

Đột biến gen *POLD1* và *POLE* trong ung thư đại trực tràng khởi phát sớm

Hồ Quốc Chương¹, Huỳnh Anh Phương¹, Hoàng Anh Vũ^{1,2,*}

¹Trung tâm Y Sinh học Phân tử, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Khoa Y, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong những bệnh ung thư thường gặp. Liệu pháp miễn dịch đã được chứng minh có hiệu quả điều trị cho các khối u mang tình trạng bất ổn định vi vệ tinh. Tuy nhiên, đối với các khối u ở giai đoạn tiến triển, tình trạng ổn định vi vệ tinh được ghi nhận lên đến 90 – 95%. Đối với các khối u có ổn định vi vệ tinh thì tình trạng đột biến các gen *POLD1* và *POLE* là điều kiện cần thiết cho tiên đoán hiệu quả của liệu pháp miễn dịch.

Mục tiêu: Khảo sát đột biến gen *POLD1* và *POLE* trên bệnh nhân UTĐTT khởi phát sớm trước 50 tuổi.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Thu nhận 101 mẫu mô u, thực hiện quy trình giải trình tự gen thế hệ mới trên hệ thống Illumina.

Kết quả: Đột biến *POLD1/POLE* được ghi nhận trên 7 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn tiến triển. Trong đó, 2 đột biến sai nghĩa chưa rõ chức năng được đánh giá in silico và dự đoán khả năng gây bệnh. Ngoài ra, 2/7 bệnh nhân mang đồng thời đột biến sinh dưỡng trên các gen sửa chữa bắt cặp sai (*PMS2* và *MLH1*).

Kết luận: Nghiên cứu ghi nhận đột biến gen *POLD1/POLE* trong UTĐTT tại Việt Nam, gợi ý có thể chỉ định liệu pháp miễn dịch cho bệnh nhân trong quá trình điều trị.

Từ khoá: ung thư đại trực tràng, đột biến *POLD1/POLE*, liệu pháp miễn dịch

Abstract

MUTATIONS IN *POLD1* AND *POLE* GENES IN EARLY-ONSET COLORECTAL CANCER

Ho Quoc Chuong, Huynh Anh Phuong, Hoang Anh Vu

Background: Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers. Immunotherapy has been shown to be effective in treating tumors with microsatellite instability. However, in advanced tumors, microsatellite stability has been

Ngày nhận bài: 14-04-2025 / Ngày chấp nhận đăng bài: 14-05-2025 / Ngày đăng bài: 21-05-2025

*Tác giả liên hệ: Hoàng Anh Vũ. Trung tâm Y Sinh học Phân tử, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam. E-mail: hoanganhv@ump.edu.vn

© 2025 Bản quyền thuộc về Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.

reported in up to 90-95%. In tumors with microsatellite stability, mutation status of *POLD1* and *POLE* genes is a suggestive condition for predicting the effectiveness of immunotherapy.

Objective: This study aimed to investigate mutations in *POLD1* and *POLE* genes from patients with early-onset colorectal cancer before age 50.

Methods: This was a cross-sectional descriptive study. We collected 101 tumor tissue samples, then performed next-generation sequencing on an Illumina system.

Results: *POLD1/POLE* mutations were found in 7 patients with advanced colorectal cancer. Among these, 2 missense variants of uncertain significance were evaluated in silico and predicted to be pathogenic. In addition, 2 out of 7 patients carried concurrent somatic mutations in mismatch repair genes (*PMS2* and *MLH1*).

Conclusions: We detected *POLD1/POLE* mutations in Vietnamese colorectal cancer patients, suggesting that immunotherapy can be indicated for patients during treatment.

