

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, HÌNH ẢNH NỘI SOI VÀ MÔ BỆNH HỌC Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY LAN TỎA DI TRUYỀN

Hà Quốc Hùng¹, Trần Mạnh Bắc¹, Nguyễn Thị Thanh Hương²,
 Nông Thị Khánh Chi², Đặng Thị Thu Thủy²

TÓM TẮT

Ung thư dạ dày (UTDD) lan tỏa di truyền là bệnh lý di truyền hiếm gặp, đặc trưng bởi mô bệnh học là những tế bào ung thư kém biệt hóa, xâm lấn lan tỏa ở lớp dưới niêm mạc nên rất khó để phát hiện bệnh sớm. **Mục tiêu:** Phân tích đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học ở bệnh nhân UTDD lan tỏa di truyền. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện trên các bệnh nhân được chẩn đoán UTDD lan tỏa di truyền. Bệnh nhân được thu thập các thông tin về tiền sử gia đình, đặc điểm lâm sàng, kết quả nội soi và kết quả mô bệnh học. **Kết quả:** Theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hiệp hội liên kết UTDD thế giới 2015, có 8/45 (17,8%) thỏa mãn tiêu chí 1 với tuổi trung bình phát hiện bệnh 39,6 tuổi, có 37/45 (82,2%) thỏa mãn tiêu chí 2 với tuổi trung bình phát hiện bệnh 33,9 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp nhất ở cả 2 giới là ≤ 40 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ ≈ 1/1. Triệu chứng lâm sàng hay gặp đau thượng vị (80%), gầy sút cân (37,8%), buồn nôn/nôn (37,8%), xuất huyết tiêu hóa (28,9%). Đặc điểm tổn thương qua nội soi vị trí hay gặp nhất hang – môn vị (55,6%), tính chất đại thể hay gặp nhất là loét (57,8%), thể thâm nhiễm (11,1%). Giai đoạn bệnh theo mô bệnh học giai đoạn II chiếm cao nhất (35,5%). **Kết luận:** UTDD lan tỏa di truyền có tỷ lệ nam và nữ như nhau, không có sự khác nhau về giới, hay gặp ở lứa tuổi trẻ ≤ 40 tuổi. Tuổi mắc bệnh trung bình ở nữ thấp hơn nam.

Từ khóa: Ung thư dạ dày lan tỏa di truyền, đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học.

SUMMARY

CLINICAL SYMPTOMS, GASTROSCOPY IMAGES AND HISTOPATHOLOGY OF HEREDITARY DIFFUSE GASTRIC CANCER

Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) is a rare genetic disease, characterized by pathological tissue, which are less differentiated and invasive cancer cells in the lower mucosa, so it is difficult to detect early disease. **Objectives:** This study aimed at analyzing the endoscopic and clinicopathological characteristics of HDGC. **Methods:** The cross-sectional research is conducted in patients diagnosed with HDGC. Patients are gathered information about family history, clinical symptoms, gastroscopy images and histopathology.

¹Bệnh viện Lão Khoa Trung Ương

²Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Hương

Email: thanhhuong3012@gmail.com

Ngày nhận bài: 8.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.7.2023

Ngày duyệt bài: 11.8.2023

Results: According to the diagnostic criteria of the International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) 2015, there are 8/45 (17,8%) to satisfy criteria 1 with an average age of detection of 39,6 years old, 37/45 (82,2%) satisfies criteria 2 with an average age of 33,9 years old. The most common age group in both sexes is ≤ 40 years old. Male/female ratio ≈ 1/1. Clinical symptoms often suffer from epigastric pain (80%), lean weight (37,8%), nausea/vomiting (37,8%), gastrointestinal bleeding (28,9). Characteristics of endoscopy lesions are most common in the cave - pylorus (55,6%) with the most common nature of ulcers (57,8%), infiltration (11,1%). The stage of histopathology stage II accounts for the highest (35,5%). **Conclusions:** Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) has the same ratio of male and female, there is no difference in gender, common at young age ≤ 40 years old. The average age in female is lower than that of male.

