

động DLS và nhu cầu tuyển dụng tại các bệnh viện ở tỉnh Bình Thuận. Kết quả chỉ ra tình trạng thiếu hụt DSLS ở tỉnh Bình Thuận, đặc biệt là những người có trình độ học vấn cao, nguyên nhân có thể là do thu nhập thấp. Nghiên cứu đề xuất rằng các bệnh viện nên hỗ trợ về thu nhập như lương, trợ cấp nghề nghiệp để thu hút nhiều được sĩ là công tác DLS hơn và liên tục nâng cao chuyên môn của họ cho công việc. Ngoài ra, kết quả của nghiên cứu này có thể được sử dụng để hỗ trợ cho báo cáo của Sở Y tế tỉnh Bình Thuận gửi Bộ Y tế và đề xuất các chính sách ngắn hạn và dài hạn nhằm cải thiện thực hành được lâm sàng ở Việt Nam.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pawłowska, I., et al., Clinical and conventional pharmacy services in Polish hospitals: a national survey. *Int J Clin Pharm*, 2016. **38**(2): p. 271-9.
2. **Sở Y tế tỉnh Bình Thuận.** Hiện trạng khám chữa

bệnh tỉnh Bình Thuận năm 2017. 2018 [cited 2019 6/6]; Available from: [http://syt.binhthuan.gov.vn/wps/portal/binhthuan/trangchu!/ut/p/c5/04\\_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3gfDxcLQ2MDQ09\\_Xy9XA0f3ED8nswB3YzNlQ\\_1wkA48Kowg8gY4gKOBvp9Hfm6qfkF2dpqjo6iAO-LHHI!/dl3/d3/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/](http://syt.binhthuan.gov.vn/wps/portal/binhthuan/trangchu!/ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3gfDxcLQ2MDQ09_Xy9XA0f3ED8nswB3YzNlQ_1wkA48Kowg8gY4gKOBvp9Hfm6qfkF2dpqjo6iAO-LHHI!/dl3/d3/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/).

3. **Ủy ban Nhân dân tỉnh Bình Thuận,** Quyết định số 2881/QĐ-UBND về quy hoạch phát triển Ngành Y tế tỉnh Bình Thuận đến năm 2020 2011, ngày 29 tháng 12 năm 2011: Bình Thuận.
4. **Bệnh viện đa khoa Cái Nước.** Nghiên cứu thực trạng nhân lực được tại các cơ sở y tế công lập tỉnh Cà Mau năm 2013 và nhu cầu đến năm 2016. 2014 [cited 11/10/2020; Available from: <http://cainuochospital.com/nghien-cuu-thuc-trang-nhan-luc-duoc-tai-cac-co-so-y-te-cong-lap-tinh-ca-mau-nam-2013-va-nhu-cau-den-nam-2016.html>.
5. **Vo, T.-H., et al.,** Pharmacy Education in Vietnam. Vol. 77. 2013. 114.
6. **Trinh, H.T., et al.,** Hospital clinical pharmacy services in Vietnam. *Int J Clin Pharm*, 2018. **40**(5): p. 1144-1153.

## TÁC DỤNG GÂY HOẠI TỬ TẾ BÀO UNG THƯ CỦA VIRUS VACCIN SỞI VÀ NIMOTUZUMAB

Cần Văn Mão<sup>1</sup>, Lê Mạnh Cường<sup>2</sup>, Hồ Anh Sơn<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả virus vaccin sởi (MeV) và Nimotuzumab gây chết kiểu hoại tử trên tế bào ung thư. **Đối tượng và phương pháp:** Sử dụng MeV và Nimotuzumab gây chết tế bào ung thư Hep2. Tế bào Hep2 tiếp xúc MeV và Nimotuzumab được thu thập ở thời điểm 48 giờ, 72 giờ, 96 giờ để đánh giá bằng kỹ thuật flow cytometry. **Kết quả:** Tỷ lệ tế bào chết kiểu hoại tử ở các nhóm điều trị nhiều hơn có nghĩa thống kê so với nhóm chứng, thời điểm 96h, kết hợp MeV và Nimotuzumab gây chết tế bào ung thư kiểu hoại tử nhiều hơn so với dùng đơn. **Kết luận:** kết hợp virus vaccine sởi và Nimotuzumab có tác dụng gây chết tế bào Hep2 kiểu hoại tử nhiều hơn dùng đơn virus vaccine sởi hoặc Nimotuzumab.

