

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TẤN CÔNG Ở BỆNH NHÂN TĂNG TIỂU CẦU TIỀN PHÁT TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Vũ Bảo Anh*, Nguyễn Hà Thanh*, Dương Quốc Chính**

TÓM TẮT

Mục tiêu: nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và kết quả điều trị tấn công ở bệnh nhân Tăng tiểu cầu tiên phát chẩn đoán lần đầu tại Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** gồm 115 bệnh nhân mới chẩn đoán Tăng tiểu cầu tiên phát theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2008 tại Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương trong thời gian từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2019, chưa được điều trị trước đó. **Kết quả và kết luận:** trung vị tuổi là 56, nữ chiếm tỷ lệ nhiều hơn nam, 16,1% bệnh nhân có tiền sử hoặc biểu hiện huyết khối tại thời điểm chẩn đoán, 33,9% bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao theo thang điểm IPSET – thrombosis sửa đổi; trung vị số lượng tiểu cầu là 1264 G/l; tỷ lệ đột biến gen JAK2 V617F, CALR và MPL lần lượt là 55,7%, 19,1% và 2,6%. Sau điều trị tấn công, 100% bệnh nhân có đáp ứng một phần trở lên, trong đó, 10,4% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn.

Từ khóa: Tăng tiểu cầu tiên phát, Tăng sinh tủy mạn ác tính, JAK2 V617F, CALR, MPL.

SUMMARY

INDUCTION TREATMENT OUTCOME OF NEWLY DIAGNOSED ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA PATIENTS IN NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Objective: to study some of clinical, laboratory features and induction treatment results of newly diagnosed Essential thrombocythemia patients in National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Patients and methods:** 115 newly diagnosed and untreated patients with Essential thrombocythemia according to WHO 2008 criteria from January 2018 to December 2019 in National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Results and conclusion:** median age at diagnosis was 56, female accounted for more than male, 16.1% of patients had history or manifestation of thrombosis at the time of diagnosis, 33.9% of patients were in high-risk group according to revised IPSET thrombosis; median platelet count was 1264 G/l; JAK2 V617F, CALR and MPL mutation were 55.7%, 19.1% and 2.6%, respectively. After induction treatment, 100% of patients had at least partial response, of which, 10.4%

*Trường Đại học Y Hà Nội

**Viện Huyết Học Truyền Máu Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Vũ Bảo Anh

Email: nguyenvubaoanh@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 25.7.2022

Ngày duyệt bài: 1.8.2022

of patients achieved a complete response.

Key words: Essential thrombocythemia, Myeloproliferative neoplasms, JAK2 V617F, CALR, MPL.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng tiểu cầu tiên phát (Essential thrombocythemia - ET) là một bệnh khá thường gặp thuộc nhóm bệnh tăng sinh tủy mạn ác tính không có nhiễm sắc thể Ph. Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi, tuy nhiên phổ biến nhất ở người trung và cao tuổi. Biểu hiện và diễn biến bệnh có thể diễn ra âm thầm trong nhiều năm, đặc trưng bởi số lượng tiểu cầu tăng cao ở máu ngoại vi, có thể kèm theo lách to và đôi khi bệnh nhân có thiếu máu nhẹ. Bệnh nhân Tăng tiểu cầu tiên phát có nguy cơ cao xuất hiện huyết khối hoặc chảy máu, có thể dẫn đến tàn phế hoặc tử vong. Hơn 10 năm trở lại đây, khoa học đã có nhiều tiến bộ trong hiểu biết về cơ chế sinh bệnh của Tăng tiểu cầu tiên phát ở mức độ phân tử, khám phá ra các đột biến gen gây bệnh JAK2 V617F, CALR exon 9, MPL exon 10, góp phần rất lớn trong chẩn đoán bệnh sớm và chính xác cũng như điều trị bệnh kịp thời. Mặc dù đã có nhiều bước tiến lớn trong chẩn đoán và điều trị, bệnh nhân Tăng tiểu cầu tiên phát vẫn bị giảm sút chất lượng cuộc sống cũng như thời gian sống thêm toàn bộ so với những người khỏe mạnh cùng tuổi, cùng giới. Để có góc nhìn tổng quát về thực tế chẩn đoán và điều trị bệnh Tăng tiểu cầu tiên phát, qua đó góp phần nâng cao năng lực quản lý bệnh nhân, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và đánh giá kết quả điều trị tấn công ở bệnh nhân Tăng tiểu cầu tiên phát tại Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương giai đoạn 2018-2019.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 115 bệnh nhân mới chẩn đoán Tăng tiểu cầu tiên phát tại Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2019, chưa từng điều trị.

