháng là 84,1% và tại thời điểm 24 tháng là 81,2%.

- Bệnh nhân đạt mức PSA $< 4\text{ng/ml}$ tại thời điểm 6 tháng có xác suất sống thêm tại thời điểm 15 tháng và 24 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đạt mức PSA $> 4\text{ng/ml}$ (90,2% so với 79,4% và 89,7% so với 70,0%, $p = 0,042$).

- Bệnh nhân đạt mức PSA $< 4\text{ng/ml}$ tại thời điểm 12 tháng có xác suất sống thêm tại thời điểm 24 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đạt mức PSA $> 4\text{ng/ml}$ (95,8% so với 73,3%, $p = 0,025$).

- Bệnh nhân có điểm Gleason từ 8 trở xuống có tỉ lệ sống thêm cao hơn nhóm bệnh nhân còn lại.

- Bệnh nhân có mức bạch cầu trung tính thấp (dưới 5G/l) có tiên lượng sống thêm tốt hơn nhóm có bạch cầu trung tính cao kể cả trước điều trị hay sau điều trị 1 tháng ($p = 0,081$).

- Tỉ lệ sống thêm ở nhóm bệnh nhân có nồng độ testosterone thấp sau điều trị ADT 6 tháng cao hơn nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê, ($p = 0,4$).

2.2. Các yếu tố liên quan tới sống thêm

- Tuổi dưới 65, điểm Gleason ≤ 8 , PSA nadir $\leq 0,2 \text{ ng/mL}$ là các yếu tố làm tăng tỉ lệ sống thêm.

- Thời gian PSA đạt mức thấp nhất dưới 6 tháng làm tăng tỉ lệ tử vong gấp 6,63 lần so với nhóm còn lại, có ý nghĩa thống kê với $p = 0,017$.

- Tại thời điểm 6 tháng sau điều trị ADT: Bạch cầu trung tính $\geq 5G/l$, làm tăng tỉ lệ tử vong gấp 2,75 lần và PSA ≥ 4 ng/mL làm tăng tỉ lệ tử vong gấp 4,15 lần so với nhóm còn lại, có ý nghĩa thống kê.

MINISTRY OF EDUCATION MINISTRY OF HEALTH
AND TRAINING

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



LE THI KHANH TAM

**EVALUATING HORMON THERAPY TREATMENT
OF PROSTATE CANCER STAGE IV**

Specialization: Oncology

Code: 62720149

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL THESIS

HANOI – 2020
THE THESIS WAS COMPLETED AT:
HANOI MEDICAL UNIVERSITY

Scientific advisors: Assoc.Prof. Dr. Nguyen Tuyet Mai

Reviewer 1:

Reviewer 2:

Reviewer 3:

The thesis defense shall be held by the university-level Thesis Assessment Board at Hanoi Medical University.

At Date 2020

The thesis can be found at:

- Library of Hanoi Medical University
- National Library

**RESEARCH WORKS RELATED TO
THE PUBLISHED THESIS**

1. Tam Le Thi Khanh, Mai Nguyen Tuyet (2018). Understanding the the pattern of distribution of bone metastases in bone metastases prostate cancer patients. *Journal of Cancer*, No 5/2018, 71-74.
2. Tam Le Thi Khanh, Mai Nguyen Tuyet (2019). Clinical characteristics and serum PSA of metastatic prostate cancer patients before and 3 months after hormonal therapy treatment *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, No 1/2019, 243-247.
3. Tam Le Thi Khanh, (2019). Understanding metastatic characteristics of metastases prostate cancer. *Journal of Medicine Practice*, No. 10 (1113), 68-71-26.

INTRODUCTION

Prostate cancer (PCa) is one of the most commonly diagnosed cancers in men, globally. According to GLOBOCAN 2018, there were 3.959 diagnoses of PCa (incident rate of 8.4/100.000 men), and 1.873 deaths due to that cancer (mortality rate of 3.4/100.000 men), in Vietnam, in 2018. PCa is a slowly progressed cancer, and usually do not manifests clinical signs and symptoms until its late stage. In the United States, where PCa is highly incident, and early diagnosed due to the practice of PSA screening, stage IV PCa also accounts for 6.4% of the total new PCa cases. This percentage in France is 30%, and at least 50% in Vietnam.

