

viện, mạch nhanh liên tục trung bình trên 180 lần/ phút được theo dõi sát và chỉ có 15 bệnh nhân được đo huyết áp, nhận định kết quả tăng nhẹ so với tuổi. Phân độ nặng của bệnh nhân khi nhập viện, chủ yếu là ở nhóm bệnh nhân độ 2b nhóm 1 là 58,8%, độ 2a là 17,5%, độ 2b nhóm 2 11,2%, độ 1 có 2,5%, tỷ lệ này phù hợp với vai trò là một bệnh viện Nhi của Hà Nội, là nơi ban đầu chăm sóc trẻ em, do vậy phần lớn trẻ vào viện ở mức độ 2 trở lên, có 2 trường hợp độ 1, nhưng do có bệnh lý kèm theo suy dinh dưỡng và viêm phế quản. Bệnh TCM diễn biến thường nhẹ, chỉ có tỷ lệ nhỏ tiến triển nặng, những bệnh nhân này lại rất cần sự theo dõi chặt chẽ và xử trí kịp thời trong quá trình nằm viện để giảm biến chứng nặng. Trong nghiên cứu có nhiều trẻ chuyển độ nặng sau vài giờ, vài ngày nằm viện. Xét nghiệm tìm virus gây bệnh do EV71 được thực hiện 100% các bệnh nhân bị CTM nhập viện, kết quả tìm được EV71 (+) chiếm 28,8%, còn lại 71,2% âm tính hoặc không rõ nguyên nhân gây bệnh. Cho nên các triệu chứng lâm sàng đặc trưng của bệnh có giá trị cao trong chẩn đoán bệnh. Nghiên cứu của Trần Thị Trang Anh⁵ ở bệnh viện nhi trung ương, có 817 trường hợp được làm xét nghiệm PCR dịch tỵ hầu tìm EV, dương tính chiếm 66,1%, âm tính 33,9%. Xét nghiệm bạch cầu tăng trong trường hợp bệnh nhân bị kèm bệnh nhiễm trùng như viêm phế quản phổi, viêm da mủ. Xét nghiệm công thức máu và CRP tăng ở tình trạng nhiễm khuẩn do các bệnh lý kèm theo, ở nhóm bệnh nhân TCM đơn thuần thì CRP và công thức bạch cầu bình thường, phù hợp với căn nguyên gây bệnh là do virus. Thời gian nằm viện ở nhóm bệnh nhân tay chân miệng trung bình là 5,7 ngày. Bệnh nhân phải điều trị kéo dài do mắc

các bệnh kèm theo hoặc chuyển độ nặng.

V. KẾT LUẬN

Bệnh tay chân miệng ở trẻ em là một bệnh dễ lây thành dịch, biểu hiện đa dạng, phần lớn là sốt nhẹ và phát ban phỏng nước ở bàn tay, bàn chân và loét miệng. Bệnh diễn biến thường nhẹ, nhưng cần phải vào viện điều trị và theo dõi chuyển độ khi có dấu hiệu biến chứng thần kinh và tim mạch. Xét nghiệm tìm EV71 chỉ gặp 28,8% cho nên triệu chứng lâm sàng đặc trưng vẫn có giá trị giúp chẩn đoán bệnh TCM.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Takahashi S, et al.(2018)**. Epidemic dynamics, interactions and predictability of enteroviruses associated with hand, foot and mouth disease in Japan. *Journal of the Royal Society, Interface*. 15(146),
2. **Gonzalez G, et al.(2019)**. Enterovirus-Associated Hand-Foot and Mouth Disease and Neurological Complications in Japan and the Rest of the World. *International journal of molecular sciences*. 20(20),
3. **Hsia SH, et al.(2020)**. Cardiopulmonary failure in children infected with Enterovirus A71. *Journal of biomedical science*. 27(1), 53.
4. **Ngô Thị Hiếu Minh (2010)**. Nghiên cứu dịch tễ học, lâm sàng và cận lâm sàng bệnh tay chân miệng ở trẻ em. Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại Học Y Hà Nội.
5. **Trần Thị Trang Anh (2013)**. Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng bệnh tay chân miệng ở trẻ em tại khoa truyền nhiễm, bệnh viện nhi trung ương. Khóa luận tốt nghiệp bác sĩ y khoa, Khóa 2007 - 2013, Đại Học Y Hà Nội.
6. **Nguyễn Kim Thư (2016)**. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và căn nguyên vi rút gây bệnh Tay Chân Miệng tại Việt Nam. Luận án Tiến sĩ chuyên ngành Truyền nhiễm và các bệnh Nhiệt Đới. Trường Đại học Y Hà Nội.
7. **Chatproedaprai S et al (2010)**. Clinical and Molecular Characterization of Hand-foot-and -Mouth Disease in Thailand, 2008-2009. *Japanese Journal Infectious Disease*. 63(4), 229-33