**Từ khóa:** Ung thư đầu cổ, virus vaccine sởi, Nimotuzumab, chết hoại tử

### SUMMARY

#### NECROSIS EFFECTS OF VACINE-STRAIN MEASLES VIRUS AND NIMOTUZUMAB ON CANCER CELLS

**Objectives:** This study aims to evaluate of

nerosis effects of vacine-strain measles virus (MeV) and Nimotuzumab against cancer cells. **Materials and methods:** MeV and Nimotuzumab were used to induce necrosis on Hep2 cancer cells. Hep2 cells treated with MeV and Nimotuzumab were collected at 48, 72 hours and 96 hours to perform flow cytometry. **Results:** the proportion of necrosis cells in treated groups was significantly higher than control group. MeV and Nimotuzumab combination induced higher rate of necrosis cells than those in single treatment groups. **Conclusion:** MeV and Nimotuzumab combination increases necrosis on head and neck cancer Hep2 cells than single MeV or Nimotuzumab treatment.

**Keywords:** head and neck squamous-cell carcinoma, measles virus vaccine, Nimotuzumab, necrosis.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đầu cổ là một nhóm bệnh ung thư xuất phát từ những vị trí khác nhau ở đường hô hấp và tiêu hoá trên. Những ung thư này có nhiều điểm chung về sinh bệnh học, dịch tế, lâm sàng và điều trị. Hầu hết các khối u ác tính vùng đầu cổ xuất phát từ biểu mô bề mặt nên có tới hơn 90% số trường hợp là ung thư biểu mô tế bào vảy hoặc các biến thể của nó. Hơn 90% ung thư đầu cổ có bộc lộ thụ thể tăng trưởng biểu bì (EGFR), liên quan tới tình trạng đáp ứng kém với hóa, xạ trị<sup>1</sup>. EGFR thường biểu hiện quá mức và đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của ung thư đầu cổ. Đặc biệt, sự biểu hiện của EGFR tăng cao trong các khối u trong giai đoạn tiến

<sup>1</sup>Học viện Quân y

<sup>2</sup>Bệnh viện YHCT Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Anh Sơn

Email: hoanhsonhp@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/11/2020

Ngày phản biện khoa học: 3/12/2020

Ngày duyệt bài: 16/12/2020

triển 1, hoặc trong các khối u kém biệt hóa 2. Nimotuzumab là kháng thể đơn dòng đặc hiệu với EGFR, đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị HNSCC trong các nghiên cứu trong và ngoài nước 3,4.

Ngoài liệu pháp sử dụng kháng thể đơn dòng để điều trị ung thư đầu cổ, sử dụng virus ly giải tế bào ung thư (OLV) đang là hướng đi mới. OLV là virus có khả năng xâm nhập vào tế bào khối ung thư có chọn lọc, tự sao chép, nhân lên, giải phóng khỏi tế bào trực tiếp ly giải các tế bào đích ung thư. Trong số OLV, virus vaccine sởi (MeV) cho thấy khả năng phân giải tế bào ung thư in vitro, trên chuột thiếu hụt miễn dịch mang khối ung thư người và đang tiến hành các thử nghiệm lâm sàng trên người 5,6,7.

Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu đánh giá hiệu quả của việc kết hợp MeV và Nimotuzumab trong việc gây hoại tử (necrosis) tế bào ung thư đầu cổ người Hep2 in vitro.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng, vật liệu nghiên cứu.** Tế bào ung thư biểu mô vảy đầu cổ người Hep-2 (ATCC CCL-23, laryngeal SCC) được cung cấp bởi công ty ATCC (American Type Culture Collection, P.O. Box 1549, Manassas, VA 20108 USA) được bảo quản tại labo nghiên cứu ung thư của Bộ môn Sinh lý bệnh - Học viện Quân y.