PCa can be treated by various therapies, namely surgery, radiotherapy, hormonal therapy, chemotherapy, and immunotherapy. The choice of treatment depends on a number of factors such as the disease stage, risk factors and survival prognosis of patients. At early stage, with lower risk and a prognosis of short survival time, watchful waiting would be an appropriate option for PCa. If a patient presented at stage IV PCa (with lymph nodes and distant metastasis), hormonal therapy would be the first choice. However, both studies in Vietnam and other countries show that the disease will resist to hormonal therapy after 18 to 22 months of treatment, and will start to progress, which needs to be reassessed, and requires castration-resistant therapies. Furthermore, overall survival and the response to hormonal therapy can greatly vary among individual PCa patients, and also depend on a number of factors before and during the treatment, such as clinical characteristics. Understanding the effects of such factors on treatment efficacy and overall survival is especially important during the treatment and management of PCa. In Vietnam, however, the efficacy of hormonal therapy as well as survival risk factors for stage IV PCa patients have not been well documented. The present study

“Evaluating the results of hormonal therapy for stage IV prostate cancer” was conducted with the aim to:

1. *Evaluating the efficacy of hormonal therapy for stage IV prostate cancer.*
2. *Assessing factors related to the outcome of the therapy.*

CONTRIBUTION OF THE THESIS TO THE LITERATURE

The major outcomes of the study were the survival probability, at 12, 15 and 24 months, of ADT (Androgen deprivation therapy) in Vietnamese stage IV PCa patients, and responses of the patients to ADT which were characterized by level of improvement in clinical manifestation, PSA response (ie. PSA reduction, nadir PSA and time to nadir PSA) and testosterone response.

The study also identified several factors which were related to PSA response and overall survival as the outcomes of ADT. The baseline factors related to PSA response were age, Gleason score and history of prostatic resection. The factors related to overall survival were age, nadir PSA, time to nadir PSA, testosterone level and neutrophil counts.

Our study found that a combination of an anti-androgen drug (Casodex) and castration (either surgical or medical castration) did not significantly improve the treatment efficacy.

The findings of this present study have significant implications in selection of an appropriate therapy as well as prediction of its adjustment time during the treatment of stage IV PCa.

STRUCTURE OF THE THESIS

The thesis consists of 106 pages, and is divided into Introduction (2 pages), Literature review (41 pages), Methodology (10 pages), Results (23 pages), Discussion (27 pages) Conclusion (2 pages), and recommendations (1 pages). The thesis presents 14 tables, 17 graphs, 7 figures and 3 photographs, and cited 100 references (5 in Vietnamese and 95 in English), of them 29 were published within the last 5 years.

CHAPTER 1: LITERATURE REVIEW

1.1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PROSTATE CANCER

PCa is a latent cancer, and quietly progresses. When it clinically manifests, the disease is usually at its late stage.

1.1.1. Localized prostate cancer

At this stage, PCa is mainly characterized by the syndrome of urinary irritation or obstruction. Sometimes, PCa patients may encounter blood ejaculation. Digital rectal examination, a relatively simple test, can be applied to assess the density and size of the prostatic gland, which allow to detect a prostatic tumor and its possible invasion to surrounding tissue and colon.

1.1.2. Advanced prostate cancer

At this stage, clinical manifestation of PCa may include signs and symptoms of the metastasized organs. For instance, a PCa patient may manifest symptoms of spine cord being compressed by the PCa metastasis tumor in the vertebrae, such as weakness or paralysis of the lower limbs, or round muscle disorder. At later stage, the cancerous tissue can metastasizes to the brain, lung, liver, stomach and adrenal gland.

1.2. LABORATORY CHARACTERISTICS OF PROSTATE CANCER

1.2.1. PSA

1.2.1.1. The role of PSA in the diagnosis of prostate cancer

Serum PSA can be used to diagnose PCa. Approximate 25% of PCa patients are diagnosed with a serum PSA level of 4 - 10 ng/ml, and about 42%-64% with a serum PSA level of > 10 ng/ml.

Serum PSA increases with age and the progression of the cancer. Subsequently, elevated PSA level is associated with poorer prognosis of PCa.

1.2.1.2. The role of PSA in the evaluation of treatment responses

After a complete castration: the level of serum PSA after 3 weeks is usually equal 0 ng/ml (or < 0.5 ng/ml by very highly sensitive method). A post-castration elevated PSA usually suggests a progression of the disease.

After a hormonal therapy: the level of serum PSA after 3 months has an important implication in the prognosis of overall survival.

Nadir PSA: is defined as the lowest level of serum PSA attained after a treatment therapy (eg. radiotherapy).

Time to nadir PSA (TTN): is defined as the duration of time from the initiation of a treatment therapy to the date the lowest PSA value first was observed.

1.2.2. The role of testosterone in the development and progression of prostate cancer

In human, testosterone plays an important role in the development and growth of reproductive tissue in men. PCa cancer cells also need testosterone for its growth and development. Cutting off the supply of testosterone will result in slower progression or even death of PCa cancer cells.

1.2.3. The role of neutrophils

Neutrophils are the most commonly circulating white blood cells (50% - 70%) in the human body. According a meta-analysis study, higher number of baseline neutrophils may be associated with lower overall survival of PCa patients.

1.2.4. Histology of prostate cancer

Classification of PCa histology is commonly based on Gleason scoring system. Namely, each biopsy sample is scored from 1 to 5 for its level of differentiation. The total Gleason score of a PCa patient is the sum of the two most representative specimens. Thus, the Gleason score ranges from 2 to 10.

+ Grade 1: Small and uniform glands, and the tissue is well differentiated.

+ Grade 2: Tissue relatively differentiated, more space between glands.