Keywords: colorectal cancer; *POLD1/POLE* mutations; immunotherapy

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên phạm vi toàn cầu, ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là loại ung thư thường gặp và xếp thứ ba trong các nguyên nhân gây tử vong do ung thư; với ước tính hơn 1,9 triệu ca mắc mới và hơn 90.000 ca tử vong năm 2022. Mặc dù phần lớn các chẩn đoán UTĐTT xảy ra ở những bệnh nhân trên 60 tuổi, tỷ lệ mắc UTĐTT đang trẻ hoá và là nguyên nhân gây tử vong quan trọng ở nam giới dưới 50 tuổi [1].

Bệnh học phân tử của UTĐTT không đồng nhất, trong đó có một phân nhóm phân tử gồm những khối u có tình trạng mất ổn định vi vệ tinh (microsatellite instability – MSI) do khiếm khuyết các gen sửa chữa bắt cặp sai (deficient mismatch repair – dMMR), phù hợp với các liệu pháp miễn dịch. Các khối u mang MSI cho thấy đáp ứng rõ rệt với liệu pháp miễn dịch, và gợi ý tiềm năng của phương pháp điều trị này đối với bệnh nhân UTĐTT. Tuy nhiên, MSI chỉ chiếm khoảng 10% trong UTĐTT, tình trạng ổn định vi vệ tinh (microsatellite stability – MSS) chiếm phần lớn (90 – 95%) trong các khối u ở giai đoạn tiến triển. Ngoài ra, gánh nặng đột biến khối u cao (tumor mutation burden – TMB) cũng là một dấu ấn phân tử giúp dự đoán hiệu quả cao đối với liệu pháp miễn dịch. Trong nhóm UTĐTT mang MSS, gánh nặng đột biến khối u cao có liên quan với đột biến sinh dưỡng trên gen *POLE* (polymerase ϵ) và *POLD1* (polymerase δ) [1, 2]. Kiểu hình TMB cao làm cho khối u nhạy cảm hơn với liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (immune checkpoint inhibitor – ICI).

DNA polymerase ϵ (Pol ϵ) và polymerase δ (Pol δ) đều thuộc họ DNA polymerase B, có hoạt tính polymerase và hoạt tính exonuclease 3'-5'. *POLD1/POLE* liên quan đến quá trình sao chép mạch liên tục và mạch gián đoạn của DNA, tham gia vào quá trình sửa chữa DNA. Vùng chức năng exonuclease của *POLE/POLD1* nhận biết và loại bỏ các base sai xảy ra trong quá trình sao chép. Do đó, đột biến vùng này của *POLE/POLD1* dẫn đến mất chức năng đọc sửa (proofreading), dẫn đến tích tụ các gen đột biến trong tế bào [3].

Kháng thể đơn dòng kháng PD-1 (như pembrolizumab) đã được chấp thuận sử dụng cho bệnh nhân ung thư mô đặc có MSI cao/khiếm khuyết MMR và TMB cao; trong khi các thuốc kháng PD-1 (nivolumab) hoặc kháng CTLA-4 (ipilimumab) phù hợp với u có đột biến *POLE/POLD1* [4,5,6]. Ở những bệnh nhân UTĐTT có đột biến *POLE/POLD1* điều trị với liệu pháp ICI, thời gian sống còn toàn bộ kéo dài hơn so với bệnh nhân không mang đột biến, tỷ lệ đáp ứng với ICI cao hơn so với nhóm MSI cao/ khiếm khuyết MMR [5].

Phiên bản 3.2025 của NCCN (Mạng lưới Ung thư Quốc gia, Mỹ) đã hướng dẫn chỉ định liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng có bất ổn định vi vệ tinh hoặc có đột biến *POLE/POLD1* [7].

