

Tổng quan

Đặc điểm giải phẫu bệnh, hóa mô miễn dịch và biến đổi gen *MET* trong carcinôm tế bào thận dạng nhú

Bùi Thị Thanh Tâm^{1*}, Hồ Anh Thi¹, Phạm Quốc Thắng¹, Ngô Quốc Đạt¹

Bộ môn Mô phổi - Giải phẫu bệnh, Trường Y, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

*Tác giả liên hệ (Corresponding author): Bùi Thị Thanh Tâm; Email: buithithanhtamyds@ump.edu.vn

Ngày nhận bài (Received): 03/05/2026; Ngày duyệt đăng (Accepted): 03/06/2026; Ngày xuất bản (Published): 10/08/2026

DOI:10.34071/jmp.2026.S-2.5

Tóm tắt

Carcinôm tế bào thận dạng nhú (PRCC) là thể mô bệnh học phổ biến thứ hai, chiếm 10 - 15% trường hợp carcinôm tế bào thận. Tuy chiếm tỷ lệ thấp hơn so với carcinôm tế bào sáng ở thận, nhưng nhóm bệnh nhân PRCC ở giai đoạn tiến triển hoặc di căn có thời gian sống ngắn hơn rõ rệt. Gần đây, PRCC đã được chứng minh có liên quan đến các đột biến hoạt hóa gen *MET*, đặc biệt, 81% trường hợp PRCC loại 1 có biến đổi gen *MET*, bao gồm đột biến vùng tyrosine kinase *MET*, tăng số bản sao nhiễm sắc thể 7, tăng số bản sao gen *MET*. Với vai trò vừa là gen sinh ung, vừa là gen thúc đẩy quá trình xâm lấn và di căn, *MET* trở thành một ứng viên đầy tiềm năng trong liệu pháp điều trị nhắm trúng đích. Trong bài tổng quan này, chúng tôi đề cập đến các hình thái mô bệnh học, hóa mô miễn dịch, đột biến và khuếch đại gen *MET* trong carcinôm tế bào thận dạng nhú.

Từ khóa: Carcinôm tế bào thận dạng nhú; đột biến gen *MET*; khuếch đại gen *MET*; hóa mô miễn dịch c-*MET*; đột biến vùng tyrosine kinase *MET*.

A review of pathological characteristics, immunohistochemistry and *MET* genetic aberrations in papillary renal cell carcinoma

Bui Thi Thanh Tam^{1*}, Ho Anh Thi¹, Pham Quoc Thang¹, Ngo Quoc Dat¹

Embryology - Pathology department, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

Abstract

Papillary renal cell carcinoma (PRCC) is the second most common histological subtype of renal cell carcinoma, accounting for approximately 10 - 15% of all RCC cases. Although its incidence is lower than that of clear renal cell carcinoma, patients with advanced or metastatic PRCC exhibit significantly shorter survival. Recent studies have demonstrated a strong association between PRCC and activating mutations in the *MET* gene. Notably, up to 81% of type 1 PRCC cases are *MET*-driven, involving *MET* tyrosine kinase domain mutations, chromosome 7 copy number gains, and *MET* gene amplification. As an oncogene implicated in tumorigenesis, invasion, and metastasis, *MET* has emerged as a promising target for precision therapies. In this manuscript, we review the pathological characteristics, immunohistochemistry, the spectrum of *MET* mutations and amplifications in PRCC.

Key words: Papillary renal cell carcinoma; *MET* gene mutation; *MET* amplification; c-*MET* immunohistochemistry; *MET* tyrosine kinase domain mutation.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Carcinôm tế bào thận (RCC) là loại ung thư (UT) phổ biến đứng hàng thứ bảy ở nam giới, thứ mười ở nữ giới, thường gặp trên người lớn tuổi, với tỷ lệ mắc và tử vong ngày càng gia tăng trên toàn thế giới [1]. Tại thời điểm chẩn đoán, khoảng 30% trường hợp ở giai đoạn xâm lấn ngoài thận hoặc đã di căn xa và một phần ba các tổn thương tương chừng khu trú lại tái phát di căn sau phẫu thuật, khi đó, hầu hết bệnh nhân (BN) đáp ứng kém với điều trị toàn thân và có tỷ lệ sống 5 năm dưới 10% [2].

Carcinôm tế bào thận dạng nhú (PRCC) là thể mô

bệnh học phổ biến thứ hai, chiếm 10 - 15% trường hợp RCC [3]. Tuy chiếm tỷ lệ thấp hơn so với carcinôm tế bào sáng ở thận (CRCC), nhưng nhóm BN PRCC ở giai đoạn tiến triển hoặc di căn (mPRCC) có thời gian sống ngắn hơn rõ rệt [4]. Trong nhiều thập kỷ qua, các BN PRCC vẫn chưa có biện pháp điều trị tối ưu do nhiều nguyên nhân: (1) Chưa hiểu rõ về cơ sở phân tử của PRCC không di truyền, (2) Các thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn trên dân số mPRCC còn hạn chế, (3) Liệu pháp điều trị hàng đầu phần lớn dựa trên những tiến bộ đạt được trong điều trị CRCC - một phân nhóm mô bệnh học có các biến đổi phân tử

hoàn toàn khác biệt với PRCC.

Nhờ sự phát triển của sinh học phân tử (SHPT), quá trình sinh ung và các con đường tín hiệu quan trọng trong PRCC dần được sáng tỏ. PRCC đã được chứng minh có liên quan đến các đột biến hoạt hóa gen *MET*, nằm trên nhiễm sắc thể (NST) 7q21 - q31, mã hóa thụ thể tyrosine kinase cho phối tử HGF [5]. Đột biến *MET* đã được tìm thấy trên những BN mắc PRCC di truyền và mắc phải, với tỷ lệ đột biến từ 8% - 21,6%, thường gặp ở vị trí codon 1112, 1110, 1124 (exon 16) và codon 1238, 1246, 1248, 1268 (exon 19) [4, 6]. Ngoài ra, phần lớn BN PRCC có hiện tượng nhân đôi NST 7, làm gia tăng số bản sao gen *MET* dẫn đến biểu hiện quá mức protein c-MET [7]. Tình trạng biến đổi gen *MET* (*MET* - driven), bao gồm đột biến vùng tyrosine kinase *MET*, tăng số bản sao NST 7, tăng số bản sao gen *MET* được tìm thấy trong 81% BN PRCC loại 1 [7]. Với vai trò vừa là gen sinh ung, vừa là gen thúc đẩy quá trình xâm lấn và di căn, *MET* trở thành một ứng viên đầy tiềm năng trong liệu pháp điều trị nhắm trúng đích. Hiện tại, Cabozantinib được xem là liệu pháp ưu tiên hàng đầu cho BN PRCC [8]. Ngoài ra, một số thuốc ức chế *MET* khác như Foretinib và Crizotinib cũng cho thấy kết quả khả quan với tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) lên đến 50% [9, 10].