- + Grade 3: Tissue moderately differentiated with infiltration of cells from glands at margins.
- + Grade 4: Tissue poorly differentiated, presented as irregular masses of neoplastic cells with few glands.
- + Grade 5: Tissue undifferentiated, and lack of or occasional glands, basically presented as sheets of cells.

CHAPTER 2: STUDY SUBJECTS AND METHOD

2.1. STUDY SUBJECTS

- The present study was conducted on 75 stage IV PCa patients who were hospitalized in Huu Nghi Hospital and National Cancer Hospital between August 2015 and August 2018.

2.1.1. Inclusion criteria

- Histological confirmation of prostate adenocarcinoma.
- Clinical and paraclinical information of the patients were completely documented.
- ECOG performance status of 0, 1 or 2
- Being ADT naive
- Prescribed ADT for at least 6 months
- Being treated and followed up throughout the study time or died.
- Voluntarily participated in the study.

2.1.2. Exclusion criteria

- Histology did not support the diagnosis of prostate adenocarcinoma.
- Having chronic diseases which would fatally progress during the study duration.
- Brain metastasized PCa
- Having another malignant condition.

2.2. Methodology

2.2.1. Study design

- Study design: single arm intervention without controls.

2.2.2. Sample size

Estimated sample size required at least 70 patients.

2.2.3. Study plan

In the first step, all PCa patients were screened for eligible participants, then invited them to participate in the study. In the next step, baseline assessment was performed for all participants before their treatment. Then, patients were treated with hormonal therapy, and followed up for 24 months. After the baseline, subsequent assessments were conducted at 1. 3. 6. 12. 18 and 24 months after the initiation of the treatment.

CHAPTER 3: RESULTS

3.1. Treatment response

3.1.1. Characteristics of the study sample

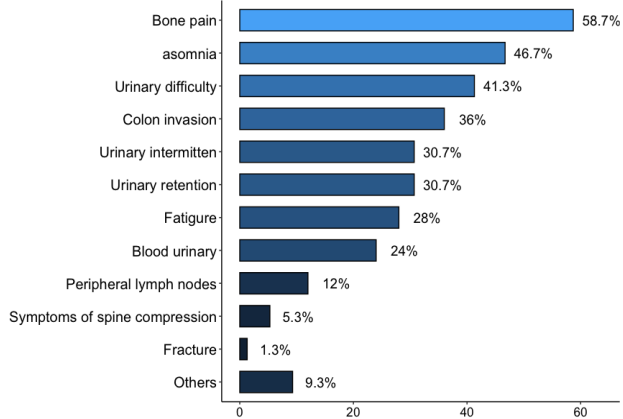
Between the August 2015 and the August 2018, 75 metastasized PCa patients participated in the study, with the mean age of 71.8 ± 7.7 years old.

Table 3.1: Characteristics of study sample

	N (75)	(%)
Age (year), Mean \pm SD	71,8 \pm 7,7	
Age group (year)		
\leq 49	1	1,3
50-64	10	13,3
65-79	56	74,7
\geq 80	8	10,7
Partial prostate resection		
Resected	22	29,3
Non-resected	53	70,7

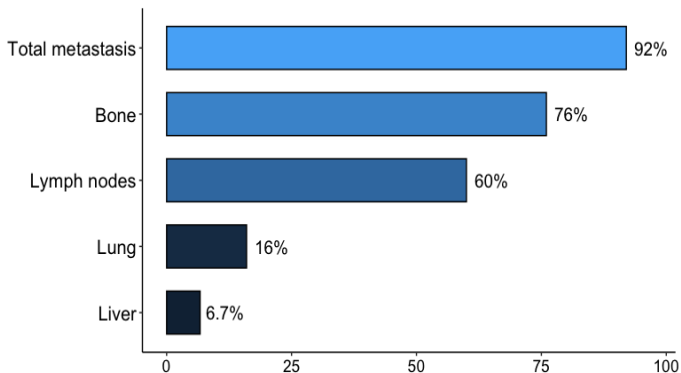
Note: The age group of 65 to 79 accounted for the highest proportion: 76%, and there was only 1 under 50 years old men. Twenty two out of seventy five patients had undergone partial prostate resection before their hormonal treatment.

3.1.2. Clinical and laboratory characteristics and treatment therapy



Graph 3.1: Prevalence of main clinical manifestation

Note: The most frequent clinical symptoms were bone pain 58.7%, asomnia 46.7%, urinary symptoms 40%. Patients who had lymph nodes found by physical examination accounted for 12%.



Graph 3.2: Metastasis characteristics

Note: Bone was the most frequent sites of PCa metastasis, accounted for 76%, followed by lymph nodes (60%). Lung and

liver was much less frequent sites, accounted for 16% and 6.7%, respectively.