Ở Việt Nam, UTĐTT nằm trong nhóm 5 loại ung thư thường gặp nhất; nghiên cứu này được thực hiện nhằm mô tả đột biến gen *POLD1* và *POLE* trên bệnh nhân UTĐTT trẻ tuổi ở Việt Nam.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Thu nhận 101 mẫu mô phẫu thuật được đúc trong khối nền (formalin-fixed paraffin-embedded: FFPE) của bệnh nhân được chẩn đoán UTĐTT khi nhỏ hơn hoặc đủ 50 tuổi tại bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, đồng ý tham gia nghiên cứu và ký xác nhận bằng văn bản. Phân tích đột biến gen được thực hiện tại Trung tâm Y Sinh học phân tử - Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

2.1.1. Tiêu chuẩn loại trừ

Những bệnh nhân không có bệnh phẩm phù hợp hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Cỡ mẫu

Mục tiêu chính của nghiên cứu là báo cáo tỷ lệ đột biến ở bệnh nhân UTĐTT trẻ tuổi. Chúng tôi áp dụng công thức ước tính một tỷ lệ trong quần thể với độ chính xác tuyệt đối:

$$n = \frac{Z^2_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)} p(1-p)}{d^2} = 81$$

Trong đó:

α : xác suất sai lầm loại 1, chọn $\alpha = 0,05$

Z: trị số phân phối chuẩn, $z = 1,96$

d: độ chính xác tuyệt đối, $d = 0,08$

p: tỷ lệ đột biến gen ở nhóm bệnh nhân UTĐTT trẻ tuổi, tỷ lệ chọn là 16%.

Chúng tôi chọn 100 bệnh nhân từ 50 tuổi trở xuống được chẩn đoán UTĐTT tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

2.2.3. Phương pháp thực hiện

Tách chiết DNA: Mẫu FFPE được chọn vùng có >50% tế bào ung thư, tách chiết bằng QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen), thu được 20 μ l dung dịch chứa gDNA. Mẫu DNA

sau khi tách chiết được đo bằng máy QFX Fluorometer (DeNovix, Delaware, Mỹ) với lượng DNA tối thiểu là 2,5ng/ μ l.

Chuẩn bị thư viện: Mẫu DNA sau khi đạt nồng độ phù hợp, tiến hành chuẩn bị thư viện với bộ kit AmpliSeq for Illumina On-Demand Custom (Illumina) gồm 5X AmpliSeq HiFi Mix (cho phản ứng PCR tạo amplicon), FuPa Reagent (loại bỏ môi trường PCR), Indexes và DNA Ligase (cho phản ứng nối các đoạn index), Agencourt AMPure XP beads (dùng cho bước tinh sạch thư viện) và Lib Amp Mix (dùng để khuếch đại số lượng trình tự DNA thư viện đã được chuẩn bị).

Giải trình tự: Thư viện sau khi làm giàu 21 gen mục tiêu (bao gồm *POLD1* và *POLE*) được kiểm tra nồng độ bằng hệ thống Qubit 4 Fluorometer, pha loãng về nồng độ 5 nM. Các mẫu thư viện được gộp chung sau đó biến tính với dung dịch NaOH 0,2N để tạo thư viện mạch đơn, pha loãng thư viện về nồng độ cuối 2 pM trước khi nạp vào cartridge. Thư viện được giải trình tự trên hệ thống MiniSeq (Illumina), dữ liệu được phân tích bằng phần mềm trực tuyến BaseSpace Sequence Hub (Illumina).

Kết quả giải trình tự trên hệ thống MiseqDX (Illumina) đạt yêu cầu với độ phủ sâu trung bình 1000X, trình tự đúng các đoạn gen mục tiêu >95%, chất lượng đạt chuẩn 95%. Ngưỡng phát hiện đột biến sử dụng trong nghiên cứu là 5%. Đồng thời, các đột biến được kiểm tra xác nhận lại bằng kỹ thuật Sanger.

Đánh giá chức năng đột biến: Các biến thể sau khi được xác định sẽ được đánh giá phân loại dựa trên cơ sở dữ liệu Clinvar và COSMIC. Đối với các đột biến sai nghĩa chưa rõ chức năng, sử dụng công cụ đánh giá trực tuyến như: Polyphen-2 (số điểm nằm trong khoảng 0 – 1, càng gần 1 cho thấy khả năng gây bệnh càng cao), SIFT (số điểm nằm trong khoảng 0 – 1, càng gần 0 cho thấy khả năng gây bệnh càng cao), CADD (số điểm trên 20 đồng nghĩa với khả năng gây bệnh cao).

