

- mortality predictor in patients with acute polytrauma. *Journal of Acute Disease*, 4(3):202-204.
6. **Odom SR, Howell MD, Gupta A, Silva G, Cook CH, Talmor D** (2016) Extremes of shock index predicts death in trauma patients. *Journal of emergencies, trauma, and shock*, 9(3):103.
  7. **Pires-Menard A, Dong F, Jin R, Lee D, Poulakidas S, Bokhari F** (2022) Initial Pulse Pressure and Shock Index Predict Mortality in Burn Patients. *Research Square*, 1: 1-12
  8. **Kim SY, Hong KJ, Do Shin S, Ro YS, Ahn KO, Kim YJ, Lee EJ** (2016) Validation of the shock index, modified shock index, and age shock index for predicting mortality of geriatric trauma patients in emergency departments. *Journal of Korean medical science*, 31(12):2026-2032.

## XÂY DỰNG QUY TRÌNH K-4CARE KHẢO SÁT TOÀN DIỆN CÁC CHỈ DẤU PHÂN TỬ BỘ GEN CỦA KHỐI U

Nguyễn Hoàng Thiên Phúc<sup>1,2</sup>, Nguyễn Tiến Anh<sup>1,2</sup>, Trần Huỳnh Bảo Nam<sup>1,2</sup>,  
Nguyễn Hoàng Vân Anh<sup>1,2</sup>, Nguyễn Anh Tuấn<sup>1,2</sup>, Nguyễn Thị Cẩm Tú<sup>1,2</sup>,  
Đỗ Thị Thanh Thủy<sup>1</sup>, Nguyễn Hoài Nghĩa<sup>1,2</sup>, Giang Hoa<sup>1,2</sup>,  
Nguyễn Duy Sinh<sup>1,2</sup>, Từ Ngọc Ly Lan<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

**Giới thiệu:** Những năm gần đây, các xét nghiệm khảo sát gen toàn diện dần được chấp nhận sử dụng trong lâm sàng nhằm tăng cường cá thể hóa trong lĩnh vực ung thư. Một xét nghiệm duy nhất cung cấp đầy đủ thông tin về những biến đổi của bộ gen trong khối u sẽ giúp các bác sĩ có thể chẩn đoán, tiên lượng bệnh và lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện đánh giá K-4CARE, một xét nghiệm di truyền toàn diện cho các chỉ dấu phân tử bộ gen của khối u. **Phương pháp:** Xét nghiệm này gồm 473 gen đặc trưng cho ung thư với tổng kích thước vùng khảo sát là 1.7 Mb. Xét nghiệm được đánh giá trên các nhóm mẫu chuẩn với nhiều chỉ số gồm: giới hạn phát hiện (LOD), độ tương đồng, độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác. Những biến đổi di truyền được khảo sát gồm: biến thể đơn nucleotide (SNVs), thêm hay mất đoạn ngắn (Indels), sự thay đổi số lượng bản sao (CNAs), và các dung hợp gen. Trong khi đó, việc xác định sự bất ổn định của các vùng vi vệ tinh (MSI) và tải lượng đột biến khối u (TMB) được đánh giá đồng thời trên cả mẫu chuẩn và 83 mẫu lâm sàng từ 10 loại ung thư khác nhau. **Kết quả:** Tại ngưỡng LOD là 5% cho cả SNVs và Indels, xét nghiệm cho độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 99,96% và 100%. Các biến đổi do dung hợp gen hay tăng số lượng bản sao đều cho độ đặc hiệu là 100%, với độ nhạy tương ứng là 94% và 100%. Các biến thể dòng mầm, bao gồm cả SNVs và Indels, đều cho độ nhạy và độ đặc hiệu là 100%. Giá trị TMB trên mẫu chuẩn cho độ tương đồng là 100%, và đạt độ tương quan là 97% khi so sánh giữa K-4CARE với phương pháp giải toàn bộ exon trên nhóm mẫu lâm sàng. MSI xác định từ xét

nghiệm khi so sánh với các phương pháp PCR thường quy cho thấy có độ chính xác cao với độ nhạy 94% và độ đặc hiệu 100%. **Kết luận:** Xét nghiệm K-4CARE có thể cung cấp một cách toàn diện và đáng tin cậy các dấu ấn phân tử được sử dụng cho điều trị đích và điều trị miễn dịch ở bệnh nhân ung thư.