Virus vaccine Sởi (MeV) chủng Edmonton được phân lập, tăng sinh từ vaccine Priorix (GlaxosmithKline, Anh).

Chế phẩm kháng thể đơn dòng Nimotuzumab được nhập khẩu từ Cu Ba, dưới tên CIMAhер, hàm lượng 5mg/ml.

Bộ kit PE Annexin V Apoptosis Detection kit (BD), môi trường nuôi cấy tế bào và các dụng cụ, hóa chất tiêu hao khác.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.** Nghiên cứu được thiết kế là nghiên cứu thực nghiệm, mô tả cắt ngang có đối chứng.

**2.2.2. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu**

- Kỹ thuật nuôi cấy các dòng tế bào ung thư: Tế bào thận khí (Vero cells) được nuôi bằng môi trường M199, phục vụ cho mục đích tăng sinh virus. Tế bào Hep2 được nuôi cấy trên chai nuôi cấy tế bào có bổ sung 10% FBS, 1% Penicillin và Streptomycin, nhiệt độ 37°C, CO<sub>2</sub> 5%. Thu tế bào Hep2 bằng Trypsin EDTA, sau đó li tâm để loại bỏ môi trường thu tế bào.

Chuẩn bị tế bào Hep2: Chuẩn độ để được dung dịch tế bào có nồng độ 10<sup>5</sup> tế bào/ml. Tiến

hành cho 3ml dung dịch tế bào trên vào mỗi giếng trên 6 phiên 6 giếng, ủ trong tủ ấm 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Sau 24 giờ, tế bào bám đáy, thay môi trường nuôi cấy với từng nhóm như sau: Nhóm chứng: 3 ml môi trường nuôi cấy mới; Nhóm MeV: môi trường nuôi cấy có bổ sung MeV liều MOI = 1; Nhóm Nimotuzumab: môi trường nuôi cấy có bổ sung Nimotuzumab nồng độ 100µg/ml; Nhóm MeV+Nimotuzumab: môi trường nuôi cấy có bổ sung MeV liều MOI = 1 và Nimotuzumab nồng độ 100µg/ml.

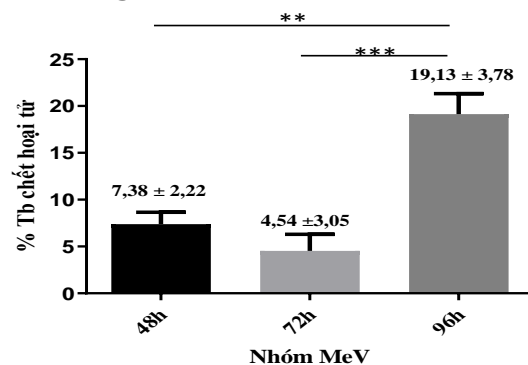
Sau 48, 72 và 96 giờ sau tiếp xúc với MeV và Nimotuzumab, tiến hành thu tế bào để chạy flow cytometry. Kỹ thuật phân tích tế bào dòng chảy đánh giá tế bào chết: sử dụng kháng thể kháng Annexin V gắn với tác nhân phát huỳnh quang PE và chất nhuộm nhân tế bào 7AAD (có dải sóng kích thích/phát xạ trùng với PerCP-Cy5-5-A). Tế bào được xử lý và nhuộm theo quy trình và hóa chất của bộ kit PE Annexin V Apoptosis Detection kit (BD).

Đánh giá tỉ lệ tế bào chết hoại tử (necrosis) trên hệ thống FACS CANTO 2 (BD): xác định quần thể tế bào cần đánh giá, xác định vùng giá trị huỳnh quang (PE và PerCP) âm tính, xác định tỉ lệ tế bào chết apoptosis, hoại tử. Tín hiệu PE cho thấy sự biểu hiện của Annexin V. Tín hiệu của PerCP-Cy5-5A cho thấy sự biểu hiện của 7AAD. Số tế bào chết necrosis sẽ là tổng của vùng Q3.