Keywords: Hereditary diffuse gastric cancer, clinical symptoms, gastroscopy, histopathology

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là bệnh lý ác tính phổ biến thứ 5 trên thế giới, là nguyên nhân thứ 3 gây tử vong do ung thư với số lượng ước tính là 783.000 ca tử vong mỗi năm do UTDD [1]. Theo nghiên cứu của tác giả Oliveira, khoảng 10% các trường hợp UTDD có tiền sử gia đình, nhưng chỉ 1 – 3% gây ra bởi hội chứng UTDD lan tỏa di truyền [2]. Năm 1998, Guilford và cộng sự đã xác định đột biến gen CDH1 là nguyên nhân chủ yếu gây ra UTDD lan tỏa di truyền, thông qua phân tích đột biến trên 3 gia đình người Maori (New Zealand) [3]. Đây là bệnh lý di truyền hiếm gặp, đặc trưng bởi mô bệnh học là những tế bào ung thư kém biệt hóa, xâm lấn, lan tỏa ở lớp dưới niêm mạc nên rất khó để phát hiện sớm. Biểu hiện lâm sàng trong UTDD lan tỏa di truyền là bệnh thường khởi phát khi tuổi còn trẻ (tuổi phát hiện trung bình là 38 tuổi), tiến triển nhanh, tiên lượng xấu và tỷ lệ tử vong cao. Tuy nhiên nếu phát hiện bệnh sớm thì tỷ lệ sống trên 5 năm có thể tăng lên đến 90%. Vì vậy trong nghiên cứu này chúng tôi tập trung vào phân tích đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học ở bệnh nhân UTDD lan tỏa di truyền.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Gồm 45 bệnh nhân được chẩn đoán UTDD lan tỏa di truyền thỏa mãn các tiêu chuẩn:

❖ Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định mô bệnh học là UTDD thể lan tỏa theo phân loại của Lauren hoặc theo phân loại của WHO 2010.

- Thỏa mãn một trong các tiêu chuẩn chẩn đoán UTDD lan tỏa di truyền của IGCLC (2015) [4]:

1. Gia đình có từ 2 người trở lên bị UTDD có quan hệ họ hàng bậc 1 hoặc bậc 2 bất kể lứa tuổi, trong đó có ít nhất một trường hợp chẩn đoán ung thư dạ dày lan tỏa.

2. Một trường hợp ung thư dạ dày lan tỏa chẩn đoán trước 40 tuổi.

3. Gia đình có trường hợp bị ung thư dạ dày lan tỏa và ung thư vú thùy, trong đó có ít nhất một trường hợp chẩn đoán trước 50 tuổi.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

❖ Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân bị UTDD không phải thể lan tỏa, di căn từ cơ quan khác đến.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc không có đầy đủ thông tin.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ 10/2016 - 4/2020

- Địa điểm lấy mẫu: BV K, BV Đại học Y, BV Việt Đức, BV Lão Khoa TW

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang

- Bệnh nhân được lựa chọn theo tiêu chuẩn, thu thập các thông tin về tiền sử gia đình, đặc điểm lâm sàng, kết quả nội soi và kết quả mô bệnh học.

2.4. Đạo đức nghiên cứu.