**Từ khóa:** Xét nghiệm gen toàn diện, TMB, MSI

### SUMMARY

#### ANALYTICAL VALIDATION OF K-4CARE: A COMPREHENSIVE GENOMIC PROFILING ASSAY

**Background:** Comprehensive genomic profiling (CGP) has gradually gained acceptance in clinical practice to empower precision oncology in recent years. A single assay could provide a broad picture of genetic and genomic alterations in the tumor, which then aids physicians in disease diagnosis, prognosis and treatment selection. This study demonstrated in-depth analytical validation of K-4CARE, a tumor CGP assay. **Methods:** The assay utilized a panel of 473 cancer-relevant genes with a total length of 1.7 Mb. We first used commercial reference materials to evaluate performance criteria including limit of detection (LOD), concordance, sensitivity, specificity and precision, to detect single nucleotide variants (SNVs), small insertion/deletions (Indels), copy number alterations (CNAs), genomic rearrangement or fusion. Microsatellite instability (MSI) and tumor mutational burden (TMB) were assessed using both reference materials and 83 clinical tumor samples from 10 cancer types. **Results:** At LOD of 5% for SNVs and Indels, the assay had sensitivity and specificity of 99.96% and 100%, respectively. Genomic fusions and amplifications were detected with specificity of 100%; sensitivity of 94% and 100% respectively. Detection of germline variants, including both SNVs and Indels, also achieved sensitivity and specificity of 100%. TMB measurement showed 100% concordance with reference materials; and in clinical samples, the correlation coefficient between whole-exome sequencing and targeted panel sequencing was 97%. MSI analysis benchmarked against polymerase-chain reaction showed high accuracy with sensitivity of 94%

<sup>1</sup>Viện Di truyền Y học, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

<sup>2</sup>Công ty Cổ phần Giải pháp gene, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Chịu trách nhiệm chính: Từ Ngọc Ly Lan

Email: lantu@genesolutions.vn

Ngày nhận bài: 8.9.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.10.2023

Ngày duyệt bài: 13.11.2023

and specificity of 100%. **Conclusions:** K-4CARE assay provides comprehensive and reliable genomic information that fulfills all guideline-based biomarker testing for both targeted therapies and immunotherapies.

**Keywords:** comprehensive genomic profiling, tumor mutational burden, microsatellite instability

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong 20 năm trở lại, sự sáng tỏ các cơ chế phân tử sinh bệnh học ung thư đã chuyển dịch các phương pháp điều trị ung thư sang nhằm trúng đích hay liệu pháp miễn dịch nhằm tác động chuyên biệt vào tế bào ung thư [1]. Dựa trên nguyên tắc này, nhiều loại thuốc điều trị đích đã ra đời và được FDA cấp phép sử dụng [2].

Tế bào ung thư đồng thời cũng hình thành các phối tử liên quan đến các chốt kiểm soát miễn dịch như PD-L1, CD80/CD86, MHC II để kết hợp với các thụ thể tương ứng ở tế bào lympho T gây quá trình chết theo chương trình cho lympho T, giúp khối u chạy thoát khỏi hàng rào miễn dịch [3, 4]. Các thuốc ức chế chốt kiểm soát miễn dịch PD-1/PD-L1 gồm Keytruda, Opdivo, Libtayo, Tecentriq, Bavencio, và Imfinzi đã được FDA công nhận trong điều trị 19 loại ung thư [5, 6] và cho thấy hiệu quả trong tăng thời gian sống còn cho bệnh nhân ung thư. Tuy nhiên, đáp ứng điều trị giữa các bệnh nhân rất khác nhau [4, 5]. Do đó đòi hỏi cần có thêm chỉ dấu mới để tiên lượng khả năng đáp ứng điều trị cho liệu pháp miễn dịch.