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TIỀN LIỆT DI CĂN BẰNG LIỆU PHÁP ỨC CHẾ ANDROGEN

Nguyễn Anh Tuấn¹, Vũ Hồng Thăng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư tiền liệt tuyến di căn bằng liệu pháp ức chế androgen. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu

mô tả cắt ngang trên 39 bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn di căn và được trị liệu bằng ức chế androgen (ADT) tại bệnh viện K từ tháng 1/2017 đến tháng 6/2021. **Kết quả:** Triệu chứng lâm sàng thường gặp tại thời điểm chẩn đoán: mất ngủ (66,7%), tiểu khó (69,2%), tiểu nhiều lần (56,4%), đau xương (59,0%). Có 71,8% bệnh nhân lựa chọn cắt tinh hoàn bằng ngoại khoa, 28,2% cắt tinh hoàn bằng nội khoa. Sau 3 tháng điều trị, các triệu chứng thường giảm đáng kể: mất ngủ (17,9%), tiểu khó (20,5%), tiểu nhiều lần (5,1%), đau xương (28,2%). Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) trung bình là

**Trường Đại học Y Hà Nội*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Anh Tuấn

Email: dranhtuan2312@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.8.2021

Ngày phản biện khoa học: 29.9.2021

Ngày duyệt bài: 5.10.2021

26,61±3,65tháng. PFS ở nhóm cắt tinh hoàn ngoại khoa là 22,62±3,45tháng, ở nhóm cắt tinh hoàn nội khoa là 31,44±4,64 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Liệu pháp ức chế androgen là điều trị nền tảng và hiệu quả trong ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn di căn.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tiền liệt tuyến, giai đoạn di căn, liệu pháp ức chế androgen.

SUMMARY

RESULTS OF TREATMENT METASTATIC PROSTATE CANCER BY ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY

Objective: To evaluate the efficiency of androgen deprivation therapy in metastatic prostate cancer. **Patients and methods:** Description study of 39 patients with metastatic prostate cancer who given androgen deprivation therapy between 2017 and June 2021. **Results:** Common clinical symptoms at the time of diagnosis: insomnia (66,7%), dysuria (69,2%), urinary frequency (56,4%), bone pain (59,0%). In which, 71,8% of patients choose surgical orchiectomy. After 3 months of treatment, the symptoms were significantly reduced: insomnia (17,9%), dysuria (20,5%), urinary frequency (5,1%), bone pain (28,2%). The mean progression-free survival (PFS) was 26,61±3,65months, in the surgical orchiectomy group was 22,62±3,45months, in the medical castration was 31,44±4,64 months, the difference was not statistically significant between two groups. **Conclusion:** Androgen deprivation therapy is the cornerstone and effective treatment in metastatic prostate cancer.

Key words: prostate cancer; metastatic; Androgen deprivation therapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tiền liệt tuyến là một trong các ung thư phổ biến nhất ở nam giới, đặc biệt là tại các nước phát triển. Theo ước tính của GLOBOCAN 2018, trên thế giới có 1.276.100 trường hợp mắc mới, với tỷ suất 29,3/100.000, và 359.000 trường hợp tử vong do UTTTL, với tỷ suất 7,6/100.000 [1]. Ung thư tiền liệt tuyến là bệnh diễn biến chậm trong nhiều năm, và khi có biểu hiện lâm sàng, bệnh đã ở giai đoạn muộn.

Ung thư tiền liệt tuyến có thể được điều trị bằng nhiều phương pháp khác nhau, gồm phẫu thuật, xạ trị, nội tiết, hóa trị và miễn dịch tùy theo giai đoạn bệnh, yếu tố nguy cơ và tiên lượng sống thêm của bệnh nhân. Khi bệnh nhân ở giai đoạn di căn, liệu pháp ức chế androgen bao gồm cắt tinh hoàn nội khoa và ngoại khoa là điều trị nền tảng, đóng vai trò quan trọng hàng đầu.

