

Ung thư tinh hoàn

Ts Cung Thị Tuyết Anh

Mục tiêu bài giảng

- 1- Học viên nêu được các yếu tố nguy cơ mắc bệnh ung thư tinh hoàn
- 2- Học viên kể được các tình huống lâm sàng của bệnh ung thư tinh hoàn
- 3- Học viên nêu được các phương tiện lâm sàng và cận lâm sàng giúp chẩn đoán vị trí bướu, giải phẫu bệnh và giai đoạn bệnh ung thư tinh hoàn
- 4- Học viên trình bày được nguyên tắc điều trị bệnh ung thư tinh hoàn

1. Dịch tễ

Ung thư tinh hoàn **gặp ở tuổi trẻ, từ 15-35 tuổi**. Tại Hoa Kỳ hàng năm có khoảng 8300 trường hợp mới được chẩn đoán, xuất độ 5,5/ 100 000 nam, tử suất thấp, 0,7. Theo Ghi nhận Ung thư tại Việt Nam năm 2007 xuất độ ung thư tinh hoàn là 0,6/ 100 000 nam và tử suất là 0,2.

Yếu tố nguy cơ

Tinh hoàn ẩn (chưa xuống bìu) có nguy cơ bị ung thư cao gấp 5 lần so với tinh hoàn ở vị trí bình thường; con đầu lòng; tiếp xúc estrogen trong thời kỳ tiền sản, chu sản; mẹ mang thai lúc tuổi đã cao; tiếp xúc hóa chất polyvinyl chloride; **hội chứng Down; hội chứng Klinefelter (47XXY)**.

2. Bệnh học

Dẫn lưu lymphô của tinh hoàn

Tinh hoàn bên trái có dẫn lưu lymphô dọc tĩnh mạch tinh hoàn, tĩnh mạch thận trái, đến hạch cạnh động mạch chủ.

Tinh hoàn bên phải có dẫn lưu lymphô dọc tĩnh mạch tinh hoàn, tĩnh mạch chủ dưới phía dưới tĩnh mạch thận, đến hạch cạnh tĩnh mạch chủ, cạnh động mạch chủ bụng. Khi bướu tinh hoàn được phẫu thuật qua ngã bẹn, sự di căn hạch sẽ lan thêm qua hạch chậu. **Nếu bướu được sinh thiết hoặc cắt tinh hoàn qua ngã bìu thì sự di căn hạch sẽ lan thêm đến hạch bẹn.**

Giải phẫu bệnh

Hơn 95% ung thư tinh hoàn thuộc loại tế bào mầm (germ cell tumors), chia làm hai nhóm chính như sau:

- **Sêminôm**, (bướu tinh bào, hay còn gọi là sêminôm thuần nhất – pure seminoma) **chiếm 40%, trong đó**
 - * Loại cổ điển (>90%), nhuộm PLAP (+) (placental alkaline phosphatase)
 - * Bướu tinh bào tinh (spermatocytic seminoma), ít gặp, PLAP (-); thường ở bệnh nhân lớn tuổi, hiếm khi di căn. Chữa khỏi bằng phẫu thuật cắt tinh hoàn.
- **Bướu tế bào mầm không sêminôm**, **chiếm # 60%**. Nhóm này gồm nhiều loại khác nhau, đôi khi trộn lẫn các loại mô học trong một bướu:
 - o Carcinôm phôi (embryonal carcinoma),

- Bướu túi noãn hoàng (yolk sac tumor), hai loại này thường có AFP tăng cao (alpha foeto protein),
- Carcinôm đệm nuôi (choriocarcinoma), có β -hCG tăng cao (> 500 đơn vị/ ml)
- Bướu quái (teratoma)
- Sêminôm không thuần nhất (phần lớn là sêminôm nhưng có trộn lẫn các loại khác, thường kèm AFP hoặc β -hCG tăng cao).