TMB và MSI là các chỉ dấu đáng chú ý. Các thuốc ức chế chốt kiểm soát miễn dịch giúp kích hoạt các tế bào lympho T. Khi tái hoạt lại, các lympho T cần có khả năng phân biệt tế bào u và tế bào bình thường. Sự nhận diện này sẽ dễ dàng hơn nếu có nhiều kháng nguyên lạ trên bề mặt. Các kháng nguyên này thường là sản phẩm của đột biến gen, càng nhiều số lượng đột biến tích lũy (TMB cao, hay MSI cao), khả năng các antigen lạ hiện diện trên bề mặt tế bào càng cao và được lympho T nhận diện càng cao. Nhiều nghiên cứu cũng xác nhận TMB cao hay MSI cao liên quan đến đáp ứng tốt hơn với thuốc ức chế PD-1 [6, 7].

Hiện nay, xét nghiệm gen cho điều trị đích và chỉ dấu như MSI, PD-L1, TMB đã được khuyến cáo sử dụng trong chẩn đoán các loại u đặc. Tuy nhiên, các xét nghiệm gen này chỉ có ở một số nước phát triển như Hoa Kỳ, Châu Âu với chi phí khá cao, tại Việt Nam việc chẩn đoán còn gặp nhiều trở ngại do khó khăn về cơ sở xét nghiệm và giá thành. Vì vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi hướng đến phát triển quy trình K-4CARE để

đánh giá toàn diện các chỉ dấu phân tử bộ gen của khối u gồm các đột biến liên quan đến khả năng đáp ứng (actionable) và kháng thuốc trong liệu pháp nhắm trúng đích; đột biến dòng mầm để điều trị đích và tiên lượng nguy cơ cho gia đình; và các chỉ dấu MSI và TMB trong điều trị miễn dịch.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, được chấp thuận bởi hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của đại học Y Dược TpHCM số 164/HĐĐĐ-ĐHYD.

**Đối tượng nghiên cứu:** Các mẫu đột biến chuẩn, DNA đã được tách chiết từ các mẫu mô u và bạch cầu của bệnh nhân ung thư thuộc hơn 10 loại ung thư khác nhau.

**Phương pháp nghiên cứu:** Tách chiết DNA DNA bộ gen (gDNA) từ mẫu mô u FFPE được tách chiết bằng kit QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (QIAGEN) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Bên cạnh đó, gDNA từ các tế bào bạch cầu trong máu được tách chiết bằng kit GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (ThermoFisher Scientific).

**Chuẩn bị thư viện giải trình tự:** Tối thiểu 150ng gDNA tách chiết sẽ được dùng cho quá trình tạo thư viện bằng kit NEBNext® Ultra™ II FS DNA Library Prep Kit cho Illumina (New England Biolabs). Sau đó, thư viện sẽ được tinh sạch bằng KAPA Pure Beads (Roche).

Sản phẩm của bước chuẩn bị thư viện phải có kích thước 300 – 400 bp, bao gồm adaptor và index, và hàm lượng đạt ít nhất là 140 ng DNA tối thiểu cho bước "lai-bắt giữ".

Làm giàu phân mảnh DNA của các gen mục tiêu bằng phương pháp "lai-bắt giữ" (Hybridization-Capture)

Thư viện sẽ được lai với hỗn hợp gồm các mẫu dò gắn biotin đặc hiệu cho 473 vùng gen mục tiêu. Sau bước lai, hạt từ Dynabeads MyOne Streptavidin T1 (ThermoFisher) được dùng để bắt giữ các trình tự mục tiêu. Các DNA đã được làm giàu này sẽ được nhân bản lần 2 bằng PCR với 9-11 chu kỳ. Phản ứng lai sử dụng hóa chất và hướng dẫn từ bộ kit xGen Lockdown Reagents (Integrated DNA Technologies). Các mẫu dò được thiết kế và tổng hợp bởi xGen panel (IDT). Nồng độ DNA sau bước "lai-bắt giữ" phải đạt ít nhất 10nM.

Tương tự, sản phẩm từ bước tạo thư viện cũng được lai với hỗn hợp mẫu dò cho toàn bộ trình tự exon (WES - whole exon sequencing) (IDT) nhằm so sánh kết quả về giá trị TMB giữa

WES và K-4CARE.

**Giải trình tự gen.** DNA sau khi được chuẩn bị thư viện sẽ tiến hành giải trình tự thế hệ mới (NGS) trên hệ thống giải trình tự DNBSEQ-G400 (MGI) với bộ hóa chất DNBSEQ-G400RS tại độ sâu >200X, và 200 chu kỳ.