2.2.4. Biến số nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng: tuổi, giới tính, chiều cao, cân nặng, BMI, tiền sử gia đình mắc ung thư, tiền sử polyp, huyết áp, đái tháo đường.

Đặc điểm cận lâm sàng: creatinin, ALT, AST, bilirubin, albumin, CEA.

Đặc điểm giải phẫu bệnh: vị trí khối u, kích thước, xâm lấn, giai đoạn UICC, phân loại TNM.

2.2.5. Xử lý và phân tích dữ liệu

Số liệu sau khi thu nhận được phân tích và xử lý bằng phần mềm SPSS. Phép kiểm t-test được sử dụng để so sánh các biến số liên tục. Phép kiểm chi bình phương được áp dụng cho các biến số định tính. Giá trị $p \leq 0,05$ được xem là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đột biến *POLD1* và *POLE*

Thư viện của 101 mẫu UTĐTT sau khi được giải trình tự trên hệ thống MiniSeq, dữ liệu được phân tích bằng phần mềm trực tuyến BaseSpace Sequence Hub, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ đột biến trên gen *POLD1* và *POLE* trong nghiên cứu lần lượt là 2% (2/101) và 5% (5/101).

Chúng tôi ghi nhận 3 đột biến khác nhau trên gen *POLD1* ở 2 bệnh nhân, trong đó có 2 đột biến lệch khung đọc (p.P116Hfs*53 và p.P222Rfs*275) và một biến thể sai nghĩa (p.R549H) chưa rõ chức năng (variant of uncertain significance – VUS). Đánh giá chức năng biến thể VUS này bằng các công cụ trực tuyến, PolyPhen-2 cho điểm số bằng 1, SIFT cho số điểm bằng 0 và số điểm trên CADD là 28,8, gợi ý đây là đột biến có khả năng gây bệnh cao.

Đối với gen *POLE*, chúng tôi ghi nhận có 5 bệnh nhân mang đột biến, trong đó có một trường hợp mang 2 đột biến.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng – giải phẫu bệnh của bệnh nhân có đột biến gen *POLD1* và *POLE*

Gen	Mã số	Giải phẫu bệnh vi thể	Giai đoạn UICC	Phân loại TNM	Xâm lấn và di căn	Đột biến	MMR
<i>POLD1</i>	YCRC-62	Carcinoma tuyến biệt hoá kém	III	T4bN0M0	Không xâm nhập, không di căn	c.347del (p.P116Hfs*53)	
	YCRC-105	Carcinoma tuyến biệt hoá vừa	III	T4aN1M0	Xâm nhập hết lớp cơ, di căn 1 hạch	c.665delC (p.P222Rfs*275) c.1646G>A (p.R549H)	MLH1: c.1615delG (p.A539fs*590)
	YCRC-1	Carcinoma tuyến biệt hoá vừa	III	T2N0M0	Xâm lấn lớp cơ, không di căn hạch	c.857C>G (p.P286R)	
	YCRC-2	Carcinoma tuyến biệt hoá vừa	III	T4bN0M0	Xâm lấn thanh mạc, không di căn hạch	c.857C>G (p.P286R)	PMS2: c.2206C>A (p.E736*)
<i>POLE</i>	YCRC-4	Carcinoma tuyến biệt hoá vừa	III	T2N1M0	Xâm lấn cơ, di căn 1/3 hạch	c.2341del (p.A781Rfs*11)	
	YCRC-23	Carcinoma tuyến biệt hoá vừa	III	T4aN0		c.857C>G (p.P286R) c.1847G>A (p.R616H)	
	YCRC-55	Carcinoma tuyến biệt hoá vừa	III	T4bN1M0	Di căn hạch	c.1117del (p.E373Rfs*9)	