Với bối cảnh cá thể hóa điều trị như hiện nay, hướng đến việc điều trị riêng biệt và phù hợp với các đặc tính sinh học đặc trưng của từng người bệnh, việc phân nhóm mô bệnh học PRCC cùng với đánh giá bản chất sinh học của gen *MET* là điều vô cùng cần thiết. Tại Việt Nam, cho đến hiện nay, vẫn chưa có

ngghiên cứu (NC) nào đánh giá về mô bệnh học PRCC nói riêng, cũng như giá trị các dấu ấn hóa mô miễn dịch (HMD) và đột biến gen trên phân nhóm này.

2. NỘI DUNG TỔNG QUAN

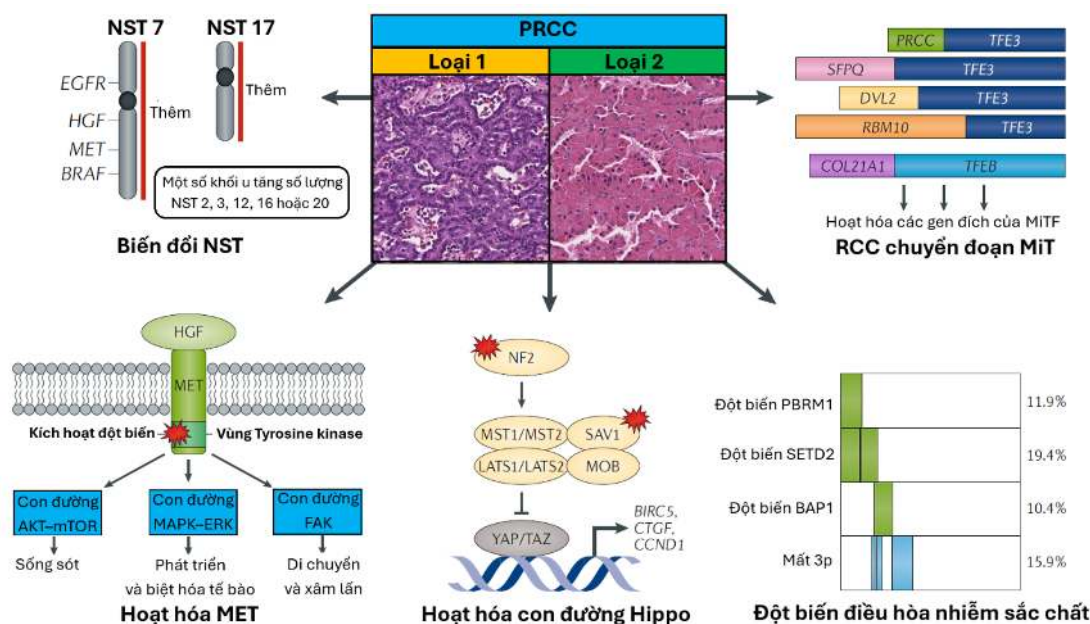
2.1. Các điểm bất cập trong hệ thống phân loại carcinôm tế bào thận dạng nhú cổ điển

PRCC lần đầu tiên được công nhận là một thực thể riêng biệt trong Hệ thống phân loại RCC của Heidelberg gần hai thập kỷ trước. Sự phân loại này dựa trên bằng chứng từ các NC di truyền trên PRCC mang tính gia đình, ghi nhận đa số các trường hợp có đột biến *MET*. Theo phân loại mô học cổ điển, PRCC được phân thành 2 nhóm: loại 1 và loại 2 dựa trên các đặc điểm về cấu trúc nhú, hình thái nhân, bào tương (Bảng 1).

Tuy nhiên, một trở ngại lớn đối với phân tích sống còn trong hầu hết các NC là sự biến thiên cực kỳ lớn trong tỷ lệ phân nhóm PRCC loại 1 và loại 2. Tỷ lệ PRCC loại 1 được báo cáo dao động từ 32% - 73%, trong khi PRCC loại 2 dao động từ 27% - 68% [11,12]. Sự biến thiên này là do một tỷ lệ không nhỏ các trường hợp PRCC không thỏa toàn bộ tiêu chí của bất kỳ loại nào hoặc có hình thái hỗn hợp giữa loại 1 và loại 2. Những khối u này đã được mô tả với nhiều thuật ngữ khác nhau như: PRCC không thể phân loại cụ thể (PRCC - NOS), hỗn hợp (mixed), không phân loại được (unclassified), chồng lấp (overlapping). Tỷ lệ PRCC - NOS lên đến 31% - 47% [11, 13]. Đặc biệt, PRCC về bản chất là khối u không đồng nhất, giữa các phân nhóm cũng có sự khác biệt rõ rệt về mặt SHPT [14] (Sơ đồ 1).

Bảng 1. So sánh đặc điểm vi thể giữa PRCC loại 1 và loại 2 [3, 5]

Đặc điểm	PRCC loại 1	PRCC loại 2
Màu sắc tổng thể	Ái kiềm	Ái toan
Cấu trúc nhú	Nhú mảnh, phủ bởi một hàng tế bào tròn nhỏ, đồng dạng	Nhú rộng, phủ nề, tế bào tròn, lớn, xếp giả tầng, có thể hiện diện nhú dạng cầu thận
Nhân	Nhân nhỏ, bầu dục, ái kiềm, nằm sát đáy	Nhân lớn, tròn, xếp giả tầng, độ mô học cao
Hạt nhân	Hạt nhân không rõ	Hạt nhân rõ
Bào tương	Bào tương ít, ái kiềm	Bào tương nhiều, ái toan
Bọt bào, thể cát	Có thể xuất hiện	Hiện diện
Tiền lượng	Tiền lượng tốt	Tiền lượng kém
Tốc độ phát triển	Chậm	Nhanh
Khả năng di căn	Ít di căn	Dễ di căn hơn



Sơ đồ 1. Những biến đổi phân tử chính xuất hiện trong hai nhóm PRCC [14].

Trong phân tích của Mạng lưới nghiên cứu bản đồ gen ung thư (TCGA), biến đổi di truyền đặc trưng trong PRCC loại 1 là trisomy NST 7 và 17 (80 - 95% trường hợp) [14]. Nhiều gen sinh ung tiềm năng được mã hóa trên NST 7, bao gồm *MET*, *EGFR* và *BRAF*, trong đó *MET* là đột biến thường gặp nhất, xảy ra tại vùng tyrosine kinase, dẫn đến hoạt hóa tín hiệu *MET*, từ đó tăng cường các con đường sống sót, tăng sinh và di chuyển tế bào. Phân tích của TCGA xác định 81,3% BN PRCC loại 1 có biến đổi *MET* (bao gồm biến đổi RNA phiên mã, trisomy NST 7, tổ hợp gen), trong đó, các đột biến *MET* (soma hoặc di truyền) xuất hiện trong 18,6% trường hợp PRCC loại 1.