**2.3. Xử lý thống kê:** So sánh trung bình của 2 nhóm độc lập bằng T-test, so sánh trung bình của 3 nhóm bằng phân tích phương sai ANOVA. Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0 và GraphPad Prism 6. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. MeV gây chết tế bào necrosis tăng theo thời gian**

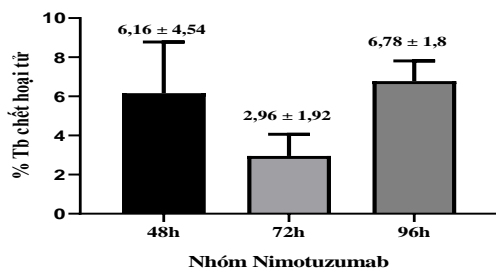


**Hình 3.1.** So sánh tỉ lệ tế bào chết hoại tử theo thời gian điều trị bằng MeV

\*\* : p < 0,01; \*\*\* : p < 0,001

Kết quả tỉ lệ tế bào chết hoại tử ở các mẫu theo thời gian điều trị bằng MeV, tỉ lệ tế bào chết hoại tử đạt mức thấp nhất ở thời điểm 72 giờ và cao nhất ở thời điểm 96 giờ, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (48 giờ là  $7,38 \pm 2,22$ ; 72 giờ là  $4,54 \pm 3,05$ ; 96 giờ là  $19,13 \pm 3,78$  với  $p$  (72 giờ-48 giờ) = 0,303;  $p$  (72 giờ-96 giờ) = 0,001;  $p$  (48 giờ-96 giờ) = 0,003) (hình 3.1).

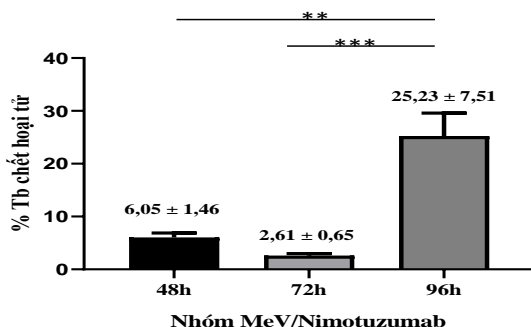
### 3.2. Nimotuzumab gây chết tế bào necrosis tại các thời điểm nghiên cứu



**Hình 3.2.** So sánh tỉ lệ tế bào chết hoại tử theo thời gian điều trị bằng Nimotuzumab

Kết quả tỉ lệ tế bào chết hoại tử ở các mẫu theo thời gian điều trị bằng Nimotuzumab, tỉ lệ tế bào chết hoại tử cũng đạt mức thấp nhất ở thời điểm 72 giờ và cao nhất ở thời điểm 96 giờ, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) (hình 3.2).

### 3.3. Kết hợp MeV và Nimotuzumab gây chết tế bào necrosis

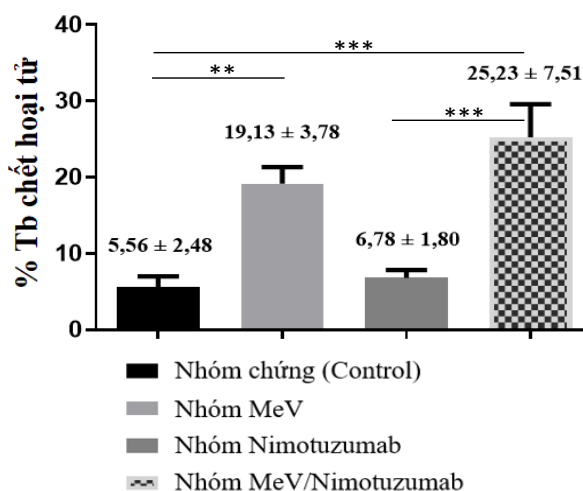


**Hình 3.3.** So sánh tỉ lệ tế bào chết hoại tử theo thời gian điều trị bằng MeV và Nimotuzumab

\*\*: $p < 0,01$ ; \*\*\*: $p < 0,001$

Kết quả tỉ lệ tế bào chết hoại tử ở các mẫu theo thời gian điều trị bằng MeV và Nimotuzumab, tỉ lệ tế bào chết hoại tử cũng đạt mức thấp nhất ở thời điểm 72 giờ và cao nhất ở thời điểm 96 giờ, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (48 giờ là  $6,05 \pm 1,46$ ; 72 giờ là  $2,61 \pm 0,65$ ; 96 giờ là  $25,23 \pm 7,51$  với  $p$  (72 giờ-48 giờ) = 0,378;  $p$  (72 giờ-96 giờ) = 0,001;  $p$  (48 giờ-96 giờ) = 0,002) (hình 3.3).

