

SO SÁNH KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ TIỀN PHẪU BẰNG KỸ THUẬT 3D-CRT VÀ IMRT TRONG UNG THƯ TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN T3-T4/N0

Trần Thăng¹, Nguyễn Văn Huy¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: So sánh kết quả hóa xạ trị tiền phẫu bằng kỹ thuật 3D-CRT và IMRT trong ung thư trực tràng giai đoạn T3-T4/N0. **Bệnh nhân và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thuần tập hồi cứu. Từ tháng 6/2017 đến tháng 6/2020 có 85 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư trực tràng trung bình hoặc thấp giai đoạn T3-T4/N0 được hóa xạ trị tiền phẫu 45-50,4Gy kết hợp với capecitabine uống vào các ngày xạ trị tại bệnh viện K. Bệnh nhân được đánh giá đáp ứng theo "Tiêu chuẩn Đánh giá Đáp ứng cho U đặc" (RCIST), độc tính theo tiêu chuẩn phân độ độc tính thuốc chống ung thư của Tổ chức Y tế thế giới (World health organization common toxicity criteria). **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của nhóm được điều trị kỹ thuật 3D-CRT là 84,7%; với nhóm IMRT là 95% sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0.652$. 93,8% bệnh nhân sau điều trị HXT được phẫu thuật triệt căn ở nhóm 3D-CRT, tương ứng với nhóm IMRT là 95% sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0.333$ Các tác dụng phụ xạ trị trên bệnh nhân đều có xu hướng thấp hơn khi điều trị bằng kỹ thuật xạ IMRT. **Kết luận:** Kỹ thuật xạ trị IMRT được ứng dụng trong hóa xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng giai đoạn T3-4/N0 là một kỹ thuật xạ hiệu quả, an toàn, có xu hướng giảm độc tính hơn so với phương pháp 3D-CRT dù chưa có ý nghĩa thống kê.

Từ khóa: ung thư trực tràng, hóa xạ trị tiền phẫu, 3D-CRT, IMRT

SUMMARY

COMPARE THE RESULTS OF NEOADJUVANT CHEMORADIATION BY 3D-CRT AND IMRT TECHNIQUES IN RECTAL CANCER STAGE T3-T4/N0

Objective: Compare the results of neoadjuvant chemoradiation by 3D-CRT and IMRT techniques in rectal cancer stage T3-T4/N0. **Patients and methods:** Retrospective cohort study. From June 2017 to June 2020, 85 patients diagnosed with middle or low rectal cancer stage T3-T4/N0 received neoadjuvant chemoradiation in K hospital. The patient was assessed to respond according to the "Resistance Evaluation Criteria for Solid Tumors" (RCIST), toxicity according to the anticancer drug toxicity classification criteria of the World Health Organization. World health organization common toxicity criteria. **Results:** The overall response rate of the 3D-CRT and IMRT groups was 84.7% and 95% respectively, the difference was

not statistically significant with $p = 0.652$. 93.8% of patients after neoadjuvant chemoradiation underwent radical surgery in the 3D-CRT group, corresponding to the IMRT group 95%, the difference was not statistically significant with $p=0.333$ The side effects of radiation therapy on the disease patients tend to be lower when treated with IMRT. **Conclusions:** The IMRT radiotherapy technique applied in neoadjuvant for rectal cancer stage T3-4/N0 is an effective and safe radiotherapy technique that tends to reduce toxicity than the 3D-CRT method. However, the difference is not statistically significant.

Keywords: rectal cancer, neoadjuvant chemoradiation, IMRT, 3D-CRT

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng (UTĐTT) đứng thứ 5 trong các loại ung thư với tỉ lệ mắc mới là 13,4/100.000 dân và đứng thứ 6 về tỉ lệ tử vong trong các bệnh ung thư thường gặp với tỉ lệ tử vong là 7,0/100.000 dân. Bệnh xu hướng ngày càng gia tăng¹.