Cho tới nay còn ít nghiên cứu trong nước đánh giá về hiệu quả của liệu pháp ức chế androgen trong điều trị ung thư tiền liệt tuyến di căn. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị ung thư*

tiền liệt tuyến di căn bằng liệu pháp ức chế androgen.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm: Chọn các bệnh nhân được điều trị từ 1/2017 đến 30/6/2021 tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu:

- Chẩn đoán ung thư TTL di căn;
+ Có kết quả chẩn đoán mô bệnh học khẳng định ung thư TTL.

+ Có bằng chứng di căn trên xạ hình xương và/hoặc tổn thương di căn trên CT/MRI. Nếu hạch bạch huyết là bằng chứng di căn duy nhất, kích thước hạch phải ≥ 2 cm, mất cấu trúc hạch.

- Được điều trị bằng liệu pháp ức chế androgen có thể kết hợp với thuốc kháng androgen thế hệ thứ nhất (Bicalutamide).

- Hồ sơ lưu trữ đủ thông tin nghiên cứu

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Giải phẫu bệnh không phải là ung thư biểu mô tiền liệt tuyến

- Có ung thư thứ hai

- Bệnh nhân được điều trị kết hợp với hóa chất, các thuốc nội tiết khác (docetaxel, abiraterone, ...)

2.3. Cỡ mẫu: cỡ mẫu toàn bộ (các bệnh án đầy đủ thông tin từ 1/2017– 30/6/2021)

2.4. Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang

2.5. Cách thức tiến hành:

- Thu thập hồ sơ bệnh án theo mẫu bệnh án
- Chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu
- Ghi nhận các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trước khi điều trị.

- Đánh giá bệnh nhân sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng điều trị.

2.6. Phân tích số liệu: số liệu được nhập và phân tích sử dụng phần mềm SPSS 21.0. Các chỉ tiêu nghiên cứu bao gồm:

- Tỷ lệ đáp ứng trên triệu chứng lâm sàng.

- Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS).

2.7. Đạo đức nghiên cứu

- Phương pháp điều trị đã được áp dụng ở nhiều nước trên thế giới.

- Có sự cho phép của bệnh viện.

- Có sự đồng ý hợp tác của bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là 68,90±6,85tuổi, nhóm tuổi 65-79 tuổi chiếm 65,1%.

Bảng 1: Các triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	Tần suất	Tỷ lệ %
Mất ngủ	26	66,7
Tiểu khó	27	69,2
Tiểu nhiều lần	22	56,4
Đau xương	23	59,0

Nhận xét: Các triệu chứng lâm sàng thường gặp là mất ngủ (66,7%), tiểu khó (69,2%), tiểu nhiều lần (56,4%), đau xương (59,0%).

Bảng 2: Đặc điểm phương pháp điều trị

Phương pháp	Số BN	Tỷ lệ %
Cắt tinh hoàn ngoại khoa	28	71,8
Cắt tinh hoàn nội khoa	11	28,2

Nhận xét: 71,8% bệnh nhân lựa chọn cắt tinh hoàn ngoại khoa, chỉ có 28,2% lựa chọn cắt tinh hoàn nội khoa.

3.2. Đánh giá đáp ứng

Bảng 3: Đáp ứng trên các triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	Số BN	Tỷ lệ %
Mất ngủ	7	17,9
Tiểu khó	8	20,5
Tiểu nhiều lần	2	5,1
Đau xương	11	28,2

Nhận xét: Sau 3 tháng điều trị, các triệu chứng lâm sàng giảm rõ rệt: mất ngủ (17,9%), tiểu khó (20,5%), tiểu nhiều lần (5,1%), đau xương (28,2%).