### 3.4. Tế bào Hep2 chết necrosis ở thời điểm 96 giờ tại các nhóm nghiên cứu



**Hình 3.4.** Kết quả chạy flow cytometry tế bào Hep2 ở thời điểm 96 giờ sau điều trị bằng MeV và Nimotuzumab

\*\*: $p < 0,01$ ; \*\*\*: $p < 0,001$

Ở thời điểm 96 giờ, tỷ lệ tế bào chết hoại tử ở các nhóm điều trị MeV (nhóm MeV và nhóm phối hợp) đều tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (MeV là  $19,73 \pm 3,78$ ; MeV+Nimotuzumab là  $25,23 \pm 7,51$  so với và nhóm chứng là  $5,56 \pm 2,48$ ; lần lượt  $p$  (MeV-Control) = 0,006;  $p$  (MeV+Nimotuzumab -Control) = 0,001) (hình 3.4).

## IV. BÀN LUẬN

MeV có khả năng ly giải tế bào ung thư thông qua hai cơ chế chính: (1) cơ chế trực tiếp giết chết tế bào u qua hình thành hợp bào (tế bào khổng lồ nhiều nhân) và (2) ly giải tế bào u qua trung gian kích thích miễn dịch đặc hiệu kháng u. Hai cơ chế này đã được chứng minh là có hiệu quả điều trị tế bào khối u người trong các nghiên cứu in vitro và in vivo 5, 8.

Để tăng cường hiệu lực điều trị của các OLV người ta nghĩ tới việc kết hợp OLV với các liệu pháp khác như: kết hợp với hóa trị, xạ trị, liệu pháp miễn dịch. Một số thử nghiệm kết hợp Oncolytic virus với với liệu pháp miễn dịch: MeV kết hợp yếu tố kích thích bạch cầu hạt (GM-CSF) điều trị cho chuột mang khối u tế bào lympho B, ung thư biểu mô đại tràng đã làm tăng đáng kể mức độ thoái triển khối u hay làm chậm quá trình phát triển khối u, có tương quan với sự gia tăng số lượng tế bào bạch cầu hạt trung tính và thâm nhiễm tế bào lympho T CD3+ của vật chủ vào khối u. Các thử nghiệm tiền lâm sàng sử dụng MeV có khả năng nhắm mục tiêu là EGFR

để xâm nhập và ly giải tế bào ung thư nguyên bào thần kinh và thử nghiệm lâm sàng với đối tượng là tế bào ung thư đầu cổ. Các thử nghiệm đều cho thấy khả năng ức chế và gây chết tế bào ung thư của MeV nhằm mục tiêu EGFR trên cả in vitro và trên mô hình chuột thiếu hụt miễn dịch mang các khối ung thư người nói trên (in vivo).

Từ những cơ sở lý luận và thực tiễn trên, chúng tôi tiến hành kết hợp MeV với kháng thể đơn dòng Nimotuzumab nhằm mục đích cộng hợp tác dụng điều trị ung thư theo cơ chế của hai liệu pháp trên để có thể đem lại hiệu quả tốt trong điều trị ung thư biểu mô tế bào vảy đầu cổ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hiệu quả gây hoại tử tế bào ung thư đầu cổ của sự kết hợp điều trị MeV+Nimotuzumab cao hơn đáng kể so với điều trị đơn với MeV hoặc Nimotuzumab in vitro.

## V. KẾT LUẬN

Kết hợp MeV và Nimotuzumab gây chết kiểu hoại tử đối với tế bào Hep2 nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với điều trị đơn MeV hoặc Nimotuzumab và nhóm chứng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Grandis JR T.D. (1993).** Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early

markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Res.*, 53:3579-3584.