Hiện nay, việc phối hợp các phương pháp trong điều trị đa mô thức đã được áp dụng trong ung thư trực tràng, trong đó nhiều nghiên cứu cho thấy hóa xạ trị (HXT) tiền phẫu đem lại kết quả khả quan và được khuyến cáo hướng dẫn sử dụng trong thực hành lâm sàng nhằm cải thiện kiểm soát tại chỗ, tại vùng^{2, 3}. Kỹ thuật IMRT là một dạng 3D-CRT mà liều lượng chiếu xạ được phân bố một cách hợp lý, nghĩa là đạt được đủ liều xạ tại các tổ chức ung thư đồng thời giảm thiểu tối đa liều có hại cho các mô lành xung quanh, được áp dụng trong điều trị ung thư trực tràng⁴. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: "So sánh kết quả hóa xạ trị tiền phẫu bằng kỹ thuật 3D-CRT và IMRT trong ung thư trực tràng giai đoạn T3-T4/N0" với 2 mục tiêu:

1. So sánh kết quả hóa xạ trị tiền phẫu bằng kỹ thuật 3D-CRT và IMRT trong ung thư trực tràng giai đoạn T3-T4/N0.

2. So sánh một số tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa xạ trị tiền phẫu cho nhóm bệnh nhân trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. 85 bệnh nhân được chẩn đoán UTĐTT trung bình, thấp giai đoạn T3-T4/N0 được điều trị hóa xạ trị tiền phẫu tại bệnh viện K từ tháng 6/2017 đến tháng 6/2020.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn. Các bệnh nhân nghiên cứu phải có đủ các tiêu chuẩn sau:

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thăng

Email: tranthangncc@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.4.2023

Ngày duyệt bài: 8.5.2023

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTTT bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tế bào nhân, ung thư biểu mô tế bào chế nhày.

- Bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư trực tràng trung bình hoặc thấp giai đoạn T3-T4/N0 dựa trên MRI

- Thể trạng chung tốt: Chỉ số toàn trạng từ 0 - 2 theo thang điểm ECOG, hoặc chỉ số Karnofski > 60%.

- Được điều trị HXT tiền phẫu theo phác đồ (capecitabine + xạ trị 45-50,4Gy) bằng kỹ thuật xạ IMRT hoặc 3D-CRT

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mắc các ung thư khác kèm theo.

- Bệnh nhân không hoàn thành đủ liệu trình điều trị.

- Bệnh nhân mắc các bệnh nội khoa trầm trọng nguy cơ tử vong gần.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thuần tập hồi cứu.

Các bước tiến hành

Bước 1: Lựa chọn, đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, thu thập thông tin trước điều trị: lâm sàng, cận lâm sàng.

Bước 2: Tiến hành điều trị

Bước 3: Đánh giá hiệu quả điều trị

Đánh giá đáp ứng: đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho khối u đặc RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

Đánh giá các độc tính: Theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới – NCI 2.0

Xử lý số liệu: nhập số liệu, làm sạch, mã hoá số liệu: sử dụng phần mềm SPSS 26.0 và các test thống kê y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu thập được 85 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Kết quả thu được như sau:

3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	3D-CRT n=65	IMRT N=20	P
Tuổi (trung bình)	59,4	60,9	0,626
Giới			
Nam	40 (61,5%)	10 (50%)	0,359
Nữ	25 (38,5%)	10 (50%)	
Giai đoạn u trước điều trị			
T3	52 (80%)	18 (90%)	0,504
T4	13 (20%)	2 (10%)	
Mô bệnh học			

UTBM chế nhày	3 (4,6%)	0 (0,0%)	0,361
UTBM tế bào nhân	0 (0,0%)	1 (5%)	
UTBM tuyến biệt hóa cao	11 (16,9%)	2 (10%)	
UTBM tuyến biệt hóa vừa	47 (72,3%)	15 (75%)	
UTBM tuyến kém biệt hóa	4 (6,2%)	2 (10%)	

CEA trước điều trị			
CEA ≤ 5ng/ml	33 (50,8%)	10 (50%)	0,952
CEA >5ng/ml	32 (49,2%)	10 (50%)	

Vị trí u so với RHM			
<5 cm	38 (58,5%)	13 (65%)	0,602
5-10 cm	27 (41,5%)	7 (35%)	

% liều thuốc so với liều chuẩn			
80-84,9% liều chuẩn	10 (15,4%)	0	0,153
85-95% liều chuẩn	15 (23,1%)	4 (20%)	
>95% liều chuẩn	40 (61,5%)	16 (80%)	
Liều xạ (trung bình)	45,36	50,13	<0,01

Nhận xét: Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị về giới tính, tuổi, giai đoạn u trước điều trị, mô bệnh học, CEA trước điều trị, vị trí u so với RHM và % liều thuốc so với liều chuẩn với p >0,05. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về liều xạ giữa 2 nhóm điều trị với p <0,01.