Nghiên cứu này đã được thông qua Hội đồng đạo đức số 198/HĐĐĐĐHYHN trong nghiên cứu Y sinh học của trường Đại học Y Hà Nội.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Phân loại đối tượng nghiên cứu theo tiêu chuẩn IGCLC 2015

Tiêu chuẩn chẩn đoán	n (%)	Tuổi phát hiện bệnh (phạm vi)
1. Gia đình có từ 2 người trở lên bị UTDD có quan hệ họ hàng bậc 1 hoặc bậc 2 bất kể lứa tuổi, trong đó có ít nhất một trường hợp chẩn đoán UTDD lan tỏa.	8 (17,8%)	39,6 (23 - 52)
2. Một trường hợp UTDD lan tỏa chẩn đoán trước 40 tuổi.	37 (82,2%)	33,9 (21 - 40)
3. Gia đình có trường hợp bị UTDD lan tỏa và ung thư	0 (0%)	0

vú thùy, trong đó có một trường hợp chẩn đoán trước 50 tuổi.		
--	--	--

Bảng 3.1 cho thấy có 8 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn 1 (17,8%), 37 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn 2 (82,2%). Không có bệnh nhân nào thỏa mãn tiêu chuẩn 3.

Bảng 3.2. Phân bố tuổi và giới của bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Nhóm tuổi	Nam		Nữ		Tổng		P*
	n	%	n	%	n	%	
≤ 40	19	42,2	21	46,7	40	88,9	0,35
> 40	4	8,9	1	2,2	5	11,1	
Tổng	23	51,1	22	48,9	45	100	

Tỷ lệ nam/nữ tham gia nghiên cứu ≈ 1/1. Nhóm tuổi ≤ 40 chiếm 88,9%, nhóm tuổi > 40 chiếm 11,1%.

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa tuổi phát hiện bệnh với giới tính

Tuổi	Giới tính		P*
	Nam (n=23)	Nữ (n=22)	
$\bar{X} \pm SD$ (Min - Max)	36,74 ± 6,58 (21 - 52)	32,86 ± 5,52 (23 - 41)	0,04
	34,89 ± 6,37 (n=45) (21 - 52)		

Tuổi trung bình phát hiện bệnh là 34,89 ± 6,37, thấp nhất là 21 tuổi, cao nhất là 52 tuổi. Tuổi trung bình phát hiện bệnh ở nữ thấp hơn ở nam, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.4. Lý do vào viện của đối tượng nghiên cứu

Triệu chứng lâm sàng	n	Tỷ lệ
Đau thượng vị	36	80%
Gầy sút cân	17	37,8%
Buồn nôn/nôn	17	37,8%
Chán ăn	7	15,6%
Nuốt nghẹn	2	4,4%
Thiếu máu	3	6,7%
Xuất huyết tiêu hóa	13	28,9%
Bụng chướng	5	11,1%
Hạch thượng đòn	2	4,4%

Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất khiến bệnh nhân vào viện là đau thượng vị (80%), tiếp đến là triệu chứng buồn nôn/nôn (37,8%). Các triệu chứng như nuốt nghẹn, thiếu máu chiếm tỷ lệ thấp lần lượt là 4,4% và 6,7%. Xuất huyết tiêu hóa (28,9%), chán ăn (15,6%). Các triệu chứng ở giai đoạn muộn như gầy sút cân (37,8%), hạch thượng đòn (4,4%).

Bảng 3.5. Đặc điểm tổn thương dạ dày qua nội soi

Đặc điểm tổn thương	n	Tỷ lệ
Vị trí		

Tâm vị	2	4,4%
Thân vị	18	40,0%
Hang – môn vị	25	55,6%
Tính chất đại thể		
Loét	26	57,8%
Sùi	9	20,0%
Thâm nhiễm	5	11,1%
Loét thâm nhiễm	5	11,1%

Đặc điểm tổn thương dạ dày qua nội soi cho thấy vị trí tổn thương hay gặp nhất là vùng hang – môn vị (55,6%), tiếp đến là thân vị (40,0%), vùng tâm vị chiếm tỷ lệ thấp nhất (4,4%). Tổn thương đại thể dạng loét chiếm tỷ lệ cao nhất (57,8%), thể sùi (20,0%), tổn thương thâm nhiễm và loét thâm nhiễm chiếm tỷ lệ như nhau (11,1%).