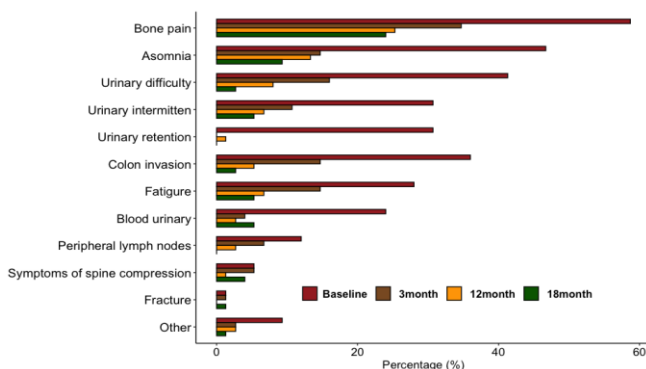
Table 3.4: Baseline characteristics of laboratory studies

	Total	Partial PCa resection		P value
		Non-resected, (Mean \pm SD)	Resected, (Mean \pm SD)	
PSA (ng/mL)	219 \pm 359	211 \pm 355	240 \pm 377)	0,759
fPSA (ng/mL)	61,1 \pm 106	53,3 \pm 99,3	79,8 \pm 121)	0,372
Testosterone (ng/ml)	1,75 \pm 4,33	1,55 \pm 4,20	2.23 \pm 4,69)	0,559
Neutrophils (G/l)	7,14 \pm 3,91	7,45 \pm 4,06	6.41 \pm 3,49)	0,273

Note: Overall, the total serum PSA was 219.2 \pm 359 ng/ml. PSA of resected patients was higher than that of non-resected participants (240 \pm 377 ng/ml vs 211 \pm 355 ng/ml). Overall testosterone level was 1.75 \pm 4.33 ng/dl. The neutrophil counts of total PCa patients were 7.14 G/l. Prostate resected patients had higher neutrophil counts, compared to non-resected patients (7.45 G/l vs 6.41 G/l, p = 0,273).

Response to treatment

3.2.1. Clinical response



Graph 3.5: Improvement in clinical manifestation at 3, 12 and 18 months after the treatment

Note: Compared to baseline assessment, the prevalences of clinical symptoms at 3 months after the treatment significantly decreased. These prevalences even more significantly decreased after 12 months, but appeared to not further decrease after 18 months.

3.2.2. PSA response and related factors

3.2.2.1. PSA response

Table 3.5: Progress of PSA and fPSA levels before and after treatment

PSA	Baseline	1 month	3 months	6 months	12 months	15 months	18 months
fPSA	61.1 ± 106.1	34.9 ± 85.8	30.8 ± 93	14 ± 46.5	15.5 ± 47.8	25 ± 72.2	9.2 ± 19.6
PSA	219.2 ± 359.4	116.1 ±	58.1 ± 186.3	22.8 ± 57.1	68.5 ± 136.6	133.1 ±	74.2 ± 175.2

		354.3				369.8	
--	--	-------	--	--	--	-------	--

Note: The level of total PSA was the highest at baseline assessment (219.9 ng/ml), and was the lowest at 6 month assessment, after the ADT (22.8ng/ml).

3.2.2.2. Relationship between PSA response and some clinical characteristics

Table 3.9: Time to nadir PSA

Follow up duration (month)	Percentage of patients who reached nadir PSA, n (%)
1 month	8 (10,7)
3 month	12 (16,0)
6 month	20 (26,7)
12 month	15 (20,0)
15 month	11 (14,7)
18 month	15 (20,0)

Note: 53.4% of the participants reached nadir PSA within 6 months after the treatment, 20% reached nadir PSA between 6 and 12 months. After 12 months, PSA tended to increase again.

Table 3.8: PSA response rates and clinical characteristics

Clinical characteristics		PSA response rates							
		1 month		3 month		6 month		12 month	
		(%)	P	(%)	P	(%)	P	(%)	P
Partial prostate resection	Non-resected	68,1%	0,708	78,7%	0,952	80,9%	1	74,5%	0,726
	Resected	75,0%		82,1%		82,1%		67,9%	
Age group	≤64	70,0%	0,426	80,0%	0,912	100,0%	0,356	80,0%	0,933
	65-79	73,2%		80,4%		76,8%		69,6%	
	≥80	62,5%		75,0%		87,5%		75,0%	

Gleason grade	≤8	72.3%	0,881	74.5%	0,210	83.0%	0,867	72.3%	1,00
	>8	67.9%		89.3%		78.6%		71.4%	
Neutrophils	Decreased	61,5%	0,318	80,0%	1	70,4%	0,129	68,0%	0,785
	Not decreased	75,5%		80,0%		87,5%		74,0%	
Treatment	Castration	65,2%	1	79,5%	1	83,7%	1	74,5%	1
	Castration + Casodex		<i>1,41</i>		<i>1,03</i>		<i>0,87</i>		<i>0,85</i>
			<i>(0,82; 2,43)</i>		<i>(0,62; 1,72)</i>		<i>(0,52; 1,45)</i>		<i>(0,49; 1,49)</i>

Note: PSA tended to decrease earlier and more significantly among under 80 years old patients, especially those who were less than 65 years old. This trend was also observed in patients with Gleason scores <8. However, the difference was not statistically significant. PSA reduction appeared to be lower in the group “Castration + Casodex”, compared to castration alone, but the difference was also not significant.