3.2. So sánh đáp ứng bệnh giữa 2 kỹ thuật xạ trị

Bảng 3.2. Đáp ứng điều trị giữa 2 nhóm kỹ thuật xạ trị

Đặc điểm	3D-CRT n=65	IMRT N=20	P
Đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST			
Bệnh đáp ứng hoàn toàn	5 (7,7%)	5 (15%)	0,652
Bệnh đáp ứng một phần	51 (78,4%)	16 (80%)	
Bệnh ổn định	4 (6,2%)	0 (0,0%)	
Bệnh tiến triển	5 (7,7%)	1 (5%)	

Tỷ lệ phẫu thuật			
PT bảo tồn cơ thắt	26 (40%)	12 (60%)	0,333
PT Miles	30 (46,2%)	5 (25%)	
PT Hartman	5 (7,7%)	2 (10%)	
HMNT trên u	4 (6,2%)	1 (5%)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng bệnh theo tiêu chuẩn RECIST và tỷ lệ phẫu thuật ở 2 kỹ thuật xạ trị với p >0,05.

3.3. So sánh độc tính giữa 2 kỹ thuật xạ trị

Đặc điểm	3D n=65	IMRT n=20	p
Viêm bàng quang do xạ			
Độ 1	16 (24,6%)	1 (5,0%)	0,093
Độ 2	1 (1,5%)	0 (0,0%)	

Viêm âm đạo do xạ			
Độ 1	5/35 (20%)	0 (0,0%)	0,292
Viêm niêm mạc ống hậu môn do xạ			
Độ 1	9 (13,8%)	1 (5,0%)	0,440
Loét hậu môn trực tràng do xạ			
Độ 1	11 (16,9%)	0 (0,0%)	0,06
Đau trên da do xạ			
Độ 1	14 (21,5%)	1 (5,0%)	0,198
Độ 2	1 (1,5%)	0 (0,0%)	
Viêm đỏ da do xạ	27 (41,5%)	4 (20%)	0,08

Nhận xét: Độc tính viêm bàng quang do xạ, viêm âm đạo do xạ trị, viêm niêm mạc ống hậu môn, loét hậu môn trực tràng, đau trên da, viêm đỏ da do xạ có xu hướng thấp hơn trên nhóm bệnh nhân được xạ bằng kỹ thuật IMRT, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 20 bệnh nhân (23,5%) được xạ trị bằng kỹ thuật IMRT. Không có sự khác biệt giữa 2 kỹ thuật xạ về các đặc điểm giới tính, tuổi, đặc điểm mô bệnh học, giai đoạn, CEA, vị trí u so với RHM trước điều trị và % liều thuốc so với liều chuẩn được sử dụng với $p > 0,05$. Có sự khác biệt về liều xạ giữa 2 nhóm. Nhóm điều trị với kỹ thuật 3D-CRT được xạ trị với liều trung bình 45,36 Gy; nhóm xạ trị với kỹ thuật IMRT được xạ với liều trung bình 50,13 Gy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (Bảng 3.1). Thực tế cho thấy, những bệnh nhân điều trị tại bệnh viện K giai đoạn 6/2017-6/2020 khi điều trị với kỹ thuật xạ trị 3D-CRT thường sử dụng liều 45Gy với 1,8Gy/ buổi. Những bệnh nhân được lựa chọn xạ trị kỹ thuật IMRT thường xạ trị với liều 50,4 Gy với 1,8Gy/ buổi nếu như trong quá trình theo dõi điều trị bệnh nhân dung nạp xạ trị tốt.

Khi so sánh đáp ứng điều trị giữa 2 nhóm (Bảng 3.2), tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của nhóm được điều trị kỹ thuật 3D-CRT là 84,7%; với nhóm IMRT là 95% sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,652$. 93,8% bệnh nhân sau điều trị HXT được phẫu thuật triệt căn ở nhóm 3D-CRT, tương ứng với nhóm IMRT là 95% sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,333$. Mặc dù không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nhưng kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học của nhóm xạ trị bằng IMRT cao hơn (15% so với 7,7% của 3D-CRT); tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ thắt cũng cao hơn ở nhóm IMRT (60% so với 40% của 3D-CRT).