Khác với PRCC loại 1, trisomy hoặc đa bội NST 7 và 17 không thường gặp trong PRCC loại 2 [14]. Thay vào đó, mất NST 22 và 9p là biến đổi bản sao đặc trưng, xuất hiện lần lượt trong 30,4% và 25% trường hợp PRCC loại 2, ngoài ra, tăng số lượng NST 12, 16 và 20 cũng thường gặp [14]. Sự hiện diện của nhiều bất thường NST, đặc biệt là mất 9p, liên quan đến giai đoạn muộn, bệnh tiến triển và tiên lượng xấu. NST 22q chứa hai gen ức chế u đã biết: *SMARCB1* (mã hóa protein của phức hợp SWI/SNF) và *NF2* (mã hóa chất điều hòa của con đường Hippo). PRCC loại 2 có biểu hiện bất hoạt *CDKN2A*, đột biến *SETD2* và tăng cường hoạt động của con đường phản ứng chống oxy hóa *NRF2*. Bất hoạt *CDKN2A* có thể khiến khối u PRCC loại 2 nhạy cảm với các thuốc ức chế CDK4/6 như Palbociclib, Ribociclib hoặc Abemaciclib [15]. So với loại 1, PRCC loại 2 có sự tăng biểu hiện mRNA của con đường *NRF2-ARE*, do đó, loại 2 thường có

đột biến các gen điều hòa hoặc tăng cường kích hoạt con đường *NRF2-ARE* (*MRP2*, *NFE2L2*, *CUL3*, *KEAP1* và *SIRT1*). Đặc biệt, *ABCC2* (còn gọi là *MRP2*) thuộc gia đình các protein vận chuyển ABC, là một phần của con đường đáp ứng *NRF2-ARE*, tham gia vào cơ chế kháng thuốc và hóa trị. *ABCC2* được xác định là một dấu ấn quan trọng, biểu hiện trong PRCC loại 2 cao hơn 79 lần so với PRCC loại 1 ($p = 0,0002$), điều này có thể giải thích lý do PRCC loại 2 thường có tiên lượng xấu hơn [15].

2.2. Cập nhật phân loại prcc theo tổ chức y tế thế giới năm 2022

Trong phân loại lần thứ 5 của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2022, các tác giả không còn khuyến nghị phân nhóm PRCC thành loại 1 và loại 2 [16]. Nguyên nhân là do sự chồng lấp về mặt hình thái học giữa hai phân nhóm, với nhiều khối u có kiểu hình hỗn hợp, khiến việc phân loại trở nên chủ quan và ít giá trị thực tiễn. Đồng thời, các đặc điểm phân tử khác nhau trong PRCC cho thấy các khối u không chỉ đơn thuần thuộc hai nhóm riêng biệt. Ngoài ra, việc phân nhóm này không ảnh hưởng đáng kể đến tiên lượng sống còn của BN khi so sánh với các yếu tố tiên lượng khác như giai đoạn lâm sàng. Thay vào đó, cách tiếp cận hiện tại nhấn mạnh vào việc phân loại dựa trên đặc điểm mô bệnh học và phân tử, giúp định hướng chẩn đoán và điều trị chính xác hơn.

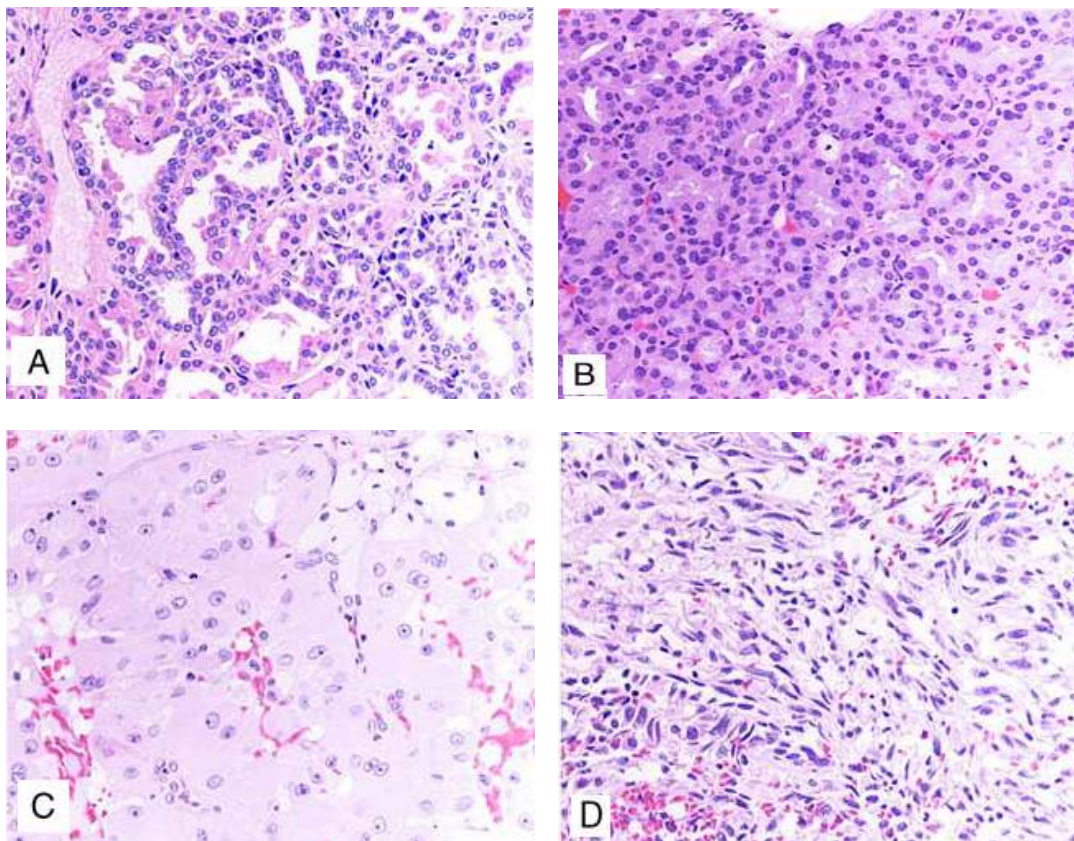
Bảng phân loại WHO 2022 dựa trên phân độ ISUP của hạt nhân, với PRCC độ thấp (ISUP 1 - 2) thường có đột biến trên con đường tín hiệu *MET* (đặc biệt trong các hội chứng di truyền) và PRCC độ cao

(ISUP 3 - 4) có xu hướng biểu hiện các đột biến ở *CDKN2A*, *MYC* và *NRF2/ARE* [16]. Tuy nhiên, do nhiều thử nghiệm lâm sàng trước năm 2022 vẫn sử dụng thuật ngữ theo phân loại cũ, trong thực hành, WHO khuyến cáo có thể giữ lại thuật ngữ 2016 trong ngoặc đơn khi đưa ra chẩn đoán, ví dụ: PRCC độ cao ISUP 3 theo phân loại WHO 2022 (trước đây là PRCC loại 2 theo phân loại WHO 2016). Các yếu tố tiên lượng khác như giai đoạn pTNM, xâm lấn mạch bạch huyết, biệt hóa dạng sarcôm hoặc dạng cơ vân vẫn được giữ nguyên. Đặc biệt, hoại tử không được công nhận là một yếu tố tiên lượng xấu đối với loại carcinôm này.