3.2.3. Survival and related factors

3.2.1.1. Overall survival

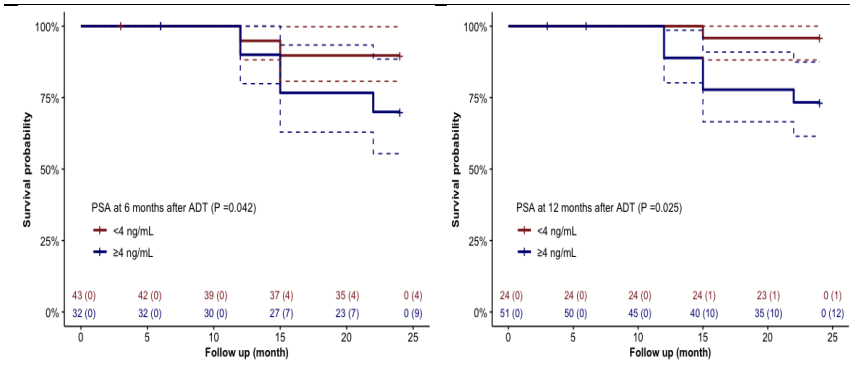
Duration (month)	Remained in the study (n)	Withdrawal (n)	Died (n)	Survival probability (%)	95%CI
6	75	5	0	100,0	-
12	69	0	5	92,8	(86,8, 99,1)
15	64	0	6	84,1	(75,8, 93,2)

22	58	0	2	81,2	(72,4, 90,9)
24	56	56	0	81,2	(72,4, 90,9)

Graph 3.12: Survival rate

Note: The survival probability at 12 months and 24 months was 92,8% (95%CI: 86,8, 99,1) and 81,2% (95%CI: 72,4, 90,9), respectively.

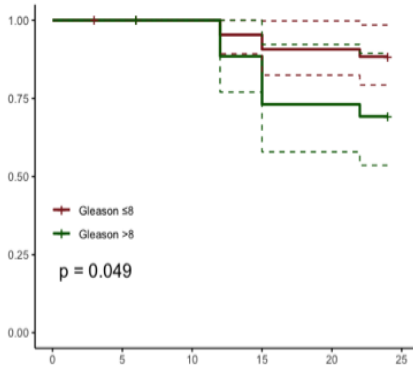
3.2.3.2. PSA and survival



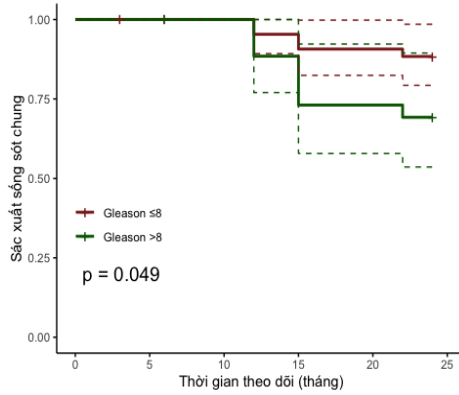
Graph 3.13: Relationship between PSA and survival

Note: The survival probability at 24 months of the patients who had PSA < 4ng/ml at 6 months or 12 months was significantly higher than that among those who had PSA ≥ 4ng/ml (89,7% [95%CI: 80,7%-99,8%] versus 70,0% [95%CI: 55,4%-88,5%], p = 0,042), (95,8% [95%CI: 88,2%-100,0%] versus 73,3% [95%CI: 61,5%-87,5%], p = 0,025).

3.2.1.4. Gleason score and survival



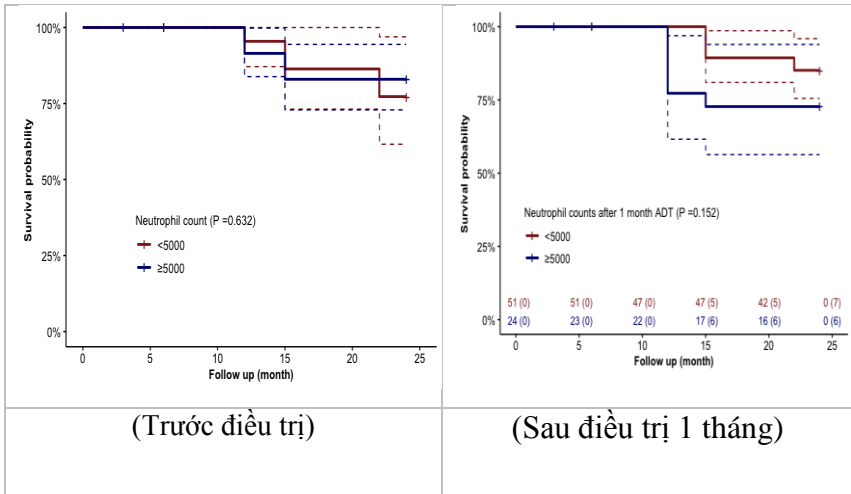
Follow up (month)



Graph 3.15: Gleason and survival

Note: Patients with Gleason ≤ 8 had higher survival probability, compared to the other patients.