Các tác dụng phụ xạ trị trên bệnh nhân đều

có xu hướng thấp hơn khi điều trị bằng kỹ thuật xạ IMRT (Bảng 3.3). 26,1% bệnh nhân ghi nhận có triệu chứng viêm bàng quang do xạ trị trên nhóm bệnh nhân điều trị bằng kỹ thuật 3D-CRT trong khi đó chỉ có 5% trên nhóm IMRT. Tương tự, tỷ lệ viêm âm đạo, viêm niêm mạc ống hậu môn, loét hậu môn trực tràng, đau trên da, viêm đỏ da do xạ có xu hướng thấp hơn ở nhóm IMRT mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Theo tác giả Parekh và cs (2013) khi tiến hành nghiên cứu độc tính tiêu hóa cấp và đáp ứng của khối u khi xạ tiền phẫu bằng kỹ thuật IMRT trên 48 bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II, III cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cơ thắt (70% IMRT so với 64,3% 3D-CRT) và tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (16,7% cho nhóm 3D-CRT và 21,4% đối với IMRT). Độc tính trên da, huyết học, sinh dục tiết niệu có xu hướng thấp hơn ở nhóm nhận được IMRT nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê⁵.

Theo tác giả Jabour và cs (2012) khi tiến hành nghiên cứu xạ trị IMRT cho bệnh nhân ung thư trực tràng trên 86 bệnh nhân giai đoạn II, III cho thấy bệnh nhân được điều trị bằng IMRT giảm đáng kể các độc tính cấp độ 3 trở lên so với độc tính ≤ 2 ($p = 0,016$) liên quan đến huyết học, tiết niệu, mệt mỏi so với bệnh nhân điều trị bằng 3D-CRT. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học là như nhau giữa nhóm 3D-CRT 21% vs 20% trong nhóm IMRT ($p = 0,55$). Tỷ lệ giảm giai đoạn T là tương tự với 50% của nhóm 3D-CRT và 60% của nhóm IMRT ($p = 0,25$). Tỷ lệ giảm giai đoạn hạch là 34% ở nhóm 3D-CRT và 40% ở nhóm IMRT ($p = 0,37$). Tỷ lệ tái phát tại chỗ là tương tự giữa 2 nhóm với 6,7% IMRT và 7% với 3D-CRT ($p = 0,65$)⁶.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều điều trị giữa 2 nhóm bệnh nhân là khác biệt, IMRT sử dụng liều cao hơn (trung bình 50,13Gy) 3D-CRT (trung bình 45,36 Gy). Sự khác biệt về liều xạ dẫn đến đáp ứng bệnh của IMRT cao hơn so với 3D-CRT. Các độc tính quan sát được có xu hướng giảm đi ở nhóm bệnh nhân IMRT mặc dù liều xạ trung bình cao hơn cũng cho thấy những ưu điểm trong việc giảm phân bố liều xạ vào cơ quan nguy cấp. Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

V. KẾT LUẬN

Kỹ thuật xạ trị IMRT được ứng dụng trong hóa xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng giai đoạn T3-4/N0 là một kỹ thuật xạ hiệu quả, an toàn, có

xu hướng giảm độc tính hơn so với phương pháp 3D-CRT dù chưa có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al.** Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-387. doi:10.1016/j.ejca.2018.07.005
2. **Võ Văn Xuân, Nguyễn Đại Bình.** Nghiên cứu áp dụng kỹ thuật xạ trị gia tốc tăng phân liều tiền phẫu kết hợp với phẫu thuật ung thư trực tràng. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2012;số 2-2012, Hội phòng chống Ung thư Việt Nam:57-66.
3. **Kim JC, Kim TW, Kim JH, et al.** Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):346-353. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.02.046
4. **Jasper Nijkamp, Karin Haustermans, and Corrie A.M. Marijnen.** What is the role of IMRT and IGRT in rectal cancer. s.l. In: *Multidisciplinary Management of Rectal Cancer, Questions and Answers*. Springer- Verlag Berlin Heidelberg; 2012:129-148.
5. **Sk J, S P, Jm H, et al.** Intensity-modulated radiation therapy for rectal carcinoma can reduce treatment breaks and emergency department visits. *International journal of surgical oncology*. doi:10.1155/2012/891067
6. **Jabbour SK, Patel S, Herman JM, et al.** Intensity-modulated radiation therapy for rectal carcinoma can reduce treatment breaks and emergency department visits. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012:891067. doi:10.1155/2012/891067