Hiện tại, “PRCC loại 1” trước đây được xem là “PRCC cổ điển”. Những khối u có hình thái như nổi bật, trước đây được coi là “PRCC loại 2”, nay đã được nhận diện là những thực thể u với nền tảng phân tử khác biệt, bao gồm RCC do thiếu hụt *FH*, RCC thiếu hụt *SMARCB1*, RCC do chuyển đoạn gen *MiTF*, RCC có tái sắp xếp *ALK*, RCC liên quan đến

bệnh nang thận (ACD-RCC) và RCC dạng nang - đặc ái toan. Chẩn đoán PRCC độ cao hiện nay là một chẩn đoán loại trừ, chỉ có thể được xác định sau khi đã loại trừ RCC có tái sắp xếp *TFE3*, có biến đổi *TFEB* và thiếu hụt *FH*. Với các bác sĩ lâm sàng, chẩn đoán PRCC đồng nghĩa với việc đề xuất tư vấn di truyền nhằm tầm soát hội chứng UT liên quan di truyền, bất kể tuổi của BN.

Phổ hình thái học của PRCC cũng đã được mở rộng, bao gồm nhiều kiểu hình PRCC khác biệt, gần đây đã được mô tả như PRCC biến thể đặc, RCC kiểu hình đôi giữa dạng phế nang - gai (BSA-PRCC), PRCC dạng phòng bào (Tân sinh thận dạng nhú nhân đảo cực) và PRCC dạng Warthin. Một số kiểu hình này đã được liên kết với các đặc điểm miễn dịch học và thay đổi phân tử cụ thể. Ví dụ, Tân sinh thận dạng nhú nhân đảo cực luôn dương tính với GATA3 và âm tính với Vimentin, đồng thời có các đột biến *KRAS* tái phát, ngay cả trong những khối u rất nhỏ.



Hình 1. Phân nhóm PRCC theo WHO 2022 [17]

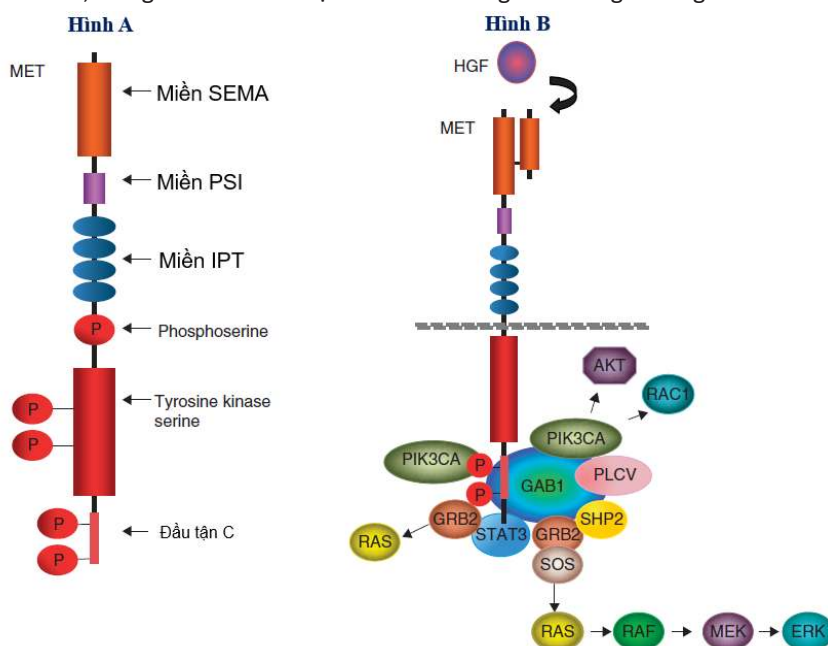
- (A) PRCC độ thấp ISUP 1 - WHO 2022 (loại 1 - WHO 2016)
- (B) PRCC độ thấp ISUP 2 - WHO 2022 (loại 1 - WHO 2016)
- (C) PRCC độ cao ISUP 3 - WHO 2022 (loại 2 - WHO 2016)
- (D) PRCC độ cao ISUP 4 - WHO 2022 (loại 1 - WHO 2016)

2.3. Tổng quan về gen *MET*

c-MET là thụ thể tyrosine kinase (TK) có vai trò gắn kết với yếu tố tăng trưởng tế bào gan (HGF, còn được gọi là scatter factor (SF)) trên bề mặt tế bào. c-MET được mã hóa bởi gen *MET* nằm trên NST 7q21–q31, có chiều dài 120 kb và bao gồm 21 exon cùng 20 intron. Cả *MET* và HGF đều nằm trên NST số 7 [5]. *MET* được tổng hợp dưới dạng tiền chuỗi đơn, sau đó bị cắt bởi protease để tạo thành tiểu đơn vị α ngoại màng tế bào (50 kDa) được glycosyl hóa cao và liên kết bằng cầu disulfide với tiểu đơn vị β xuyên màng (145 kDa) - mang vùng tyrosine kinase nội bào.

Ở trạng thái không hoạt động, *MET* có cấu trúc không cho phép tiếp cận ATP [5]. Trong điều kiện sinh lý, *MET* được hoạt hóa khi vùng ngoại bào của *MET* liên kết với phối tử HGF. *MET* thường được biểu hiện bởi tế bào biểu mô, trong khi HGF chỉ được biểu

hiện ở các tế bào có nguồn gốc trung mô. Để liên kết với vùng ngoại bào của protein *MET*, HGF cần được hoạt hóa, từ dạng bất hoạt liên kết với proteoglycan heparin trong chất nền ngoại bào, thông qua HGFAC - một serine protease ngoại bào [4]. Khi HGF gắn vào *MET* sẽ kích thích dimer hóa thụ thể và tự phosphoryl hóa tại Tyr 1234 và Tyr 1235, dẫn đến phosphoryl hóa Tyr 1349 và Tyr 1356, tạo docking site, kích hoạt các con đường tín hiệu nội bào, dẫn đến nhiều đáp ứng sinh học khác nhau, bao gồm tăng sinh, sống sót, di căn và xâm lấn. Cụ thể hơn, sự hoạt hóa *MET* có liên quan đến quá trình sinh UT và di căn thông qua cơ chế tách rời tế bào, di chuyển và xâm lấn [4]. Trong bối cảnh sinh lý, sự hoạt hóa *MET* là sự kiện thoáng qua. Tuy nhiên, trong quá trình chuyển dạng ác tính và di căn, *MET* bị mất kiểm soát, dẫn đến hoạt hóa liên tục của các yếu tố tín hiệu xuống dòng, thúc đẩy chương trình tăng trưởng xâm lấn.