**Quy trình phân tích dữ liệu.** Từ fastq, nucleotide có chất lượng không đạt sẽ bị loại bỏ. Dữ liệu tinh sạch sẽ được đối chiếu lên trình tự bộ gen người GRCh38. Các trình tự giống nhau từ PCR sẽ được đánh dấu và loại bỏ cho các bước tiếp theo:

- Với đột biến sinh dưỡng, các biến thể được xác định bằng quy trình gọi đột biến soma của DRAGEN (v3.10) ở chế độ mẫu u kết hợp với mẫu bình thường. Tần số alen của mỗi biến thể (VAF) được tính toán dựa vào số lượng trình tự đọc tại vị trí đó.

- Với đột biến dòng mầm, các biến thể được xác định bằng quy trình gọi đột biến dòng mầm của DRAGEN từ mẫu bình thường, được phân loại theo tiêu chuẩn ACMG. Công cụ VEP (v105) được sử dụng để dự đoán ảnh hưởng của các biến thể lên bộ gene. Cơ sở dữ liệu Clinvar và dbNSFP4 với các thông tin lâm sàng và tần suất lưu hành của các biến thể cũng được sử dụng.

- Đối với MSI, tỷ lệ phần trăm số vùng trình tự vệ tinh không ổn định được tính toán bằng công cụ MSIsensor-pro (v1.2.0) ở chế độ mẫu khối u kết hợp với mẫu bình thường, và ngưỡng giá trị cho phân loại MSI-H là 20%.

- Đối với TMB, số lượng đột biến sinh dưỡng sai nghĩa trên mỗi megabase của các vùng mã hóa khảo sát được tính toán, và ngưỡng giá trị cho phân loại TMB-H là 10 đột biến/Mb.

- Với các gene dung hợp hay thay đổi số lượng bản sao, công cụ Factera (v1.4.4) và DRAGEN ở chế độ phát hiện CNA sinh dưỡng được sử dụng.

**PCR xác định MSI.** DNA bộ gen tách chiết từ mẫu mô u và bạch cầu được sử dụng để xác định MSI bằng bộ kit MSI Analysis system (v1.2, Promega). Năm vùng chỉ thị là BAT-25, BAT-26, MONO-27, NR-21 và NR-24 được sử dụng để phát hiện sự hiện diện của các allele bất thường trên mẫu u. Các mẫu cho kết quả từ 2 vùng bất thường trở lên được xác định là MSI, dưới hai là MSS.

**Chỉ số đánh giá.** Độ nhạy được xác định bằng số đột biến phát hiện được trên tổng số đột biến dương. Với MSI, độ nhạy được xác định bằng số mẫu cho kết quả là MSI-H từ K-4CARE trên tổng số MSI-H ghi nhận từ PCR.

Độ đặc hiệu được xác định bằng số lượng đột biến không ghi nhận được trên tổng số vùng

được công bố là không mang đột biến. Với MSI, độ đặc hiệu được xác định bằng số mẫu xác định là MSS từ K-4CARE trên tổng số mẫu MSS ghi nhận từ PCR.

**Độ tương quan:** Giá trị TMB thu nhận được từ giải WES và giải K-4CARE sẽ được sử dụng để tính độ tương quan  $R^2$  với mô hình tuyến tính

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đầu tiên, chúng tôi thực hiện đánh giá xét nghiệm trên các mẫu chuẩn cho các loại đột biến khác nhau và ở những tần suất đột biến khác nhau (bảng 1). Những biến đổi di truyền được khảo sát gồm: SNVs, Indels, số lượng bản sao, dung hợp gen. MSI và TMB sẽ được đánh giá đồng thời trên cả mẫu chuẩn và 83 mẫu lâm sàng đến từ 10 loại ung thư khác nhau (bảng 1).