3.2.1.5. Neutrophils and survival



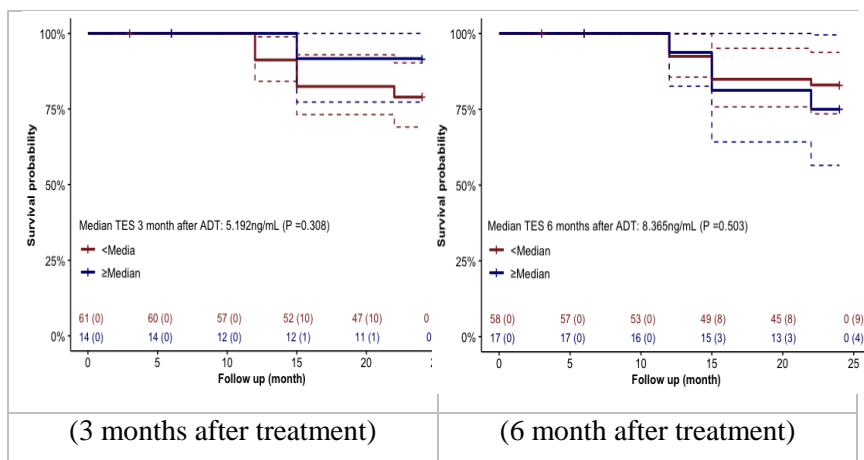
(Trước điều trị)

(Sau điều trị 1 tháng)

Graph 3.16: Neutrophil counts and survival probability

Note: Patients who had neutrophil count of less than 5G/l had better survival prognosis, compared to the other patients. However, the difference was not significant ($p > 0,05$).

3.2.1.6. Testosterone and survival



Graph 3.17: Serum testosterone level and survival

Note: The survival probability of patients with testosterone at 3 months $\geq 5,192$ ng/ml (median) appeared to be higher than that among the other patients ($p = 0.308$). In contrast, the survival probability of those with testosterone at 3 months $\geq 8,365$ ng/ml (median) appeared to be higher than that among those with higher testosterone level ($p = 0.503$).

3.2.3.3. Factors related to survival

Table 3.14. Association between PCa survival and age, Gleason score, PSA response and neutrophil counts

Prognosis factors	HR	95%CI	P
Age (year): ≤ 65 vs >65	0,12	(0,02; 0,99)	0,049
Gleason score: ≤ 8 vs >8	0,25	(0,08; 0,82)	0,022
PSA at 6 months (ng/mL): ≥ 4 vs <4	4,15	(1,06; 16,25)	0,041
PSA nadir (ng/mL): $\leq 0,2$ vs $< 0,2$	0,56	(0,06;5,54)	0,622
Time to nadir PSA (month) ≤ 6 vs >6	6,63	(1,4; 31,45)	0,017
Neutrophil counts at 6 month (G/l): ≥ 5 vs <5	2,75	(0,89; 8,5)	0,079

Note:

- Being under 65 years old, having Gleason score ≤ 8 were associated with lower risk of death due to PCa. Namely, the mortality risk of ≤ 65 years old patients was 88% lower that of the older patients (CI 95%: 0.02 – 0.99. $p = 0.049$). The risk of death of those with Gleason score ≤ 8 was also 75% lower compared to those with Gleason scores of 9 or 10 (95%CI 0,08 – 0,82, $p = 0,022$).
- In contrast, the death risk was higher among patients who reached nadir PSA < 6 months (6.63 times higher compared to those with time to nadir longer than 6 months, $P = 0.017$). The death risk was also higher among those who had PSA at 6 month ≥ 4 ng/mL (4.15

times higher compared to those with PSA at 6 month <4 ng/mL, $P = 0,041$).

- Neutrophil counts and nadir PSA appeared not to be associated with the death risk of PCa patients ($P > 0,05$).

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. Response to treatment

4.1.1. Characteristics of the study sample

Between the August 2015 and the August 2018. 75 stage IV PCa patients were recruited for the study, with the mean age of 71.8 ± 7.7 years old (ranging from 54 to 83). Of them, the age group of 65 to 79 accounted for the highest proportion (76%). The mean age observed in this study was similar to that in a study of Gandaglia [105] who reported the mean age of 75 years old (ranging from 67 to 82) for metastasized PCa patients. The proportion of age groups ≤ 49 , 50-64 and 65-79 was 1.3%, 13.3% and 74.7%, respectively. This pattern was consistent to the findings from previous studies, such as Vũ Xuân Huy (2011) who reported PCa prevalence of 12%, 32% and 54% for age groups of 50-59, 60-69 and 70-79, respectively. Similarly, Albertsen (1996) also reported the same distribution (27% for 50-59 years old, 41% for 60-69 years old, and 80% for 50-59 years old). Approximately 50% of the patients had chronic conditions such as hypertension (22.7%), diabetes (12%) and gastric ulcers (2.7%). These observations were similar to those reported by Vu Xuan Huy et al. [106].