Một số rất ít loại giải phẫu bệnh khác:

- Bướu tế bào Sertoli (tiết ra estrogen, lâm sàng có nữ hóa tuyến vú)
- Bướu tế bào Leydig (tiết ra androgen và estrogen, làm dậy thì sớm, nữ hóa tuyến vú)
- Lymphôm
- Sarcôm cơ vân dạng phôi (thường ở trẻ em)

3. Chẩn đoán

Bệnh sử và khám thực thể

Bệnh nhân thường đến khám vì một bên tinh hoàn lớn dần, chắc, thường không đau. Tuy nhiên có những trường hợp bệnh cảnh sưng tinh hoàn, gây cảm giác khó chịu giống như viêm tinh hoàn hoặc viêm mào tinh hoàn.

Một số tình huống ít gặp hơn là bệnh nhân đến khám vì khối u ở bụng, hoặc khối u ở bẹn (bệnh nhân và bác sĩ có thể nghĩ là hạch bẹn). Nếu hỏi kỹ tiền căn có thể biết được bệnh nhân chỉ có tinh hoàn ở một bên bìu (bướu tinh hoàn lạc chỗ), hoặc có một bên tinh hoàn to bất thường (khối ở bụng là hạch di căn). Tiền căn vô sinh, hiếm muộn cũng thường gặp.

Khám lâm sàng có thể thấy những bất thường đi kèm khác như nữ hóa tuyến vú, giảm sản bộ phận sinh dục, hạch trên đòn, đau bụng/ đau lưng (do di căn hạch sau phúc mạc).

Các xét nghiệm cận lâm sàng

Khảo sát siêu âm hai tinh hoàn

Định tính các dấu hiệu sinh học của bướu/ máu gồm: β -hCG, AFP, LDH (lactate dehydrogenase), công thức máu, sinh hóa máu; đánh giá khả năng sinh sản +/- gửi lưu trữ tinh trùng; Xquang ngực, CT bụng chậu, CT ngực nếu bệnh \geq giai đoạn II.

Nếu các dấu hiệu sinh học của bướu tăng cao trước khi phẫu thuật, nên đo lặp lại trong lúc mổ (lấy từ máu tĩnh mạch thượng tĩnh) và sau điều trị để theo dõi.

Thời gian bán hủy của β -hCG là từ 24-36 giờ, của AFP là 3,5 - 6 ngày. β -hCG thường không tăng hoặc tăng nhẹ (< 500 mIU/ ml) và AFP không tăng trong trường hợp sêminôm thuần nhất. Nếu AFP tăng hoặc β -hCG tăng cao thì không phải là sêminôm thuần nhất.

Làm xạ hình xương và MRI não đối với bệnh giai đoạn III hoặc khi lâm sàng có triệu chứng.

Xếp hạng TNM theo AJCC 2002

T: Bướu nguyên phát

Mức lan rộng của bướu nguyên phát thường được xếp hạng sau khi cắt tinh hoàn, vì vậy việc xếp giai đoạn sẽ mang tính chất giai đoạn bệnh học (pathologic stage)

pTX: Bướu nguyên phát không thể đánh giá

pT0: Không có chứng cứ về bướu nguyên phát (ví dụ: mô học là sẹo mổ ở tinh hoàn)

pTis: ung thư tế bào mầm trong ống (carcinoma in situ)

pT1: Bướu khu trú ở tinh hoàn và mào tinh hoàn, không xâm lấn mạch máu hoặc mạch lymphô; bướu có thể xâm lấn lớp vỏ trắng (tunica albuginea) nhưng chưa đến lớp tinh mạc (tunica vaginalis)

pT2: Bướu khu trú ở tinh hoàn và mào tinh hoàn kèm xâm lấn mạch máu hoặc mạch lymphô; bướu xâm lấn qua lớp vỏ trắng và lớp tinh mạc

pT3: Bướu xâm lấn thừng tinh +/- mạch máu/mạch lymphô

pT4: Bướu xâm lấn bìu +/- mạch máu/mạch lymphô

N: Hạch vùng, trên lâm sàng

NX: Hạch vùng không thể đánh giá

N0: Không có di căn hạch vùng

N1: Di căn hạch một hoặc nhiều hạch với kích thước hạch lớn nhất ≤ 2 cm;

N2: Di căn hạch một hoặc nhiều hạch với kích thước hạch lớn nhất > 2 cm nhưng ≤ 5 cm;