Sơ đồ 2. Cấu trúc (A) bao gồm phần ngoại bào và nội bào và con đường tín hiệu của thụ thể c-MET (B). Phối tử của c-MET là yếu tố tăng trưởng tế bào gan (HGF), được tiết ra bởi các tế bào trung mô và là phối tử duy nhất được biết đến của c-MET [5]

2.4. Các biến đổi gen *MET* trong prcc

2.4.1. Biểu hiện quá mức của protein c-MET trong PRCC

Biểu hiện quá mức c-MET được phát hiện là một trong những cơ chế đầu tiên dẫn đến rối loạn điều hòa *MET*, có thể phát sinh từ những thay đổi trong quá trình phiên mã và dịch mã. Tiền gen sinh ung *MET* nằm trên vị trí 7q31.1 và 95% trường hợp PRCC có trisomy NST số 7, do đó, có thể làm tăng số bản sao mRNA của *MET* [14].

NC của tác giả Lubensky và cs trên 34 BN PRCC, ghi nhận tất cả các trường hợp (cả di truyền và mắc phải) có đột biến *MET* đều đặc trưng bởi hình thái nhú loại 1, đồng thời, protein c-MET biểu hiện mạnh (từ 80% đến 100%) trên màng tế bào và bào tương của tế bào u PRCC thông qua phương pháp nhuộm HMMD [18]. Nhiều dấu ấn HMMD đã được phát triển, bao gồm các kháng thể đơn dòng, đa dòng, kể cả các kháng thể phát hiện *MET* đã phosphoryl hóa, trong đó, phổ biến nhất là kháng thể đơn dòng kháng

c-MET từ nhỏ (SP44) do Ventana Medical Systems Inc. sản xuất.

Một điều thú vị là c-MET có thể biểu hiện khác biệt giữa các khối u xuất hiện trên cùng một BN. NC gần đây của tác giả Paul và cs trên 51 ca PRCC, phát hiện các khối u PRCC xuất hiện không đồng thời trong 3 trường hợp và nhiều ổ trong 8 trường hợp [19]. Trường hợp các khối u xuất hiện không đồng thời ở 3 BN: (1) Một BN có hai khối u xuất hiện cách nhau 3 năm, cả hai đều âm tính với nhuộm c-MET ở bào tương và màng tế bào, (2) Một BN khác có khối u ban đầu âm tính với c-MET, nhưng khối u xuất hiện sau 3 năm lại có nhuộm c-MET dương tính trung bình (ở cả bào tương và màng tế bào), (3) Một BN có 3 khối u xuất hiện trong vòng 18 tháng: Khối u thứ nhất âm tính với nhuộm c-MET, khối u thứ hai có nhuộm c-MET mức 1, khối u thứ ba có nhuộm c-MET mức 2 (ở cả bào tương và màng tế bào). Trường hợp khối u nhiều ổ trên 8 BN, các khối u này xuất hiện ở vị trí cách xa đáng kể so với khối u chính, sau khi phân tích, tác giả ghi nhận nhuộm HMMD c-MET dương tính 7 trong số 8 trường hợp, với mức độ nhuộm từ 1 đến 3 trong từng trường hợp.

Việc tăng biểu hiện MET làm gia tăng hiện tượng phosphoryl hóa không phụ thuộc vào phối tử, từ đó hoạt hóa các con đường tín hiệu, dẫn đến sự di căn, xâm lấn mạnh của khối u, cũng như tiên lượng sống còn kém [5]. Sự biểu hiện bất thường của các thành phần trong con đường MET, bao gồm protein MET, có liên quan đến tiên lượng xấu và đặc điểm xâm lấn trong nhiều loại UT, bao gồm cả PRCC. NC gần đây của tác giả Paul và cs ghi nhận sự biểu hiện quá mức của protein c-MET có liên quan đến kiểu hình xâm lấn mạnh hơn, giai đoạn bệnh cao hơn [19]. Cụ thể, trong NC này, 5 trường hợp BN có di căn tại thời điểm chẩn đoán, và toàn bộ khối u nguyên phát đều có biểu hiện c-MET mức 3. Tất cả 10 trường hợp có di căn hạch bạch huyết khi chẩn đoán cũng có biểu hiện c-MET cao.

2.4.2. Sự gia tăng số bản sao NST 7 và số bản sao gen MET

Khuếch đại gen là một biến đổi di truyền phổ biến trong UT, thường dẫn đến tăng biểu hiện protein thông qua việc làm tăng quá mức sản phẩm được mã hóa bởi gen bị khuếch đại. Mặc dù khuếch đại gen và tăng biểu hiện protein là hai hiện tượng khác biệt nhưng lại liên quan mật thiết với nhau. Thông thường, tăng biểu hiện protein của các thụ thể tyrosine kinase (RTK) có thể gây ra tác dụng sinh ung do làm tăng nồng độ thụ thể tại chỗ, dẫn đến hiện tượng tự dimer hóa các thụ thể, từ đó kích hoạt quá mức các con đường tín hiệu nội bào. Trong PRCC, tỷ

lệ khuếch đại *MET* dao động từ 3% đến 13% [8, 14]. Khuếch đại gen *MET* và thay đổi số lượng bản sao có thể xuất phát từ khuếch đại khu trú hoặc khuếch đại vùng của gen *MET*, hoặc từ tình trạng đa bội. Trong trường hợp khuếch đại khu trú, số lượng bản sao gen *MET* tăng lên mà không có sự nhân đôi NST 7. Ngược lại, khuếch đại do đa bội là kết quả của việc nhân đôi một phần hoặc toàn bộ NST 7, dẫn đến sự hiện diện nhiều bản sao của NST này.

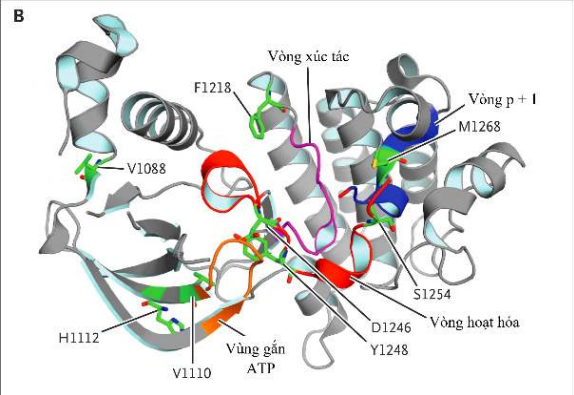
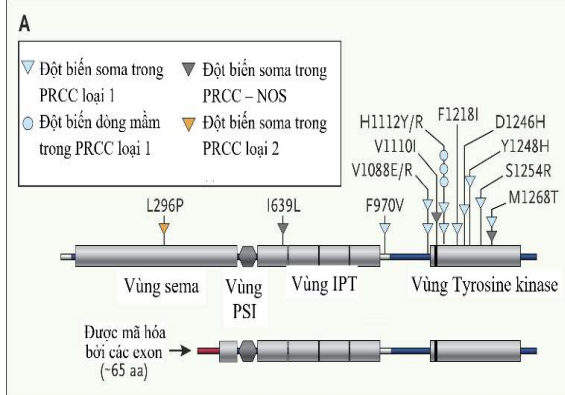
Biến đổi số bản sao (Copy Number Alterations - CNA) là những thay đổi soma trong trình tự DNA xuất hiện trong quá trình tiến triển UT. Những thay đổi về cấu trúc NST được thể hiện dưới dạng tăng hoặc mất số bản sao của các đoạn DNA và thường gặp trong nhiều loại UT khác nhau. Trong PRCC, có ba nhóm chính dựa trên biến đổi số bản sao soma [13]. Nhóm đầu tiên: Thường gặp tình trạng tăng số bản sao của NST 7p và 17p, mất NST Y, kèm tăng thêm ở NST 3q, 8p, 12q, 16q và 20q, nhóm này chủ yếu bao gồm PRCC loại 1 và các khối u độ mô học thấp. Hai nhóm còn lại, chủ yếu gặp trong PRCC loại 2, bao gồm nhóm có tăng số bản sao mức cao (tỷ lệ ≥ 2) ở nhiều NST, bao gồm cả các bất thường tiên phát và thứ phát và nhóm có tăng số bản sao mức thấp (tỷ lệ ≤ 1), đi kèm với mất NST ít phổ biến hơn, trong đó có mất đoạn 17p. Một NC gần đây phát hiện các thay đổi số lượng bản sao xuất hiện trong 81% PRCC loại 1 và 46% PRCC loại 2, trong đó CGH array xác định có 17 trường hợp tăng bản sao *MET* nhưng không có khuếch đại, ngoài ra, tỷ lệ đột biến *MET* được ghi nhận là 21,5% trong PRCC loại 1 (11/51), cao hơn so với các NC trước đó [4]. Những thay đổi số lượng bản sao này có tương quan chặt chẽ với sự gia tăng mức RNA.