4.1.2. Clinical and laboratory characteristics and treatment therapies

Baseline clinical characteristics

The most frequent clinical symptoms were bone pain 58.7% and asomnia (46.7%). Urinary symptoms were manifested in 40% patients, and peripheral lymph nodes were found in 12% patients. In our study, bones was the most common site for prostate cancer metastasis, accounted for 76%. These findings were consistent with previous studies of Mai Trọng Khoa, Huang and Hsu.

Baseline laboratory characteristics

The mean PSA found in this study was 219 ± 359 ng/ml, which was relatively higher compared to the studies of Vu Xuan Huy (2011): 155.7 ng/ml and Philip (2007): 150 ng/ml. The mean testosterone level was 1.75 ng/dl, and neutrophil counts were 7.14 G/l, which were higher than the findings of Taussky and Young. The difference may be because of the fact that our patients were at advanced stage while patients in their studies were at earlier stage. Moreover, there has been very few publications about neutrophil counts in advanced PCa patients.

4.1.3. Treatment response

4.1.3.1. Clinical response

The most frequent symptoms were bone pain 58.7%, asomnia 46.7%, and urinary tract symptoms 40%. The prevalence of bone pain in our study was higher than that in the

study of Vu Xuan Huy [106] (28%). In contrast, most of patients in that study (84%) were hospitalized for urinary obstructive symptoms. This difference may be due to the variation in the study population between the two studies (advanced PCa [our study] vs localized PCa [Vu Xuan Huy]).

4.1.3.2 PSA response and related factors

PSA response

PSA response to treatment could be observed as early as the first month of treatment, 70.7% had PSA reduction. This reduction rate increased to 80% after 3 months, and 81.3% after 6 months. These findings were consistent with the report of Oosterlinck et al. who studied 546 ADT treated patients (including both localized and advanced PCa). In their study, the rate of patients whose PSA decreased ≤ 4 ng/ml at 3 months was 51%, at 6 months was 66%, and not further decreased after 6 months.

Relation between PSA response and some clinical characteristics

53.4% patients reached nadir PSA within the 6 months after treatment, 20% had the nadir PSA between 6 and 12 months. After 12 months, the PSA level appeared to increase again. Early PSA response can lead to a quick reduction in clinical symptoms. However, too quick reduction in PSA combined with short time to nadir can be negatively associated with

biological progression of PCa and shorter survival time, as reported by Toni, Choueiri and Sasaki.

A meta-analysis of 27 clinical trials in 2000, which included 8275 PCa patients, showed that there was no added value in terms of survival time when combining ADT and flutamide or nilutamide. In contrast, the combination could increase the toxicity on patients and the cost of treatment. In the present study, we also did not observe a statistically significant difference between castration alone and castration-casodex combination.

4.2.Survival and related factors

4.2.1. Overall survival

The survival probability at 12 and 24 months was 92.8% (95%CI: 86.8 - 99.1) and 81.2% (95%CI: 72.4 - 90.9), respectively. These findings were consistent with STEMPED, a large multinational clinical trial. Accordingly, the survival probability for stage IV PCa treated with ADT alone at 12 and 24 months (arm C) was 91% and 84.5%.

4.2.2 Survival and related factors

4.2.2.1. PSA and survival

The survival probability at 24 months of patients who had PSA <4ng/ml at 6 months or 12 months was significantly higher than that of those with PSA \geq 4ng/ml (95.8% vs 73.3%, P = 0.025). This finding was consistent with that of a

multicentre trial of 1.535 metastasized PCa patients conducted by Hussain et al.

4.2.2.2. Nadir PSA and survival

A lower nadir PSA value suggests a higher survival probability for PCa patients. For instance, Morote [30] reported an association between nadir PSA ≤ 0.2 ng/mL and increased survival rate. However, there was inconsistency in the reported values of nadir PSA. Furthermore, a shorter TTN may be a negative prognosis for PCa survival.

4.2.2.3. Gleason score and survival

Patients with higher Gleason score at metastasized stage may suggest a poorer prognosis. In the present study, the survival probability at 15 and 22 months of PCa patients who had Gleason score ≤ 8 was 93.8% and 87.5%, respectively, meanwhile this probability was 81.1% and 79.2%, respectively, for those with Gleason score > 8 .

4.2.2.4. Neutrophil counts and survival

So far, there has not been an optimal threshold for neutrophil counts in relation to the prognosis of ADT response or survival rate. In our study, neutrophil counts $< 5G/l$ after ADT 1 month had 15% higher survival probability at 15 months, compared to the other patients (89.4% vs 72.7%, $P = 0.152$).

4.2.2.5. Testosterone and survival

Based on a study of 129 patients, Perachino et al. reported that the mortality rate of patients with testosterone ≥ 40 ng/dl

was 1.33 times (95% CI 1.053–1.687) higher than that of those with testosterone < 40ng/dl ($P < 0.05$). Serum testosterone < 30 ng/dL at six months after hormonal therapy could be associated with a reduction of 55% (HR= 0.45; 95% CI, 0.22-0.94; $P = 0.034$) in the mortality risk for PCa.