CAN THIỆP NỘI MẠCH ĐIỀU TRỊ XUẤT HUYẾT TIÊU HOÁ CAO TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT ĐỨC

Lê Thanh Dũng^{1,2}, Thân Văn Sỹ¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm đánh giá tính an toàn và hiệu quả của can thiệp nội mạch trong điều trị xuất huyết tiêu hoá cao. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu trên các bệnh nhân (BN) xuất huyết tiêu hoá cao được can thiệp nội mạch tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức trong khoảng thời gian từ 10/2017 đến 10/2022. **Kết quả:** 65 bệnh nhân gồm 44 nam và 21 nữ với độ tuổi trung bình 56,5 tuổi. Nguyên nhân chảy máu: 24 BN sau phẫu thuật mật – tụy, 25 trường hợp viêm loét dạ dày – tá tràng chảy máu, 5 BN do viêm tụy, 5 BN sau đặt stent đường mật hoặc phẫu thuật đường mật, 2 BN sau chấn thương tụy, 3 BN do dị dạng mạch, 1 BN do u tá tràng chảy máu. 36 BN (55,4%) được thực hiện nội soi dạ dày – tá tràng trước can thiệp, trong đó có 30 BN phát hiện tổn thương nhưng can thiệp thất bại. 43 BN được truyền máu (66,1%), 11 BN (16,9%) phải dùng vận mạch trước can thiệp. Tổn thương trực tiếp được phát hiện ở 49 BN (75,4%): 20 BN có chảy máu hoạt động, 28 BN giả phình ĐM và 1 BN có hình ảnh lóc tách ĐM. 12 trường hợp dùng coils (18,5%), 19 BN dùng keo sinh học (29,2%), 33 trường hợp phối hợp coils và keo sinh học (50,7%), 1 trường hợp được nút mạch tạm thời bằng gelfoam (1,6%). Không có bệnh nhân nào chảy máu tái phát sau 24 giờ, 5 bệnh nhân chảy máu tái phát sau 14 ngày (7,7%). 2 BN có biểu hiện suy gan sau tắc ĐM gan riêng, trong đó có 1 trường hợp

suy gan không hồi phục. 2 BN tử vong trong vòng 30 ngày (3,1%). **Kết luận:** Can thiệp nội mạch là phương pháp an toàn và hiệu quả trong điều trị chảy máu tiêu hoá cao, đặc biệt ở những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị nội khoa/can thiệp nội soi thất bại, hoặc những trường hợp biến chứng mạch máu sau can thiệp hoặc phẫu thuật.

Từ khoá: xuất huyết tiêu hoá cao, can thiệp nội mạch, nôn máu

SUMMARY

ENDOVASCULAR TREATMENT FOR UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE IN VIET DUC HOSPITAL

Objective: This study to evaluate the safety and effectiveness of endovascular intervention in treating upper gastrointestinal bleeding. **Patients and methods:** Retrospective study on patients with high gastrointestinal bleeding undergoing endovascular intervention at Viet Duc University Hospital between October 2017 and October 2022. **Results:** 65 patients, including 44 men and 21 women, with an average age of 56.5 years. Causes of bleeding: 24 patients after biliary-pancreatic surgery, 25 cases of peptic ulcer bleeding, 5 patients due to pancreatitis, 5 patients after biliary stenting or biliary surgery, 2 patients after pancreatic trauma injury, 3 patients due to vascular malformation, 1 patient due to bleeding duodenal tumour. 36 patients (55.4%) were performed gastroduodenal endoscopy before the intervention, of which 30 patients detected lesions, but failed to control bleeding under endoscopy. 43 patients received blood transfusion (66.1%), and 11 patients (16.9%) had received vasopressors before intervention. Vascular injuries were detected in 49 patients (75.4%): 20 had active bleeding, 28 had aneurysm pseudoaneurysm, and 1 had an artery

¹Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

²Trường Đại học Y dược, Đại học Quốc Gia Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thanh Dũng

Email: drdung74@gmail.com

Ngày nhận bài: 01.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 20.4.2023

Ngày duyệt bài: 5.5.2023