**Bảng 1: Các mẫu chuẩn và mẫu lâm sàng được sử dụng trong nghiên cứu**

Mẫu chuẩn	Loại đột biến
Tru Q0	Không mang đột biến
OncoSpan FFPE	Đột biến sinh dưỡng
Seraseq® Breast CNV Mix, + 3 copies	Tăng số lượng bản sao
Seraseq® Lung & Brain CNV Mix, + 3 copies	Tăng số lượng bản sao
Pan-Cancer 6-Fusion Panel	Đột biến dung nạp
BRCA germline I	Đột biến dòng mầm
Seraseq® gDNA TMB Mix Score 7	TMB
Seraseq® gDNA TMB Mix Score 13	TMB
Mẫu lâm sàng	Số lượng mẫu (n=83)
UT đại trực tràng	18
UT phổi	8
UT dạ dày	11
UT vú	10
UT gan	10
UT buồng trứng	9
UT tuyến giáp	10
UT khác (tụy, tuyến tiền liệt, bàng quang, nội mạc tử cung)	7

Các mẫu chuẩn được lặp lại 3 lần để đánh giá các chỉ số: LOD, độ nhạy và độ đặc hiệu. Với đột biến sinh dưỡng, OncoSpan FFPE được dùng để đánh giá độ nhạy, gồm 211 SNVs và 17 Indels với VAF từ 0% đến 100%. Trong đó, độ đặc hiệu được đánh giá qua 40 vị trí âm tính trên mẫu chuẩn Tru Q0. Tại LOD là 5%, xét nghiệm cho độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 99,96% và 100%. Các đột biến có VAF từ 1-5% vẫn được phát hiện ở độ nhạy 82% và độ đặc hiệu >99%. Các biến đổi do dung hợp gen (khảo sát trên

NTRK, ALK, RET, và ROS) hay tăng số lượng bản sao (khảo sát trên EGFR, ERBB2, FGFR3, MET, MYC và MYCN) đều cho độ đặc hiệu là 100%,

độ nhạy tương ứng là 94% và 100%. Với biến thể dòng mầm đều được phát hiện với độ nhạy và độ đặc hiệu là 100% trên mẫu chuẩn.

**Bảng 2: Các thông số kỹ thuật được kiểm định của quy trình K-4CARE**

Ứng dụng	Loại đột biến	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Điều trị đích	<b>Đột biến sinh dưỡng (tần suất <math>\geq 5\%</math>)</b>		
	Đột biến điểm	>99%	>99%
	Indels	>99%	>99%
	Đột biến có $1\% \leq VAF < 5\%$ được phát hiện với độ nhạy 82% và độ đặc hiệu >99%		
	Tăng số lượng bản sao	>99%	>99%
Ung thư di truyền	<b>Đột biến dòng mầm</b>		
	Đột biến điểm	>99%	>99%
	Indels	>99%	>99%
	MSI	94%	>99%
Điều trị miễn dịch	<b>Hệ số tương quan với WES</b>		
	TMB	97%	

Giá trị TMB trên các mẫu chuẩn từ K-4CARE đều cho độ tương đồng tuyệt đối về điểm số. Trên mẫu lâm sàng, khi so sánh giữa K-4CARE với tiêu chuẩn vàng là WES, hệ số tương quan là 97%. Với MSI, kết quả chạy từ K-4CARE cho độ nhạy 94% và độ đặc hiệu 100% khi so với PCR.

#### IV. BÀN LUẬN

Quy trình K-4CARE gồm 473 gen liên quan đến ung thư, là các gen có tần suất bị đột biến cao nhất trong hơn 10 loại ung thư khác nhau dựa trên cơ sở dữ liệu ung thư COSMIC, cũng như các đột biến có thuốc điều trị nhắm trúng đích đã được FDA phê duyệt. Trên mẫu chuẩn, xét nghiệm cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao trên 99%, tương đương với các xét nghiệm quốc tế khác [8, 9]. Quá trình cố định formalin có thể gây đột biến ngẫu nhiên trên DNA nên các đột biến có tần suất dưới 5%, đặc biệt là C>T, có nguy cơ gây dương tính giả cao. Vì vậy, ngưỡng phát hiện LOD ở mức 5% của xét nghiệm K-4CARE là phù hợp và tương đồng với các xét nghiệm khác cho mẫu mô u cố định bằng formalin.