Tiêu chuẩn chẩn đoán Tăng tiểu cầu tiên phát theo WHO năm 2008 [1]:

- 1) Số lượng tiểu cầu ≥ 450 G/l;
- 2) Tăng sinh mẫu tiểu cầu trưởng thành, kích thước lớn. Mức độ tăng sinh dòng bạch cầu hạt và dòng hồng cầu nếu có thì cũng ít hơn nhiều

so với mức tăng sinh dòng mẫu tiểu cầu;

3) Không đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán của WHO đối với Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt, Đa hồng cầu nguyên phát, Tăng tiểu cầu tiên phát, Hội chứng rối loạn sinh tủy và các bệnh lý ác tính dòng tủy khác;

4) Có đột biến JAK2 V617F hoặc dấu ấn đơn dòng khác; hoặc không có bằng chứng tăng tiểu cầu phản ứng;

Chẩn đoán xác định ET khi có cả 4 tiêu chuẩn trên.

Tiêu chuẩn loại trừ: Tăng tiểu cầu do các nguyên nhân thứ phát (thiếu sắt, nhiễm trùng, viêm mạn tính, sau cắt lách, ung thư tạng đặc) và các bệnh lý ác tính dòng tủy khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: hồi cứu, mô tả

2.2.2. Các phương pháp chẩn đoán, điều trị và đánh giá đáp ứng sử dụng trong nghiên cứu

Thăm khám các triệu chứng lâm sàng

Xét nghiệm huyết tủy đồ và sinh thiết tủy xương

Xét nghiệm đột biến gen JAK2 V617F bằng kỹ thuật AS-PCR

Giải trình tự gen bằng kỹ thuật NGS phát hiện đột biến CALR exon 9, MPL exon 10 với những bệnh nhân không có đột biến gen JAK2 V617F

Phân nhóm nguy cơ theo thang điểm tiên lượng quốc tế IPSET – thrombosis sửa đổi [2]:

Đánh giá đáp ứng điều trị theo Mạng lơ xê mi châu Âu (European leukeminet) năm 2011 [3]:

Điều trị bệnh nhân ET theo nhóm nguy cơ:

+ Nhóm nguy cơ thấp và rất thấp:

• Aspirin liều thấp (81-100 mg) hoặc Clopidogrel 75 mg hàng ngày;

• Dùng thuốc làm giảm số lượng tiểu cầu cho nhóm này khi: xuất hiện huyết khối mới, bệnh von Willebrand mắc phải; lách to nhiều, bạch cầu và tiểu cầu tăng cao; có triệu chứng toàn thân (mệt mỏi, ngứa, ra mồ hôi đêm); rối loạn vi tuần hoàn không đáp ứng với Aspirin hoặc Clopidogrel. Thuốc thường dùng là Hydroxyurea (liều dùng xin tham khảo ở phần điều trị bệnh nhân nhóm nguy cơ trung bình và cao dưới đây);

+ Nhóm nguy cơ trung bình và cao:

• Thuốc giảm số lượng tiểu cầu: lựa chọn bước 1 là Hydroxyurea liều khởi đầu 15 mg/kg mỗi ngày chia 2 lần. Với bệnh nhân đáp ứng kém với Hydroxyurea, có thể dùng Anagrelide liều khởi đầu 0,5 mg x 2 lần/ngày, điều chỉnh liều theo đáp ứng tế bào máu;

• Aspirin liều thấp (81-100 mg) hoặc Clopidogrel 75 mg hàng ngày.

+ Gan tiểu cầu điều trị nếu bệnh nhân có số lượng tiểu cầu > 1000 G/l.

Thông tin được thu thập, xử lý bằng phần

mềm Excel và phân tích bằng phần mềm SPSS.

Đạo đức trong nghiên cứu tuân thủ theo các quy tắc của Tuyên bố Helsinki về đạo đức nghiên cứu trong y khoa.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng. Trung vị tuổi của 115 bệnh nhân nghiên cứu là 56 tuổi, bệnh nhân ít tuổi nhất là 24, nhiều nhất là 76 tuổi. Bệnh gặp ở cả hai giới, tỷ lệ nam/nữ là 0,71/1. Một số đặc điểm lâm sàng khác được trình bày tóm tắt trong bảng dưới đây.