Bảng 4: Thời gian sống thêm không tiến triển

Phương pháp điều trị	PFS (tháng)	Giá trị p
Cắt tinh hoàn ngoại khoa	22,62±3,45	0,138
Cắt tinh hoàn nội khoa	31,44±4,64	
PFS trung bình	26,61±3,65	

Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 26,61±3,65 tháng. PFS ở nhóm cắt tinh hoàn bằng ngoại khoa là 22,62±3,45 tháng, ở nhóm cắt tinh hoàn bằng nội khoa là 31,44±4,64 tháng, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p=0,138$.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá hiệu quả điều trị liệu pháp ức chế androgen trên 39 bệnh nhân UT TLT giai đoạn di căn. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 68,90±6,85 tuổi (từ 57 đến 85 tuổi), trong đó nhóm tuổi 65 đến 79 chiếm tỷ lệ cao nhất 65,1%. Kết quả này cũng tương đương với độ tuổi của bệnh nhân ung thư giai đoạn di căn được báo cáo trong nghiên cứu của tác giả Lê Thị Khánh Tâm [2], với tuổi trung bình 71,9±7,7 năm, với 76% bệnh nhân thuộc nhóm tuổi 65 đến 79 tuổi; tương tự trong nghiên cứu của Gandaglia, Abdollah với tuổi trung bình là 75

(từ 67 đến 82) [3].

Các triệu chứng lâm sàng thường gặp tại thời điểm chẩn đoán là tiểu khó 69,2%, tiểu nhiều lần 56,4%, đau xương 59,0%, mất ngủ 66,7%. Tỷ lệ đau xương trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả của tác giả Lê Thị Khánh Tâm 58,7% [2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân lựa chọn phương pháp cắt tinh hoàn bằng phẫu thuật với tỷ lệ 71,8%, cao hơn kết quả của tác giả Lê Thị Khánh Tâm (52%) [2]. Cắt tinh hoàn ngoại khoa là một thủ thuật đơn giản và tương đối hiệu quả, nồng độ testosterone nhanh chóng giảm xuống mức cắt tinh hoàn trong vòng 2-3 ngày đầu [4]. Ở nhiều quốc gia, phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn 2 bên vẫn là một liệu pháp chuẩn trong điều trị nội tiết ung thư tiền liệt tuyến di căn, không chỉ bởi vì hiệu quả giảm nhanh những triệu chứng như chèn ép tủy sống, tắc nghẽn đường tiết niệu ngay lập tức mà còn lợi ích về mặt kinh tế, tuân thủ điều trị. Cắt tinh hoàn nội khoa với cơ chế làm giảm sản xuất testosterone thông qua tác động trên trục hạ đồi-tuyến yên [5]. Có 2 nhóm thuốc được sử dụng gồm thuốc đồng vận GnRH và đối vận GnRH, trong đó thuốc đồng vận được sử dụng rộng rãi hơn cả. Khi sử dụng thuốc đồng vận GnRH sẽ có sự gia tăng tạm thời LH dẫn tới tăng nồng độ testosterone trong máu tạo ra cơn bùng phát triệu chứng: các triệu chứng biểu hiện nặng hơn như chèn ép tủy sống hay tắc nghẽn đường tiết niệu [6]. Để ngăn ngừa cơn flare này, việc sử dụng thuốc kháng androgen (bicalutamide, flutamide) trước 7-10 ngày trước khi cắt tinh hoàn bằng thuốc đồng vận GnRH nên được đưa vào thực hành lâm sàng thường quy [4].

Cắt tinh hoàn bằng nội khoa hay ngoại khoa đều đạt hiệu quả tương đương và đều nên bắt đầu sớm ngay sau khi bệnh nhân được chẩn đoán ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn di căn. Nghiên cứu của tác giả Kaisary và cộng sự tiến hành trên 292 bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến được cắt tinh hoàn bằng zoladex và ngoại khoa cho thấy rằng không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng (lần lượt là 71% và 72%, $p=0,91$), thời gian đến khi đáp ứng (9,0 và 10,2 tuần, $p=0,51$) và thời gian duy trì đáp ứng (53,7 tuần và 50,1 tuần) [7].

Về đáp ứng trên lâm sàng, sau 3 tháng điều trị, các triệu chứng giảm rõ rệt, với tỷ lệ mất ngủ (17,9%), tiểu khó (20,5%), tiểu nhiều lần (5,1%), đau xương (28,2%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với của tác giả Lê Thị Khánh Tâm trên 75 bệnh nhân ung thư tiền liệt

tuyến giai đoạn di căn được điều trị bằng liệu pháp ức chế androgen [2].