Với TMB, chuẩn vàng để đánh giá là WES, tuy nhiên phương pháp này có nhược điểm là chi phí cao và tốn nhiều thời gian phân tích nên khó áp dụng thực tế trên lâm sàng. Do đó, hiện nay TMB thường được xác định bằng NGS tập trung vào bảng gen (gene panel) với số vùng ít hơn nhưng vẫn đảm bảo độ chính xác tương đương. Thông thường, bảng gen cho xác định TMB phải có kích thước tối thiểu 0.8-1 Mb nhằm đảm bảo sự ổn định cho giá trị TMB và hệ số tương quan từ giải WES và từ bảng gen phải đạt trên 90% [8]. Trên thị trường, xét nghiệm FoundationOne phân tích 324 gen (tương đương 0.8 Mb) và xét nghiệm MSK-IMPACT phân tích 468 gen (tương

đương 1.2 Mb) đã được FDA cấp phép trong phân tích TMB. Xét nghiệm của chúng tôi sử dụng 473 gen tương đương 1.7 Mb, lớn hơn 1Mb như khuyến cáo. Đồng thời, hệ số tương quan TMB từ giải WES và K-4CARE đạt được là 97%, cho thấy quy trình xác định TMB từ K-4CARE là đáng tin cậy, tương đương với các xét nghiệm khác [8, 9]. Tuy nhiên, ngưỡng để phân loại TMB-H hiện nay vẫn chưa thật sự rõ ràng. FoundationOne xác định TMB-H khi  $\geq 10$  đột biến/Mb, MSK-IMPACT là  $\geq 7$  đột biến/Mb, và gần đây FDA công nhận TMB-H cho sử dụng Keytruda là  $\geq 10$  đột biến/Mb [5].

MSI thường được xác định bằng hai phương pháp truyền thống là PCR với 5 marker BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, MONO-27 hoặc hóa mô miễn dịch khảo sát gián tiếp sự biểu hiện của 4 protein trong bộ máy MMR gồm hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS2. MSI-H được xác định khi mất ổn định ở 2/5 marker ở PCR hoặc mất biểu hiện 1/4 protein ở hóa mô miễn dịch. Năm 2017, xét nghiệm MSK-IMPACT bằng NGS của MSK được cấp phép để xác định tình trạng MSI trên mẫu mô u. Trong nghiên cứu này, chúng tôi so sánh kết quả MSI thu nhận giữa 2 phương pháp PCR và K-4CARE trên 2 nhóm ung thư có tỉ lệ MSI cao là ung thư đại trực tràng và ung thư dạ dày. Trong 16 mẫu MSI-H, tỉ lệ NGS cho kết quả tương đồng là 15/16 mẫu (94%). Một mẫu NGS cho kết quả là MSS trong khi PCR là MSI-H nhưng tín hiệu từ PCR rất yếu, chỉ dương tính 2/5 marker, do đó sẽ cần kiểm chứng lại kết quả. Tóm lại, MSI được xác định bằng NGS có độ nhạy 94% và độ đặc hiệu 100%, tương đương với các xét nghiệm quốc tế khác [8, 9].

#### V. KẾT LUẬN

Quy trình K-4CARE được khảo sát trên 10 loại ung thư khác nhau đã cho thấy được độ nhạy và độ đặc hiệu cao trên 99% trong việc phát hiện các loại đột biến gen và xác định chỉ số TMB và MSI. Xét nghiệm này có thể cung cấp một cách toàn diện và đáng tin cậy các dấu ấn phân tử được sử dụng cho điều trị đích và điều trị miễn dịch ở bệnh nhân ung thư và có triển vọng lớn để áp dụng vào lâm sàng trong tương lai.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Baselga, J., et al.,** AACR Cancer Progress Report 2015. *Clinical Cancer Research*, 2015. 21(19\_Supplement): p. S1-S128.
2. **Zhong, L., et al.,** Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021. 6(1): p. 201.
3. **Yi, H., et al.,** Immune Checkpoint Inhibition for Triple-Negative Breast Cancer: Current Landscape and Future Perspectives. *Frontiers in Oncology*, 2021. 11.
4. **Braun, D.A., K.P. Burke, and E.M. Van Allen,** Genomic Approaches to Understanding Response and Resistance to Immunotherapy. *Clin Cancer Res*, 2016. 22(23): p. 5642-5650.
5. **Jardim, D.L., et al.,** The Challenges of Tumor Mutational Burden as an Immunotherapy Biomarker. *Cancer Cell*, 2021. 39(2): p. 154-173.
6. **Iwai, Y., et al.,** Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway. *Journal of Biomedical Science*, 2017. 24(1): p. 26.
7. **Garon, E.B., et al.,** Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2015. 372(21): p. 2018-2028.
8. **Bevins N. et al.** Comparison of commonly used solid tumor targeted gene sequencing panels for estimating tumor mutation burden shows analytical and prognostic concordance within the cancer genome atlas cohort. *J Immunother Cancer*. 2020. 8(1): e000613.
9. **Na CC., et al.,** A comprehensive next generation sequencing tissue assay for Asian-prevalent cancers-Analytical validation and performance evaluation with clinical samples. *Front Mol Biosci*, 2022. 9: p. 963243.