Bảng 3.1: Một số đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân ET

	n = 115	%	
Thiếu máu	17	14,8	
Lách to	12	10,4	
Xuất huyết	5	4,3	
Tiền sử huyết khối	14	12,2	
Rối loạn vi tuần hoàn	39	33,9	
Nhóm nguy cơ	Rất thấp	24	20,9
	Thấp	33	28,7
	Trung bình	19	16,5
	Cao	39	33,9

3.2. Đặc điểm xét nghiệm

Bảng 3.2: Một số đặc điểm xét nghiệm của bệnh nhân ET

	Trung vị	Nhỏ nhất – lớn nhất
Hb (g/l)	131	76 – 161
Bạch cầu (G/l)	13,8	4,2 – 34,9
Tiểu cầu (G/l)	1264	486 – 2794
LDH (UI/l)	630	289 – 1580
D-Dimer (ng/ml)	390	84 - 1892
Mật độ tế bào tủy		
Bình thường	37/115 (32,2%)	
Tăng	78/115 (67,8%)	
Giảm	0/115	
Mức độ xơ tủy		
0	34/115 (29,6%)	
1	64/115 (55,7%)	
2	17/115 (14,8)	
Rối loạn hình thái mẫu tiểu cầu	103/115 (89,6%)	
JAK2 V617F	64/115 (55,7%)	
CALR typ 1	16/115 (13,9%)	
CALR typ 2	6/115 (5,2%)	
MPL	3/115 (2,6%)	
Triple – negative	26/115 (22,6%)	

Nhận xét: trung vị số lượng tiểu cầu là 1264 G/l; 67,8% bệnh nhân có mật độ tế bào tủy tăng; phần lớn bệnh nhân tăng sinh xơ mức độ 1 (55,7%) và rối loạn hình thái mẫu tiểu cầu (89,6%). Tỷ lệ các đột biến gen JAK2 V617F, CALR (typ1 và typ 2) và MPL lần lượt là: 55,7%, 19,1% và 2,6%.

3.3. Kết quả điều trị tấn công

Bảng 3.3: Kết quả sau điều trị tấn công ở bệnh nhân ET

Chỉ số	Trước điều trị	Sau điều trị	p
Trung vị tiểu cầu (G/l)	1264	650	< 0,05
Trung vị Hb (g/l)	131	120	< 0,05
Trung vị bạch cầu (G/l)	13,8	5,9	< 0,05
Mức độ đáp ứng			
Đáp ứng hoàn toàn	-	12/115 (10,4%)	-
Đáp ứng một phần	-	103/115 (89,6%)	-

Nhận xét: trung vị số lượng tiểu cầu sau điều trị tấn công giảm đáng kể so với trước điều trị (650 so với 1264 G/l). Tất cả bệnh nhân có đáp ứng, tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn sau điều trị tấn công là 10,4%.

IV. BÀN LUẬN

ET là bệnh tăng sinh tủy mạn ác tính hay gặp nhất, đặc trưng bởi tăng sinh và trưởng thành của mẫu tiểu cầu, dẫn tới tăng cao số lượng tiểu cầu ở máu ngoại vi; người bệnh có nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối hoặc xuất huyết. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và đánh giá kết quả điều trị tấn công ở 115 bệnh nhân ET chẩn đoán lần đầu tại Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2019. Kết quả thể hiện ở các bảng 3.1 cho thấy một số đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu khá tương đồng với công bố của một số tác giả trong và ngoài nước. Griesshammer nghiên cứu trên 732 bệnh nhân ET nhận thấy độ tuổi hay gặp nhất là 50 – 60 tuổi. Bên cạnh đó, tác giả cũng có chung nhận xét là nữ có xu hướng mắc bệnh nhiều hơn nam giới. Số lượng tiểu cầu ở máu ngoại vi tăng cao là đặc điểm nổi bật ở bệnh nhân ET. Trung vị số lượng tiểu cầu của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 1264 G/l, cao hơn nghiên cứu của Kim và cộng sự (842 G/l) [4]. Huyết khối là một biến chứng khá thường gặp ở bệnh nhân ET. Chúng tôi gặp 14/115 bệnh nhân (16,1%) có tiền sử hoặc có biểu hiện huyết khối tại thời điểm chẩn đoán, thấp hơn so với nghiên cứu của Szuber và cộng sự (21%) [5]. Cơ chế bệnh sinh hình thành huyết khối trong ET khá phức tạp, bao gồm sự tham gia của nhiều yếu tố nguy cơ (tuổi, tiền sử huyết khối, thể trạng béo phì, tăng huyết áp, rối loạn chuyển hóa lipid máu) và sự sản xuất quá mức các tế bào máu. Các bất thường của tế bào máu không chỉ tăng

về số lượng mà còn thay đổi ở chất lượng, khiến những tế bào máu này chuyển từ trạng thái nghỉ sang trạng thái "tiền đông" (procoagulant), dẫn đến tăng nguy cơ hình thành huyết khối.