Về lợi ích về sống thêm, thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 26,61±3,65tháng. PFS ở nhóm cắt tinh hoàn ngoại khoa là 22,62±3,45tháng, ở nhóm cắt tinh hoàn nội khoa là 31,44±4,64 tháng, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với p=0,138. Tuy cơ chế 2 phương pháp cắt tinh hoàn khác nhau nhưng phần lớn bệnh nhân cuối cùng sẽ tiến triển đến kháng cắt tinh hoàn trong vòng 2-3 năm. Ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn kháng cắt tinh hoàn (mCRPC) trước đây được gọi là kháng với điều trị nội tiết, tuy nhiên gần đây với những hiểu biết sâu hơn về cơ chế tiến triển theo các con đường khác nhau (phụ thuộc và không phụ thuộc androgen), androgen vẫn đóng một vai trò rất quan trọng trong chức năng và phát triển của tế bào ung thư kháng cắt tinh hoàn.

V. KẾT LUẬN

Liệu pháp ức chế androgen là điều trị nền tảng và hiệu quả trong ung thư tiền liệt tuyến giai đoạn di căn. Cụ thể là:

- Sau 3 tháng điều trị, các triệu chứng lâm sàng đáp ứng thuyên giảm đáng kể.
- Bao gồm 71,8% bệnh nhân lựa chọn cắt tinh hoàn ngoại khoa, 28,2% cắt tinh hoàn nội khoa.
- Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) trung bình là 26,61±3,65tháng.

- PFS ở nhóm cắt tinh hoàn ngoại khoa là 22,62±3,45tháng, ở nhóm cắt tinh hoàn nội khoa là 31,44±4,64 tháng, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. và cộng sự. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*, **144**(8), 1941–1953.
2. Tâm L.T.K. đánh giá kết quả điều trị nội tiết ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn iv. 136.
3. Gandaglia G., Abdollah F., Schiffmann J. và cộng sự. (2014). Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *The Prostate*, **74**(2), 210–216.
4. Loblaw D.A., Mendelson D.S., Talcott J.A. và cộng sự. (2004). American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, **22**(14), 2927–2941.
5. Conn P.M. và Crowley W.F. (1991). Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med*, **324**(2), 93–103.
6. Waxman J., Man A., Hendry W.F. và cộng sự. (1985). Importance of early tumour exacerbation in patients treated with long acting analogues of gonadotrophin releasing hormone for advanced prostatic cancer. *Br Med J Clin Res Ed*, **291**(6506), 1387–1388.
7. Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B. và cộng sự. (1991). Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol*, **67**(5), 502–508.

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ CHUYỂN PHÔI NANG TRỮ ĐÔNG VÀ SỐ MỘT YẾU TỐ LIÊN QUAN TẠI BỆNH VIỆN HỖ TRỢ SINH SẢN VÀ NAM HỌC ĐỨC PHÚC

Phùng Thị Sơn¹, Nguyễn Thị Liên Hương², Nguyễn Trung Nam³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định được tỷ lệ sống sau rã đông của phôi nang và xác định tỷ lệ có thai của chuyển phôi nang trữ đông. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, đánh giá tỷ lệ sống

của phôi nang sau rã đông và tỷ lệ có thai của 365 trường hợp chuyển phôi nang tại Bệnh viện Hỗ trợ sinh sản (HTSS) và Nam học Đức Phúc, trong thời gian từ tháng 1 đến hết tháng 8 năm 2021. **Kết quả:** Từ tháng 1/2021 đến tháng 8/2021 có 365 trường hợp phù hợp tiêu chuẩn nghiên cứu. Tỷ lệ sống sau rã đông 99,85%. Tỷ lệ β-hCG dương tính và tỷ lệ mang thai lâm sàng của nhóm này lần lượt là 74,79% và 67,12%. Tỷ lệ làm tổ của phôi là 40,35%. **Kết luận:** Kết quả có thai là khá cao khi chuyển phôi nang trữ đông và trường hợp tiên lượng tốt chỉ nên chuyển 1 phôi có chất lượng tốt hoặc phôi trung bình nên chuyển kèm thêm 1 phôi tốt, khá, trung bình.

SUMMARY

A STUDY ON FROZEN EMBRYO TRANSFER EFFICIENCY AND SOME AFFECTED FACTORS

¹Bệnh Viện Hỗ trợ sinh sản và Nam học Đức Phúc

²Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương

³Viện Công nghệ sinh học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Chịu trách nhiệm chính: Phùng Thị Sơn

Email: sonphunghus@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.8.2021

Ngày phản biện khoa học: 30.9.2021

Ngày duyệt bài: 6.10.2021