UICC: Union for International Cancer Control; TNM: tumor-node-metastasis; MMR: mismatch repair

Đột biến sai nghĩa p.P286R, vốn là đột biến thường gặp nhất của gen *POLE* trong các bệnh ung thư, được ghi nhận xuất hiện ở 3 bệnh nhân; trong đó có một bệnh nhân mang đồng thời đột biến p.P286R và biến thể p.R616H. Biến thể sai nghĩa p.R616H chưa rõ chức năng, công cụ PolyPhen-2 cho số điểm là 1, SIFT có điểm số là 0,001 và số điểm 27,6 được ghi nhận trên CADD, cho thấy đột biến có khả năng gây bệnh cao. Hai đột biến lệch khung đọc (p.A781Rfs*11 và p.E373Rfs*9), được dự đoán làm mất chức năng của protein *POLE*, được phát hiện ở 2 bệnh nhân riêng lẻ.

Trong 7 bệnh nhân có đột biến *POLD1/POLE*, không có trường hợp nào ghi nhận đột biến đồng thời ở cả 2 gen. Các đột biến này được kiểm tra lại và không ghi nhận xuất hiện trong mô lành quanh u và máu, do đó các đột biến trên đều xuất phát từ tế bào sinh dưỡng.

3.2. Các đặc điểm lâm sàng – giải phẫu bệnh

Tất cả 7 bệnh nhân có ghi nhận đột biến trên 2 gen *POLD1* và *POLE* đều được phân loại theo UICC ở giai đoạn III, mức độ biệt hoá từ vừa đến kém. Sau phẫu thuật, các khối u được phân loại TNM, cụ thể 5/7 bệnh nhân được phân loại T4. Mức độ xâm lấn và di căn mỗi bệnh nhân khác nhau (Bảng 1), trong đó, 3/7 bệnh nhân có ghi nhận di căn hạch và 2/7 trường hợp có hiện tượng xâm lấn cơ và thanh mạc.

Mặt khác, trong nhóm 7 bệnh nhân có đột biến *POLD1/POLE*, chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp mang đồng thời đột biến sinh dưỡng của gen liên quan đến sửa chữa bất cặp sai (PMS2 và MHL1). Chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt trong các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng giữa 2 nhóm bệnh nhân có và không có đột biến. Các đột biến trên các gen sửa lỗi bất cặp sai thường xuất hiện ở giai đoạn II và III hơn là ở giai đoạn IV so với nhóm không mang đột biến.

4. BÀN LUẬN

Các gen *POLD1* và *POLE* đều đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo sao chép chính xác và sửa chữa DNA, do đó 2 gen này có chức năng không thể thiếu trong việc đảm bảo tính toàn vẹn bộ gen tế bào. Đột biến trên các gen này được chứng minh làm tăng gánh nặng đột biến khối u (TMB), một dấu ấn phân tử có đáp ứng tốt với liệu pháp miễn dịch và có xu hướng cải thiện tiên lượng. Đột biến trên toàn bộ vùng chức năng *POLD1/POLE* được ghi nhận đều có thể là chỉ điểm chính xác cho các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch [8].

Ứng dụng giải trình tự thế hệ mới (NGS) – phương pháp có độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác cao và giảm chi phí xét nghiệm trên đồng thời 21 gen phổ biến nhất trong UTĐTT. Đồng thời, các đột biến ghi nhận được có tần suất trên 20% đều được xác nhận bằng giải trình tự Sanger – tiêu chuẩn vàng trong phát hiện đột biến trong ung thư. Trong thực hành, khi chỉ cần khảo sát đột biến riêng của *POLE/POLD1*, kỹ thuật Sanger tập trung vào vùng thường bị đột biến của hai gen này là một lựa chọn phù hợp. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đột biến trên gen *POLD1* và *POLE* trong 101 bệnh nhân UTĐTT lần lượt là 2% (2/101) và 5% (5/101), tất cả những bệnh nhân mang đột biến đều được phân loại ở giai đoạn tiến triển (UICC III). Các nghiên cứu trước đây đã ghi nhận tỷ lệ đột biến *POLE/POLD1* dao động từ 1-10% [7-9], tỷ lệ này thay đổi tùy theo quần thể bệnh nhân, giai đoạn của khối u.