115 bệnh nhân đều được làm xét nghiệm AS-PCR phát hiện đột biến JAK2 V617F. Những bệnh nhân không có đột biến JAK2 V617F sẽ được giải trình tự gen tìm đột biến CALR (typ 1 hoặc 2) và MPL. Kết quả cho thấy tỷ lệ đột biến JAK2 V617F, CALR, MPL lần lượt là 55,7%, 19,1% và 2,6%. Chúng tôi không gặp trường hợp nào xuất hiện đồng thời hai trong ba đột biến kể trên. Những bệnh nhân không có cả ba đột biến (triple – negative) chiếm 22,6%. Kết quả đột biến gen ở bệnh nhân ET của chúng tôi nhất quán với một số công bố của các tác giả trong nước và quốc tế [6], [4], [5].

Mục tiêu điều trị bệnh nhân ET nhằm đạt được số lượng tiểu cầu trong giới hạn bình thường và số lượng bạch cầu < 10 G/l, đây là các mốc tối ưu được cho là có khả năng giảm nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối và xuất huyết ở bệnh nhân ET. Nghiên cứu của Carobbio và cộng sự (2010) gồm 461 bệnh nhân ET tại Ý cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn theo tiêu chuẩn của ELN tăng dần theo thời gian điều trị và đạt đỉnh ở tháng thứ 12 (chiếm 25% bệnh nhân). Phần lớn bệnh nhân điều trị với Hydroxyurea trong nghiên cứu đạt đáp ứng một phần (chiếm 58% bệnh nhân). Tác giả cũng lưu ý rằng 17% bệnh nhân không đạt đáp ứng một phần trở lên, gợi ý tình trạng kháng với Hydroxyurea [7]. Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá đáp ứng ngay sau đợt điều trị tấn công nên tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn chỉ có 10,4%, tuy vậy, chúng tôi chưa gặp trường hợp nào không đáp ứng hoặc kháng với Hydroxyurea.

V. KẾT LUẬN

- Trung vị tuổi là 56, nữ chiếm tỷ lệ nhiều hơn nam;
- 16,1% bệnh nhân có tiền sử hoặc biểu hiện huyết khối tại thời điểm chẩn đoán;
- 33,9% bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao;
- Trung vị số lượng tiểu cầu là 1264 G/l;
- Tỷ lệ đột biến gen JAK2 V617F, CALR, MPL lần lượt là 55,7%, 19,1% và 2,6%;
- Sau điều trị tấn công, 100% bệnh nhân có đáp ứng một phần trở lên, trong đó, 10,4% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tefferi, A. and J.W. Vardiman (2008). Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization

- criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*, **22**, 14-22.
- Barbui, T., et al. (2015).** Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*, **5**, e369.
 - Barbui, T., et al. (2011).** Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*, **29**, 761-70.
 - Kim, S.Y., et al. (2015).** CALR, JAK2, and MPL mutation profiles in patients with four different subtypes of myeloproliferative neoplasms: primary myelofibrosis, essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myeloproliferative neoplasm, unclassifiable. *Am J Clin Pathol*, **143**, 635-44.
 - Szuber, N., et al. (2019).** 3023 Mayo Clinic Patients With Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups. *Mayo Clin Proc*, **94**, 599-610.
 - Vu, H.A., et al. (2019).** Clinical and Hematological Relevance of JAK2V617F, CALR, and MPL Mutations in Vietnamese Patients with Essential Thrombocythemia. *Asian Pac J Cancer Prev*, **20**, 2775-2780.
 - Carobbio, A., et al. (2010).** Hydroxyurea in essential thrombocythemia: rate and clinical relevance of responses by European LeukemiaNet criteria. *Blood*, **116**, 1051-5.