2.4.3. Đột biến gen MET trong PRCC

Vào năm 2016, Mạng lưới nghiên cứu bản đồ gen ung thư (TCGA) thực hiện NC trên 161 khối u PRCC, ghi nhận có 75 trường hợp PRCC loại 1, 60 trường hợp PRCC loại 2 và 26 trường hợp PRCC - NOS [14]. Đặc biệt, đột biến *MET* (soma hoặc di truyền) xuất hiện trong 18,6% trường hợp PRCC (17 khối u, bao gồm 3 khối u mang đột biến dòng mầm), trong đó, 14 trường hợp có đột biến *MET* nằm trong miền tyrosine kinase và 13 trường hợp được phát hiện trên các khối u PRCC loại 1 (chiếm 17% trong 75 khối u PRCC loại 1). Ngoài ra, nhóm tác giả còn tìm thấy 3 khối u có hiện tượng dung hợp gen liên quan đến *MET*. Mức biểu hiện mRNA của *MET* và mức phosphoryl hóa protein (pY1235) trong các khối u loại 1 cao hơn đáng kể so với loại 2 ($P < 1 \times 10^{-9}$ và $P = 0,007$, theo kiểm định t), có thể do hiện tượng trisomy NST 7 trong các khối u loại 1. Tình trạng biến đổi gen *MET*

(đột biến, biến thể cắt nối hoặc dung hợp gen) hoặc tăng số bản sao NST 7 (mang gen *MET* nhưng cũng có thể liên quan đến các gen khác) được tìm thấy trong 81,3% PRCC loại 1. Mặc dù sự tăng NST 7 có liên quan

đến sự gia tăng biểu hiện *MET* trong PRCC ($P < 0,001$ theo phân tích phương sai hai yếu tố), các gen sinh ung tiềm năng khác trên NST 7, chẳng hạn như *EGFR*, cũng có thể ảnh hưởng đến quá trình sinh u.

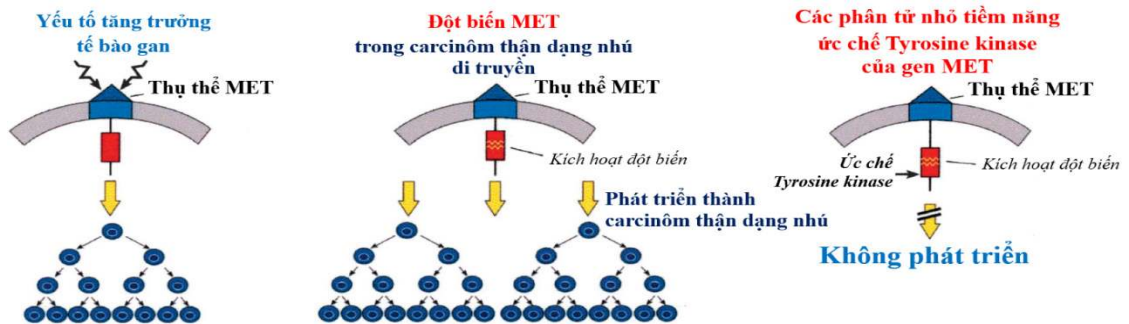


Sơ đồ 3. Các biến đổi gen *MET* trong PRCC [14]. (A) Sơ đồ vị trí các đột biến soma trong *MET*, cùng với đột biến dòng mầm H1112R có liên quan đến HPRCC và một biến thể phiên mã RNA mới của *MET* thiếu các exon 1 và 2 điển hình nhưng có một exon 1 mới được nối với exon 3 điển hình. IPT biểu thị các yếu tố giống immunoglobulin, plexin và yếu tố phiên mã, còn PSI biểu thị plexin, semaphorin và integrin. (B) Cấu trúc tinh thể của miền xúc tác tyrosine kinase của *MET* (RCSB-PDB 3I5N) và các vị trí axit amin bị biến đổi trong PRCC. Tất cả số thứ tự axit amin được căn cứ trên chuỗi protein *MET*

2.5. Kỹ nguyên điều trị mới cho PRCC

Hiện nay, nhiều thuốc ức chế *MET*, bao gồm các chất ức chế tyrosine kinase (TKI) và kháng thể đơn dòng, đã được thử nghiệm trên RCC với kết quả khác nhau. Do PRCC thường liên quan đến các biến đổi *MET*, đặc biệt PRCC loại 1, bao gồm đột biến hoạt hóa *MET* và tăng số lượng bản sao trên NST 7 (nơi

chứa gen *MET*). Do đó, các thuốc ức chế *MET* (*MET TKI*) có thể là lựa chọn ưu tiên. Nhiều NC đã đánh giá hiệu quả của việc ức chế *MET* trong điều trị, với các TKI nhắm trúng đích đa mục tiêu có tác động lên c-Met đã được sử dụng trong nhiều thử nghiệm lâm sàng gần đây, bao gồm Cabozantinib, Capmatinib, Crizotinib, Foretinib, Savolitinib và Tivantinib.