In our study, the median level of testosterone at 3 months after treatment was 5.192 ng/ml, and at 6 months was 8.365 mg/ml. These results indicated a relatively high response rate of stage IV PCa patients after castration therapy. Further analysis showed that the survival probability at 15 months of patients with low testosterone (below median level) at 3 months after ADT was lower than that of the other patients, but the difference was not significant (84.9% vs 81.2%, $P = 0.308$). In contrast, a lower level (below median) of testosterone at 6 months was associated with 6% reduction in mortality rate at 22 months, but not significant ($p = 0.503$).

4.2.2.6. Results of multivariate cox regression analysis

Being under 65 years old and having Gleason score ≤ 8 were associated with lower mortality risk for PCa patients. Namely, there was 88% reduction in mortality risk for PCa patients ≤ 65 years old, compared to the others, with 95%CI: 0.02 – 0.99; $P = 0.049$. Similarly, patients with Gleason score ≤ 8 had 75% reduction in death risk, compared to those with higher Gleason score, 95%CI 0.08 – 0.82; $P = 0.022$.

In contrast, the mortality risk of PCa was higher among patients with shorter time to nadir PSA. Namely, the mortality risk of patients with time to nadir < 6 months was 6.63 times higher than that of those with longer time to nadir (P =0.017). Also, PSA at 6 months \geq 4 ng/mL was associated with 4.15 times higher death risk in comparison to PSA at 6 month <4 ng/mL (P =0.041).

Neutrophil counts and the level of nadir PSA seemed not to be associated with mortality risk of PCa (P>0.05).

CONCLUSION

During the period from 01/01/2015 to 31/5/2018, 75 stage IV PCa patients were treated and followed up for the efficacy of the therapy. Below is the summary of the major findings:

1. Response to the treatment

1.1. Clinical symptoms

- After hormonal treatment: a reduction in clinical symptoms was observed in most participants. The biggest improvement occurred at 3 months, followed by 12 months after the treatment. No further or little reduction was documented after 12 months.

1.2. PSA response

- A quick reduction in serum PSA level was observed at 1 month after the treatment. On average, PSA reached the lowest

level at 6 months, however, about 10.7% of the patients had nadir PSA occurring 1 month after the treatment.

- The proportion of patients who had PSA reduction by $\geq 50\%$ (compared to the baseline level) was 70.7%, at 1 month. This proportion increased to 80%, at 3 months, and reached the highest level at 81.3%, at 6 months after the hormonal treatment, then started to decrease.

- PSA and partial prostate resection: PSA reduction appeared to be earlier, and lower at 3 and 6 months among those with partial prostate resection, compared to non-resection group. However, this difference was not statistically significant.

- PSA and treatment therapy: The proportion of patients with reduced PSA (by $\geq 50\%$ compared to the baseline level) at 3 months was higher among surgical castration group, compared to medical castration (85.7% vs 79.4%). However, this proportion at 6 months was higher among patients who underwent medical castration (81.70% vs. 72.2%). The same pattern was observed at 12 months (75% vs. 66.7%), but the difference was not statistically significant.

- PSA and Gleason score: PSA reduction appeared to be stronger in patients with Gleason score ≤ 8 ($P = 0.33$).

- PSA and metastatic status: At all assessment points, PSA reduction tended to be stronger in metastasized patients, compared to the others, but not statistically significant. Also, the strongest reduction occurred at 3 and 6 months.

2. Factors related to hormonal treatment

2.1. Overall survival

- The overall survival probability at 12, 18 months was 92.8% and 84.1%, respectively.

- Patients with PSA < 4ng/ml, at 6 months, had higher survival probability at 12 and 15 months, compared to those with PSA > 4ng/ml (94.9% vs 90.0% and 89.7% vs 70.0%, P = 0.042).

- Patients PSA < 4ng/ml, at 12 months, had higher survival probability at 15 months, compared to those with PSA > 4ng/ml (95.8% vs 73.3%, P = 0.025).

- Gleason score ≤ 8 was associated with higher survival rate, compared to Gleason score > 8.

- The survival prognosis of patients who had neutrophil counts < 5G/l was more promising than that of those with neutrophil counts $\geq 5G/l$, regardless of before or 1 month after the treatment (p = 0.081).

- Patients with lower level of testosterone after ADT had higher survival probability.

2.2. Factors related to survival

- Being under 65 years old, Gleason score ≤ 8 and nadir PSA ≤ 0.2 ng/mL were associated prostate cancer survival.

- The time to nadir PSA < 6 months was associated with shorter overall survival of prostate cancer.

- 6 months after ADT: Neutrophil counts $\geq 5G/l$ and PSA ≥ 4 ng/mL was associated with 2.75 times and 4.15 times higher mortality risk of prostate cancer, respectively.