Hơn nữa, 2 bệnh nhân mang đột biến sinh dưỡng trên *POLD1/POLE* đồng thời mang đột biến trên những gen liên quan đến sửa lỗi bất cặp sai (*PMS2* và *MLH1*), cần đánh giá thêm khả năng ảnh hưởng đến tình trạng MSI. Đột biến sinh dưỡng trên các gen sửa lỗi bất cặp sai có liên quan đến giai đoạn bệnh sớm hơn và phần lớn có tiên lượng tốt [10]. Một số nghiên cứu đề cập bệnh nhân UTĐTT mang đột biến *POLD1/POLE* có đặc điểm trẻ tuổi và tiên lượng tốt [11,12].

Đột biến *POLE/POLD1* có mối liên hệ rõ rệt với TMB cao, sự hình thành nhiều neoantigens và mức độ thâm nhập vào trong vi môi trường khối u cao [12]. Tuy vậy, việc xác định liệu những đột biến này có thể đóng vai trò như một dấu ấn sinh học dự đoán hiệu quả của liệu pháp miễn dịch cần thêm nhiều nghiên cứu lâm sàng.

Về mặt điều trị, *POLD1/POLE* được coi là một dấu ấn sinh học mới không phụ thuộc đặc điểm khối u (tumor agnostic). Đồng thời, các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đã được chứng minh hoạt động hiệu quả trong các khối u siêu đột biến có chứa các khiếm khuyết sửa chữa DNA [3]. Bệnh nhân UTĐTT có đột biến *POLD1/POLE* cho thấy tỉ lệ đáp ứng chung (overall response rate – ORR), thời gian sống không tiến triển (progression-free survival – PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (overall survival – OS) cao hơn đáng kể so với những bệnh nhân UTĐTT có MSI/thiếu hụt MMR [5]. Gần đây, một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II, sử dụng đột biến *POLD1/POLE* như dấu ấn sinh học để đánh giá hiệu quả thử thuốc toripalimab, một thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch mới trong điều trị khối u đặc giai đoạn tiến triển (NCT03810339). Thử nghiệm ghi nhận 66,7% bệnh nhân đáp ứng với toripalimab, những bệnh nhân này có khối u đặc mang đột biến *POLD1/POLE* [13,14].

5. KẾT LUẬN

Ở bệnh nhân UTĐTT trẻ tuổi, khoảng 7% có mang đột biến gen *POLD1/POLE*. Khảo sát đột biến gen *POLD1/POLE* cần được chú ý trong lâm sàng, giúp bệnh nhân có thêm cơ hội lựa chọn thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin chân thành cảm ơn Sở Khoa học Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh và Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Nguồn tài trợ

Nghiên cứu được tài trợ bởi Sở Khoa học Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh.

Xung đột lợi ích

Không có xung đột lợi ích tiềm ẩn nào liên quan đến bài viết này được báo cáo.