Sơ đồ 4. (A) Gen *MET* liên quan đến HPRCC là một thụ thể trên bề mặt tế bào liên kết với HGF; (B) Đột biến dòng mầm của gen *MET* ở những BN HPRCC có liên quan PRCC loại 1 và có tính chất hai bên, đa ổ; (C) Việc hiểu rõ con đường tín hiệu của gen *MET* đã dẫn đến các NC phát triển các phân tử nhỏ nhằm ức chế con đường này như một hướng điều trị tiềm năng cho PRCC [5]

Choueiri và cs đã báo cáo một NC pha II đánh giá Foretinib (16; GSK 1363089 và XL880), một trong những chất ức chế *MET* đầu tiên, bản chất là một TKI kép nhắm vào c-Met/VEGFR2, trên nhóm BN PRCC có biến đổi *MET* hoặc không có bất thường *MET* [9]. Tổng cộng 74 BN được phân nhóm dựa trên hoạt hóa con đường *MET*, được xác định bằng các tiêu chí sau:

Đột biến *MET* (dòng mầm hoặc soma), khuếch đại *MET* tại vị trí 7q31, tăng số bản sao NST 7 (toàn bộ hoặc vị trí chứa gen *MET*). Tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) đạt 13,5% (KTC 95%: 6,7 - 23,0) và thời gian sống không tiến triển bệnh (PFS) là 9,3 tháng (KTC 95%: 6,9 - 12,9), cao hơn so với các thuốc nhắm *VEGF* trước đây (PFS chỉ đạt 1,6 - 6,6 tháng, tỷ lệ đáp ứng

3 - 13% trong PRCC). Đáng chú ý, trong số 67 trường hợp PRCC, 11 BN có đột biến *MET* dòng mầm (phổ biến nhất là đột biến *MET H1094R*) tìm thấy trong số 11/67 BN. Ngoài ra, trong số 42 BN có đủ DNA để phân tích, 18 BN có sự tăng số lượng NST 7 và 2 BN có khuếch đại *MET*, không BN nào trong số này đồng thời có đột biến dòng mầm hoặc soma ở gen *MET*. Đặc biệt, các BN mang đột biến *MET* dòng mầm đáp ứng điều trị tốt hơn so với nhóm không có đột biến này, với ORR đạt 50% (5/10) ở nhóm BN có đột biến *MET* dòng mầm, so với chỉ 9% (5/57) ở nhóm không mang đột biến này. Điều này gợi ý rằng sàng lọc đột biến *MET*, đặc biệt là đột biến dòng mầm, có thể là một yếu tố hướng dẫn điều trị quan trọng cho BN PRCC, đặc biệt trong việc lựa chọn thuốc nhắm vào *MET* như Foretinib.

Thử nghiệm PAPMET là một NC pha II đa trung tâm trên 147 BN, so sánh bốn thuốc Sunitinib, Cabozantinib, Crizotinib và Savolitinib [8]. Hai nhánh điều trị bằng Crizotinib và Savolitinib bị dừng sớm do không có hiệu quả, trong khi Cabozantinib cho thấy ưu thế vượt trội so với Sunitinib về thời gian PFS trung vị dài hơn (9,0 tháng so với 5,6 tháng ở nhóm sunitinib; KTC 95%: 0,37 - 0,97; $p = 0,019$) và tỷ lệ đáp ứng cao hơn (23% so với 4%; $p = 0,01$). NC này đã xác định chắc chắn rằng Cabozantinib (một chất ức chế đa kinase, nhắm vào *c-Met*, *VEGFR2*, *AXL* và *RET*) là liệu pháp ưu tiên hàng đầu cho BN PRCC.

Ngoài ra, thử nghiệm CREATE đánh giá Crizotinib ở bệnh nhân PRCC loại 1 di căn [10]. Trong nhóm BN có đột biến *MET*, ORR đạt 50% (KTC 95%: 6,8 - 93,2), trong khi nhóm không có đột biến *MET* chỉ đạt 6,3% (KTC 95%: 0,2 - 30,2). Tỷ lệ sống không tiến triển bệnh sau một năm là 75,0% ở nhóm BN có đột biến *MET* và 27,3% ở nhóm không có đột biến *MET*.

Thử nghiệm SAVOIR, một thử nghiệm lâm sàng pha III ngẫu nhiên, so sánh hiệu quả của Savolitinib với Sunitinib ở bệnh nhân PRCC biến đổi *MET* [20]. Tiêu chí chọn bệnh bao gồm: tăng số lượng NST 7, khuếch đại *MET*, đột biến vùng kinase *MET* hoặc thay đổi yếu tố *HGF*. Mặc dù thử nghiệm bị dừng sớm, ảnh hưởng đến khả năng phát hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về PFS giữa hai nhóm, nhưng PFS trung vị của Savolitinib là 7,0 tháng so với 5,6 tháng ở nhóm Sunitinib ($p = 0,31$). ORR đạt 27% (KTC 95%: 13,3 - 45,5) ở nhóm Savolitinib so với 7,0% (KTC 95%: 0,9 - 24,3) ở nhóm Sunitinib. Tỷ lệ tác dụng phụ cấp 3 trở lên thấp hơn ở nhóm Savolitinib (42%) so với nhóm Sunitinib (81%), và điều chỉnh liều do tác dụng phụ xảy ra ở 30% BN dùng Savolitinib so với 74% BN dùng Sunitinib. Mặc dù dữ liệu về hiệu quả còn hạn chế, NC này cho thấy Savolitinib có lợi thế hơn

Sunitinib trong quần thể BN PRCC có biến đổi *MET* và có hồ sơ an toàn tốt hơn.

Thử nghiệm SWOG S1107 là một nghiên cứu pha II ngẫu nhiên đa trung tâm, đánh giá chất ức chế *MET*, Tivantinib, đơn trị hoặc kết hợp với chất ức chế EGFR, Erlotinib, ở bệnh nhân PRCC [21]. PFS trung vị lần lượt là 2,0 tháng (KTC 95%: 1,8 - 3,0) và 3,9 tháng (KTC 95%: 1,8 - 7,3), trong khi thời gian sống toàn bộ trung vị (OS) lần lượt là 10,3 tháng (KTC 95%: 7,3 - 15,7) và 11,3 tháng (KTC 95%: 6,7 - 21,9) ở nhóm Tivantinib đơn trị và nhóm kết hợp. NC không ghi nhận hoạt tính lâm sàng đáng kể ở nhóm Tivantinib đơn trị hoặc kết hợp với Erlotinib.

Một NC đoàn hệ đa trung tâm của tác giả Nieves và cs [22] đánh giá đáp ứng điều trị với Cabozantinib trên các BN NCRCC, Cabozantinib cho thấy hoạt tính chống u đầy hứa hẹn, với 27% BN (30 trong số 112 trường hợp) đáp ứng trên tất cả các phân nhóm mô học của NCRCC, bao gồm cả BN chưa điều trị và đã điều trị trước đó, thậm chí đáp ứng trên những BN đã từng điều trị nhiều phác đồ (24% BN từng điều trị ≥ 3 liệu pháp toàn thân và 89% BN có nguy cơ trung bình hoặc cao). Trong đó, 27% BN PRCC (18/66 trường hợp) đáp ứng điều trị và trong số 37 trường hợp có sẵn kết quả NGS, nhóm tác giả phát hiện có 27% BN có đột biến *MET* (10/37 trường hợp). Kết quả này cho thấy hiệu quả tiềm năng của Cabozantinib trong điều trị nhắm trúng đích *MET* trong PRCC có đột biến *MET*.