2. **Alterio D., Marvaso G., Maffini F., et al. (2017).** Role of EGFR as prognostic factor in head and neck cancer patients treated with surgery and postoperative radiotherapy: proposal of a new approach behind the EGFR overexpression. *Med Oncol.*, 34(6):107.
3. **Sundaram S V.B., Sridharan N and Poojar K. (2015).** Nimotuzumab with induction chemotherapy and chemo radiation in patients with advanced head and neck cancer. *J Cancer.*, Ther 6:146 - 152.
4. **Nguyễn Thị Thái Hòa (2015).** Đánh giá kết quả điều trị kết hợp kháng thể đơn dòng Nimotuzumab - hóa xạ trị ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn lan tràn tại vùng, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. **Galanis E., Atherton P.J., Maurer M.J., et al. (2015).** Oncolytic measles virus expressing the sodium iodide symporter to treat drug-resistant ovarian cancer. *Cancer Res.*, 75(1):22-30.
6. **Russell S.J., Federspiel M.J., Peng K.W., et al. (2014).** Remission of disseminated cancer after systemic oncolytic virotherapy. *Mayo Clin Proc.*, 89(7):926-933.
7. **Son H.A., Zhang L., Cuong B.K., et al. (2018).** Combination of Vaccine-Strain Measles and Mumps Viruses Enhances Oncolytic Activity against Human Solid Malignancies. *Cancer Invest.*, 36(2):106-117.
8. **Galanis E., Hartmann L.C., Cliby W.A., et al. (2010).** Phase I trial of intraperitoneal administration of an oncolytic measles virus strain engineered to express carcinoembryonic antigen for recurrent ovarian cancer. *Cancer Res.*, 70(3):875-882.

## KIẾN THỨC-THỰC HÀNH VỀ Y ĐỨC CỦA ĐIỀU DƯỠNG VIÊN BỆNH VIỆN PHỔI TỈNH PHÚ THỌ NĂM 2019

Trần Như Nguyên<sup>1</sup>, Lê Anh Hải, Nguyễn Thị Hồng Hà<sup>2</sup>, Phạm Bá Nhất, Đinh Ngọc Sỹ<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

Nghiên cứu tiến hành trên toàn bộ 40 điều dưỡng viên Bệnh viện Phổi tỉnh Phú Thọ năm 2019, nhằm mô tả thực trạng kiến thức và thực hành về Y đức của họ, kết quả cho thấy: Về **Kiến thức** đạt mức tốt (các tiêu chí ở mức 76,7-100%) trong đó có những tiêu chí rất cao : 95 % hiểu về sẵn sàng giúp đỡ chia sẻ với đồng nghiệp; 97,5% về bảo vệ danh dự đồng nghiệp, 90% về người bệnh được quyền biết về bệnh của mình,

được giải thích, được lựa chọn kỹ thuật chăm sóc. Tuy nhiên còn 10% cho rằng bệnh nhân không được quyền chọn điều dưỡng viên chăm sóc cho mình; 3,3% không biết nghề điều dưỡng có phù hợp với bản thân không. Về **Thực hành** đạt mức khá tốt (các tiêu chí ở mức 50-100%) trong đó có những tiêu chí rất cao: 97,5% thực hiện tốt việc chịu trách nhiệm về hành vi chuyên môn; 100% trung thực trong sử dụng thuốc và vật tư tiêu hao. Nhưng còn đến 50% điều dưỡng viên không hỏi thêm người bệnh các bệnh liên quan; chỉ 40% có giới thiệu tên và nêu lý do tiếp xúc, chỉ 30% có chú ý tới tâm trạng người nhà người bệnh và 20% không hỏi lý do người bệnh đến khám

**Từ khóa:** Kiến thức, thực hành, y đức

### SUMMARY

**KNOWLEDGE, PRACTICE ON MEDICAL ETHICS OF NURSES FROM PHU THO HOSPITAL OF LUNG DISEASE IN 2019**

<sup>1</sup>Trường Đại Học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Phổi tỉnh Phú Thọ

<sup>3</sup>Trường Đại học Thành Đông Hải Dương

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Bá Nhất

Email: banhat001@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/11/2020

Ngày phản biện khoa học: 5/12/2020

Ngày duyệt bài: 16/12/2020