TỶ LỆ ĐAU VÚ TRÊN BỆNH NHÂN KHÁM BỆNH LÝ TUYẾN VÚ TẠI BỆNH VIỆN TỪ DŨ

Nguyễn Quốc Đạt¹, Võ Minh Tuấn¹, Lê Thanh Thị Hải Đường², Phạm Thanh Hoàng¹, Trần Thị Hạnh Dung², Trần Văn Đủ¹, Nguyễn Hạ Thi Mo³

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đau vú là một trong những than phiền phổ biến nhất ở người phụ nữ đến khám vú. Nó gây ra những ảnh hưởng lên chất lượng cuộc sống và đôi khi để lại những di chứng nặng nề về mặt tâm lý cho người phụ nữ, tuy nhiên triệu chứng này trên lâm sàng thường không được chú ý nhiều. Biết được tỷ lệ đau vú ở những bệnh nhân đến khám các bệnh lý tuyến vú sẽ giúp cho việc tư vấn, lựa chọn phương pháp điều trị bệnh được tốt hơn. **Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ đau vú của phụ nữ đến khám bệnh lý tuyến vú tại bệnh viện Từ Dũ và phân tích các yếu tố liên quan đến đau vú. **Phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang trên 386 trường hợp bệnh nhân đến khám các bệnh lý tuyến vú tại bệnh viện Từ Dũ từ 2/2022 đến 04/2022, thu thập số liệu bằng phương pháp phỏng vấn có bộ câu hỏi cấu trúc. **Kết quả:** Tỷ lệ đau vú của các phụ nữ đến khám các bệnh lý tuyến vú tại Bệnh viện Từ Dũ là 57,5% (KTC95%: 52,3-62,2). Các yếu tố liên quan đến đau vú bao gồm: nhóm phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai nội tiết (PR*: 3,1; KTC95%: 1,1-9,4), nhóm phụ nữ có tiền sử có khối u vú (PR*: 1,6; KTC95%: 1,01-2,6), nhóm phụ nữ có hội chứng tiền kinh (PR*: 4,1; KTC95%: 2,5-6,6) và nhóm phụ nữ có tuổi có kinh nguyệt lần đầu từ 8 – 14 tuổi (PR*: 1,6; KTC95%: 1,01-2,5). **Kết luận:** Tỷ lệ đau vú ở các phụ nữ đến khám vú tại Bệnh viện Từ Dũ là 57,5%. Triệu chứng đau vú cần được sàng lọc và phân loại cẩn thận trên thực hành lâm sàng. Nhờ đó, thầy thuốc mới có thể tư vấn, quản lý và

điều trị bệnh lý tuyến vú hiệu quả.

Từ khóa: đau vú, nghiên cứu cắt ngang, tỷ lệ, yếu tố liên quan.

SUMMARY

PREVALENCE OF MASTALGIA IN WOMEN HAVING BREAST EXAMINATION IN TU DU HOSPITAL

Background: Mastalgia is one of the most common complaint in women going to the breast examination. It affects life qualities and sometimes cause severe mental problems for women. Notify the prevalence of mastalgia in women coming to the doctor for breast evaluation is an useful information for consultation as well as making better plan for managing the disorder. **Objective:** Assess the rate of mastalgia in women going for a breast examination in Tu Du hospital and analyze the other related factors. **Methods:** A cross-section study of 386 women going for a breast examination in Tu Du hospital from 02/2022 to 04/2022, data collection by interview method with structured questionnaire. **Results:** The rate of mastalgia in women going for a breast examination in Tu Du hospital was 57.5% [95%CI: 52.3-62.2]. The related factors include using hormonal contraception (PR*: 3.1; 95%CI: 1.1-9.4), prehistory of breast masses (PR*: 1.6; 95%CI: 1.01-2.6), premenstrual syndrome (PR*: 4.1; 95%CI: 2.5-6.6) and the age range menarche between 8-14 (PR*: 1.6; 95%CI: 1.01-2.5). **Conclusions:** The prevalence of mastalgia in women going for a breast examination in Tu Du hospital was 57.5%. Mastalgia need to be carefully screened and classified in clinical practice. Thanks to that, doctors can counsel, diagnose and plan a treatment more effectively for the breast diseases.

Key words: mastalgia, cross-sectional study, prevalence, associated factors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau vú là một thuật ngữ y tế dùng để chỉ triệu chứng đau ở vú và là một trong những than

¹Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Từ Dũ

³Bệnh viện Nguyễn Đình Chiểu

Chịu trách nhiệm chính: Võ Minh Tuấn

Email: vominhantuan@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 2.6.2022

Ngày phản biện khoa học: 26.7.2022

Ngày duyệt bài: 1.8.2022