3. KẾT LUẬN

Trong phần lớn các khối u, sự hoạt hóa *MET* là một sự kiện muộn, làm trầm trọng thêm các đặc điểm ác tính của tế bào UT. Nói cách khác, các tế bào UT hoàn chỉnh thường lợi dụng hoạt động chống chết theo chương trình và thúc đẩy xâm lấn của *MET* như một cơ chế thích nghi, giúp chúng có lợi thế chọn lọc và trở nên thích nghi hơn trong điều kiện môi trường bất lợi. Do đó, với vai trò kép vừa là một gen sinh ung thiết yếu, vừa là một gen hỗ trợ thúc đẩy quá trình di căn, *MET* trở thành một ứng viên tiềm năng trong liệu pháp điều trị nhắm trúng đích. Nhiều thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện, trong đó, thử nghiệm PAPMET xác định Cabozantinib là một phương pháp điều trị chuẩn cho PRCC giai đoạn tiến triển ở BN đã điều trị trước đó và cả ở giai đoạn điều trị đầu tay. Tuy nhiên, chiến lược đơn trị liệu PRCC bằng ức chế *MET* vẫn có kết quả kém hơn đáng kể so với những kết quả điều trị ghi nhận được ở CRCC. Do đó, cần có thêm nhiều nghiên cứu đánh giá tiềm năng kết hợp thuốc ức chế *MET* với *VEGF-TKI*, ức chế *mTOR* và ICI nhằm nâng cao hiệu quả điều trị PRCC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung WW, Wang SC, Hsieh TY, Ho CJ, Huang CY, Kao YL, et al. Favorable mortality-to-incidence ratios of kidney cancer are associated with advanced health care systems. *BMC Cancer*. 2018;18(1):792. doi: 10.1186/s12885-018-4698-6.
2. Nguyễn Văn Phú Thắng, Nguyễn Thị Ngọc Anh, Ngô Thị Minh Hạnh, Nguyễn Duy Hoàng, Lê Thị Thanh Xuân, Lê Thị Trang và cộng sự. Mối liên quan giữa độ mô học theo Tổ chức Y tế Thế giới năm 2016 với một số đặc điểm giải phẫu bệnh khác trong ung thư biểu mô tế bào sáng của thận. *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108. 2022; 17(1): 182-188.
3. Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, Glenn GM, Walther MM, Albert PS, et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene. *J Urol*. 2004;172:1256-1261. doi: 10.1097/01.ju.0000139583.63354.e0.
4. Albiges L, Guegan J, Formal AL, Verkarre V, Rioux-Leclercq N, Sibony M. MET is a potential target across all papillary renal cell carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2014;20(13):3411-3421. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2173.
5. Akhtar M, Al-Bozom IA, Hussain TA. Papillary renal cell carcinoma (PRCC): an update. *Adv Anat Pathol*. 2019;26(2):124-132. doi: 10.1097/PAP.0000000000000220.
6. Schmidt L, Junker K, Nakaigawa N, Kinjerski T, Weirich G, Miller M, et al. Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene*. 1999;18:2343-2350. doi: 10.1038/sj.onc.1202547.
7. Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, Davis C, et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2016;374:135-145. doi: 10.1056/NEJMoa1505917.
8. Pal SK, Tangen C, Thompson IM, Balzer-Haas N, George DJ, Heng DY, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma. *Lancet*. 2021;397(10275):695-703. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00152-5.
9. Choueiri TK, Vaishampayan U, Rosenberg JE, Logan TF, Harzstark AL, Bukowski RM, et al. Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:181-186. doi: 10.1200/JCO.2012.43.3383.
10. Schöffski P, Wozniak A, Escudier B, Rutkowski P, Anthony A, Bauer S, et al. Crizotinib achieves long-lasting disease control in advanced papillary renal-cell carcinoma type 1 patients with MET mutations or amplification. *Eur J Cancer*. 2017;87:147-163. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.014.
11. Wells JC, Donskov F, Fraccon AP, Pasini F, Bjarnason GA, Beuselinck B, et al. Characterizing the outcomes of metastatic papillary renal cell carcinoma. *Cancer Med*. 2017;6(5):902-909. doi: 10.1002/cam4.1048.
12. Cornejo KM, Dong F, Zhou AG, Wu CL, Young RH, Braaten K, et al. Papillary renal cell carcinoma: correlation of tumor grade and histologic characteristics with clinical outcome. *Hum Pathol*. 2015;46(10):1411-1417. doi: 10.1016/j.humpath.2015.07.001.
13. Ricketts CJ, Cubas AAD, Fan H, Smith CC, Lang M, Reznik E, et al. The Cancer Genome Atlas comprehensive molecular characterization of renal cell carcinoma. *Cell Rep*. 2018;23(1):313-326. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.075.
14. Linehan WM, Ricketts CJ. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications. *Nat Rev Urol*. 2019;16(9):539-552. doi: 10.1038/s41585-019-0211-5.
15. Saleeb RM, Brimo F, Farag M, Rompré-Brodeur A, Rotondo F, Beharry V, et al. Towards biological subtyping of papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2017;41:1618-1629. doi: 10.1097/PAS.0000000000000962.
16. Bellal S, Kammerer-Jacquet SF, Rioux-Leclercq N. 2022 WHO classification of renal cell carcinomas: focus on papillary renal cell carcinoma. *Ann Pathol*. 2024;44(5):314-322. doi: 10.1016/j.annpat.2024.04.018.
17. Yang C, Shuch B, Kluger H, Humphrey PA, Adeniran AJ. High WHO/ISUP grade and unfavorable architecture may be associated with worse prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(5):582-593. doi: 10.1097/PAS.0000000000001455.
18. Lubensky IA, Schmidt L, Zhuang Z, Gregor W, Svetlana P, Norman Z, et al. Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-MET mutations share a distinct morphological phenotype. *Am J Pathol*. 1999;155(2):517-526. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65147-4.
19. Sweeney P, El-Naggar AK, Lin SH, Pisters LL. Biological significance of c-MET overexpression in papillary renal cell carcinoma. *J Urol*. 2002;168:51-55. doi: 10.1016/S0022-5347(05)64830-6.
20. Choueiri TK, Heng DY, Lee JL, Cangel M, Verheijen RB, Mellemgaard A, et al. Efficacy of savolitinib vs sunitinib in patients with MET-driven papillary renal cell carcinoma: SAVOIR phase 3 trial. *JAMA Oncol*. 2020;6:1247-1255. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2218.
21. Twardowski PW, Tangen CM, Wu X, Plets MR, Plimack ER, Agarwal N, et al. Parallel randomized phase II evaluation of tivantinib (ARQ197) and tivantinib with erlotinib in papillary renal cell carcinoma. *Kidney Cancer*. 2017;1:123-132. doi: 10.3233/KCA-170018.
22. Chanzá NM, Xie W, Bilen MA, Dzimitrowicz H, Burkart J, Geynisman DM, et al. Cabozantinib in advanced non-clearcell renal cell carcinoma: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):581-590. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30907-0.