## THỰC TRẠNG VÀ NHU CẦU ĐÀO TẠO LIÊN TỤC VỀ CHUYÊN MÔN CỦA ĐIỀU DƯỠNG TẠI CÁC KHOA LÂM SÀNG, BỆNH VIỆN PHỔI TỈNH NGHỆ AN

Nguyễn Thị Hồng<sup>1</sup>, Nguyễn Hữu Thắng<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Hồng Ngọc<sup>1</sup>, Trần Văn Đình<sup>2</sup>

100% do Bệnh viện hỗ trợ.

**Từ khóa:** Điều dưỡng, Nhu cầu, Đào tạo liên tục, Bệnh viện Phổi, tỉnh Nghệ An

#### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả thực trạng và nhu cầu đào tạo liên tục (ĐTTL) về chuyên môn của điều dưỡng tại các khoa lâm sàng, Bệnh viện Phổi, tỉnh Nghệ An. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang, được thực hiện trên 120 điều dưỡng viên thuộc các khoa lâm sàng, bệnh viện Phổi tỉnh Nghệ An từ tháng 07/2022 đến 06/2023 bằng bộ câu hỏi tự điền. **Kết quả và kết luận:** Trong năm 2020-2021, số lượt đào tạo liên tục về chuyên môn đào tạo tại bệnh viện có tỷ lệ cao hơn 15 lần số lượt đào tạo tại các cơ sở tuyến trung ương và nơi khác. 85% điều dưỡng lâm sàng tham gia đào tạo liên tục  $\geq 48$  tiết trong 2 năm 2020, 2021. Đa số điều dưỡng đều muốn tham gia các khóa ĐTTL được tổ chức tại Bệnh viện, giảng viên tham gia ĐTTL đến từ bệnh viện tuyến trung ương, thời gian ĐTTL trên 3 ngày, hình thức tổ chức kết hợp lý thuyết với thực hành, phương pháp giảng dạy tích cực, lấy học viên làm trung tâm, tùy nội dung khoá ĐTTL mà hình thức tổ chức cho phù hợp và kinh phí

#### SUMMARY

#### CURRENT SITUATION AND THE NEED FOR CONTINUOUS PROFESSIONAL TRAINING OF NURSES IN CLINICAL DEPARTMENTS, LUNG HOSPITAL OF NGHE AN PROVINCE

**Objective:** Describe the situation and the need for continuous professional training of nurses in clinical departments, Lung Hospital of Nghe An province. **Research subjects and Study design:** This is a cross-sectional study conducted on 120 subjects who are nurses in clinical departments and Nghe An Lung Hospital from July 2022 to June 2023 by using a set of pre-designed questions for interview. **Results and Conclusion:** In 2021-2022, the number of continuous training sessions at hospitals is 15 times higher than the number of training visits at central hospitals and other health centers. 85% of clinical nurses participated in continuous training  $\geq 48$  periods in 2020, 2021. Most of the nurses want to participate in continuous training courses held at the hospital, lecturers participating in continuous training come from central level hospitals, the duration of continuous training is more than 3 days, the organizational form combines theory with practice, active teaching methods, student-centered, the form of organization is

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hồng

Email: nguyenthihong881990@gmail.com

Ngày nhận bài: 7.9.2023

Ngày phản biện khoa học: 26.10.2023

Ngày duyệt bài: 13.11.2023