ORCID

Hồ Quốc Chương

<https://orcid.org/0000-0003-3697-4352>

Huỳnh Anh Phương

<https://orcid.org/0009-0001-9032-840X>

Hoàng Anh Vũ

<https://orcid.org/0000-0003-4232-6001>

Đóng góp của các tác giả

Ý tưởng nghiên cứu: Hoàng Anh Vũ

Đề cương và phương pháp nghiên cứu: Hoàng Anh Vũ, Hồ Quốc Chương, Huỳnh Anh Phương

Thu thập dữ liệu: Hồ Quốc Chương, Huỳnh Anh Phương

Giám sát nghiên cứu: Hoàng Anh Vũ

Quản lý dữ liệu: Hoàng Anh Vũ, Hồ Quốc Chương

Phân tích dữ liệu: Hoàng Anh Vũ, Hồ Quốc Chương, Huỳnh Anh Phương

Viết bản thảo đầu tiên: Hồ Quốc Chương, Huỳnh Anh Phương

Góp ý bản thảo và đồng ý cho đăng bài: Hoàng Anh Vũ

Cung cấp dữ liệu và thông tin nghiên cứu

Tác giả liên hệ sẽ cung cấp dữ liệu nếu có yêu cầu từ Ban biên tập.

Chấp thuận của Hội đồng Đạo đức

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, số 291/ĐHYD-HĐĐĐ ngày 14/05/2019.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bikhchandani M, Amersi F, Hendifar A, Gangi A, Osipov A, Gong J, et al. POLE-mutant colon cancer treated with PD-1 blockade showing clearance of circulating tumor DNA and prolonged disease-free interval. *Genes*. 2023;14(5):1054.
2. Ambrosini M, Rousseau B, Manca P, Artz O, Marabelle A, Pietrantonio F, et al. Immune checkpoint inhibitors

for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2024;35(7):643-655.

3. Ambrosini M, Rousseau B, Manca P, Artz O, Marabelle A, Pietrantonio F, et al. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2024;35(7):643-655.
4. Ma X, Dong L, Liu X, Ou K, Yang L. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2022;41(1):216.
5. Ambrosini M, Rousseau B, Manca P, Artz O, Marabelle A, Pietrantonio F. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2024;35(7):643-655.
6. Jin Y, Huang RJ, Guan WL, Wang ZQ, Mai ZJ, Xu RH. A phase II clinical trial of toripalimab in advanced solid tumors with polymerase epsilon/polymerase delta (POLE/POLD1) mutation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9(1):227.
7. National Comprehensive Cancer Network. (2025). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®).
8. Ham-Karim HA, Ahmad NS, Ilyas M. Exploring somatic mutations in POLE and POLD1: Their role in colorectal cancer pathogenesis and potential therapeutic strategies. *Tumor Discovery*. 2024;3(3):3659.
9. Mosalem O, Coston TW, Imperial R, Mauer E, Thompson C, Starr JS, et al. A comprehensive analysis of POLE/POLD1 genomic alterations in colorectal cancer. *The Oncologist*. 2024;29(9):e1224-e1227.
10. Maraqa B, Al-Shbool G, Abu-Shawar O, Souleiman M, Alshakhatreh O, Al-Hussaini M. Frequency of mismatch repair protein (MMRP) deficiency among young Jordanians diagnosed with colorectal carcinoma (CRC). *Gastroenterology Research and Practice*. 2020;2020(1):5632984.
11. Domingo E, Freeman-Mills L, Rayner E, Glaire M, Briggs S, Church DN. Somatic POLE proofreading

- domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2016;1(3):207-216.
12. Zhu M, Cui H, Zhang L, Zhao K, Jia X, Jin H. Assessment of POLE and POLD1 mutations as prognosis and immunotherapy biomarkers for stomach adenocarcinoma. *Translational Cancer Research*. 2022;11(1):193.
13. Zheng S, Cao Y, Randall J, Yu H, Thomas TO. Integrating POLE/POLD1 mutated for immunotherapy treatment planning of advanced stage non - small cell lung cancer. *Thoracic Cancer*. 2023;14(23):2269-2274.
14. Jin Y, Huang RJ, Guan WL, Wang ZQ, Mai ZI, Xu RH. A phase II clinical trial of toripalimab in advanced solid tumors with polymerase epsilon/polymerase delta (POLE/POLD1) mutation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9(1):227.