N3: Di căn hạch với kích thước khối hạch lớn nhất > 5 cm

N: Hạch vùng, bệnh học

pNX: Hạch vùng không thể đánh giá

pN0: Không có di căn hạch vùng

pN1: Di căn hạch với kích thước hạch lớn nhất ≤ 2 cm hoặc ≤ 5 hạch (+) và không có hạch nào có kích thước lớn nhất > 2 cm

pN2: Di căn hạch với kích thước hạch lớn nhất > 2 cm nhưng ≤ 5 cm; hoặc di căn > 5 hạch (+) và không có hạch nào có kích thước lớn nhất > 5 cm; hoặc có chứng cứ bướu xâm lấn ngoài hạch

pN3: Di căn hạch với kích thước khối hạch lớn nhất > 5 cm

M: Di căn xa

MX Di căn xa không thể đánh giá

M0 Không có di căn xa

M1 Có di căn xa

M1a Di căn hạch ngoài hạch vùng hoặc di căn phổi

M1b Di căn xa nơi khác, không phải hạch hoặc phổi

S: Dấu hiệu sinh học (DHSB) của bướu trong huyết thanh (Serum tumor markers)

SX: DHSB không thể thực hiện hoặc đã không được thực hiện

S0: Lượng DHSB trong giới hạn bình thường

S1: LDH $< 1.5 \times N$ và hCG (mIU/ml) $< 5,000$ và AFP (ng/ml) $< 1,000$

S2: LDH $1.5-10 \times N$ hoặc hCG (mIU/ml) $< 5,000-50,000$ hoặc AFP (ng/ml) $1,000-10,000$

S3: LDH $> 10 \times N$ hoặc hCG (mIU/ml) $> 50,000$ hoặc AFP (ng/ml) $> 10,000$

(N là giới hạn trên của giá trị bình thường của LDH)

Xếp giai đoạn

Giai đoạn 0: pTis N0 M0 S0

Giai đoạn I: pT1-4 N0 M0 SX

Giai đoạn IA: pT1 N0 M0 S0

Giai đoạn IB: pT2 N0 M0 S0, pT3 N0 M0 S0, pT4 N0 M0 S0

Giai đoạn IS: Bất kỳ pT/Tx N0 M0 S1-3

Giai đoạn IIA: Bất kỳ pT/Tx N1 M0 S0, Bất kỳ pT/Tx N1 M0 S1

Giai đoạn IIB: Bất kỳ pT/Tx N2 M0 S0, Bất kỳ pT/Tx N2 M0 S1

Giai đoạn IIC: Bất kỳ pT/Tx N3 M0 S0, Bất kỳ pT/Tx N3 M0 S1

Giai đoạn III: Bất kỳ pT/Tx Bất kỳ N M1 SX

Giai đoạn IIIA: Bất kỳ pT/Tx Bất kỳ N M1a S0, Bất kỳ pT/Tx Bất kỳ N M1a S1

Giai đoạn IIIB: Bất kỳ pT/Tx N1-3 M0 S2, Bất kỳ pT/Tx Bất kỳ N M1a S2

Giai đoạn IIIC: Bất kỳ pT/Tx N1-3 M0 S3, Bất kỳ pT/Tx Bất kỳ N M1a S3,
Bất kỳ pT/Tx Bất kỳ N M1b Bất kỳ S

Chẩn đoán giai đoạn theo Bệnh viện Royal Marsden, Anh Quốc

Giai đoạn I: bướu khu trú ở tinh hoàn, (không có bằng chứng di căn hạch hoặc di căn xa)

Giai đoạn II: có di căn hạch dưới cơ hoành

IIA: kích thước hạch lớn nhất < 2 cm

IIB: kích thước hạch lớn nhất > 2 nhưng < 5 cm

IIC: kích thước hạch lớn nhất > 5 nhưng < 10 cm

IID: kích thước hạch lớn nhất > 10 cm

Giai đoạn III: có di căn hạch trên cơ hoành

Giai đoạn IV: di căn xa ngoài hạch

4. Điều trị

Các khuyến cáo điều trị đối với sêminôm

**Đối với tất cả bệnh nhân, phẫu thuật cắt tinh hoàn mang bướu qua ngả bẹn và cột
thưng tinh phía trên cao.**

Sêminôm giai đoạn I, sau phẫu thuật, có 3 hướng xử trí:

- hoặc theo dõi sát: tái khám và làm các xét nghiệm định kỳ (CT bụng, Xquang ngực, dấu hiệu sinh học ...) mỗi 3 tháng. Tỷ lệ tái phát 16%.
- hoặc xạ trị phòng ngừa vào hạch cạnh động mạch chủ +/- hạch chậu, tổng liều 20 Gy/ 10-12 phân liều.
- hoặc hóa trị đơn chất với carboplatin x 2 chu kỳ

Giai đoạn IIA/ IIB: - hoặc xạ trị 20 Gy vào hạch chậu (cùng bên với bướu tinh hoàn) và hạch cạnh động mạch chủ, sau đó xạ tăng cường vào vùng hạch to thêm 10 Gy đối với giai đoạn IIA, 16 Gy đối với giai đoạn IIB.

- hoặc hóa trị với phác đồ EP (etoposide, cisplatin) x 4 chu kỳ

Giai đoạn IIC/ IID và III: hóa trị đa hóa chất, phác đồ EP x 4 chu kỳ hoặc BEP (bleomycin + etoposide + cisplatin) x 3 chu kỳ.

Sau hóa trị nếu còn sót hạch > 3 cm thì có thể xạ trị khu trú vào vùng hạch này. Nếu hạch còn sót < 3 cm thì theo dõi.

Tiên lượng sống còn 10 năm (seminôm) số liệu của BV Royal Marsden-UK

Giai đoạn I: RFS 96–98%, CSS 99–100%

Giai đoạn IIA: RFS 92%, CSS 96–100%

Giai đoạn IIB: RFS 86%, CSS 96–100%

Giai đoạn IIC: RFS 70%, OS 90% (xạ trị đơn thuần)

Giai đoạn IID: RFS 50% (xạ trị đơn thuần), 90% (hóa trị)

Giai đoạn IIIA/B: OS 90%

Giai đoạn IIIC: OS 80%

(RFS: recurrence free survival – sống còn không bệnh tái phát)

(CSS: cause-specific survival – sống còn với nguyên nhân tử vong đặc hiệu do bệnh)

Khuyến cáo điều trị đối với bướu tế bào mầm không - sêminôm

Giai đoạn IA: - Phẫu thuật mở nạo hạch sau phúc mạc, bảo tồn thần kinh,

- hoặc theo dõi sát nếu bệnh nhân có điều kiện tái khám đều đặn.

Giai đoạn IB: - Phẫu thuật mở nạo hạch sau phúc mạc, bảo tồn thần kinh,

- hoặc hóa trị BEP x 2 chu kỳ
- hoặc theo dõi sát nếu là bướu T2 và bệnh nhân có điều kiện tái khám đều đặn.

Giai đoạn IS: Hóa trị phác đồ EP x 4 chu kỳ hoặc BEP x 3 chu kỳ

Giai đoạn IIA: Nếu dấu hiệu sinh học âm tính, Phẫu thuật mở nạo hạch sau phúc mạc, bảo tồn thần kinh, hoặc hóa trị EP x 4 chu kỳ hoặc BEP x 3 chu kỳ.

Nếu dấu hiệu sinh học bướu còn dương tính, tiếp tục hóa trị.

Giai đoạn IIB: Nếu dấu hiệu sinh học âm tính, Phẫu thuật mở nạo hạch sau phúc mạc, bảo tồn thần kinh, hoặc hóa trị EP x 4 chu kỳ hoặc BEP x 3 chu kỳ.

Nếu dấu hiệu sinh học bướu còn dương tính hoặc di căn hạch đa ổ, nhiều vị trí rải rác, tiếp tục hóa trị.
Giai đoạn IIC/ IIIA: hóa trị ngay từ đầu. Nếu có di căn não thì xạ trị vào toàn bộ não.

Tiên lượng sống 5 năm của ung thư tinh hoàn loại không-sêminôm

Giai đoạn I - Sống còn 5 năm: 100%

Giai đoạn II - Sống còn 5 năm: 95%

Giai đoạn III - Loại Tiên lượng tốt: 80-85%

- Loại tiên lượng xấu (IIIC, dấu sinh học tăng rất cao): 48%