Bảng 3.6. Phân loại giai đoạn bệnh theo kết quả mô bệnh học

Giai đoạn	n	Tỷ lệ
I	8	17,8%
II	16	35,5%
III	12	26,7%
IV	9	20,0%

Phân tích kết quả mô bệnh học của đối tượng nghiên cứu áp dụng theo phân loại TNM cho thấy, số bệnh nhân giai đoạn II có tỷ lệ cao nhất (35,5%), giai đoạn III (26,7%), giai đoạn IV di căn xa có tỷ lệ (20%). Trong đó số bệnh nhân ở giai đoạn I chiếm tỷ lệ thấp nhất (17,8%).

IV. BÀN LUẬN

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi tương đối trẻ với tuổi trung bình lúc phát hiện bệnh là $34,89 \pm 6,37$, thấp nhất là 21 tuổi, cao nhất là 52 tuổi. Đa số các đối tượng trong nghiên cứu ở độ tuổi dưới 40. Tuổi phát hiện bệnh trong các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với tuổi trung bình khởi phát trong UTDD lan tỏa di truyền trên thế giới là 38 tuổi (14 – 69 tuổi). Phần lớn các bệnh nhân UTDD lan tỏa mang đột biến xảy ra trước tuổi 40 [3]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng đưa ra tỷ lệ giữa nam và nữ mắc bệnh xấp xỉ 1:1, nhưng tuổi phát hiện bệnh ở nam giới trung bình là $36,74 \pm 6,58$ cao hơn ở nữ là $32,86 \pm 5,52$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,04$ (T – test). Nghiên cứu của Emma và cộng sự (2018) cũng cho thấy tỷ lệ mắc UTDD lan tỏa di truyền ở nam và nữ trong nhóm mang đột biến và không mang đột biến xấp xỉ 1:1 [5]. Nghiên cứu của Kim và cộng sự cũng cho thấy tỷ lệ giữa nam và nữ là như nhau trong nhóm UTDD lan tỏa di truyền [6].

Các biểu hiện lâm sàng trong bệnh UTDD lan

tỏa di truyền cũng tương tự như trong UTDD, với biểu hiện lâm sàng mơ hồ, không rõ ràng và đôi lúc khó phân biệt với các bệnh lý khác. Bệnh nhân thường đến viện khi các triệu chứng lâm sàng rõ ràng, lúc đó bệnh đã ở giai đoạn muộn. Tuy nhiên do đặc điểm mô bệnh học giữa UTDD thể lan tỏa và UTDD thể ruột khác nhau nên biểu hiện tuổi mắc bệnh, thời gian phát hiện, tiến triển bệnh cũng như tiên lượng bệnh sẽ khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng đau thượng vị có tỷ lệ cao nhất chiếm 80%, đây cũng là lý do chính khiến người bệnh đi khám.

Trong nghiên cứu của chúng tôi vị trí tổn thương gặp nhiều nhất là vùng hang-môn vị (55,6%), tiếp đến là thân vị (40%), tổn thương ở vùng tâm vị chỉ chiếm 4,4%. Các nghiên cứu tại Việt Nam cũng cho kết quả giống của chúng tôi. Tác giả Bang (2010) khi nghiên cứu trên một nhóm bệnh nhân UTDD châu Á cũng đưa ra vị trí tổn thương hay gặp nhất là vùng hang – môn vị với tỷ lệ 52%, vùng tâm vị chiếm tỷ lệ thấp 3% [7]. Theo các nghiên cứu về dịch tễ UTDD thì vị trí tổn thương có sự khác biệt giữa các khu vực trên thế giới và xu hướng thời gian của UTDD. Ở một số nước châu Âu và Mỹ thì tỷ lệ mắc UTDD vùng tâm vị lại tăng lên, được cho là có liên quan đến sự gia tăng của bệnh trào ngược dạ dày – thực quản và béo phì. Còn ở các nước khu vực châu Á thì tổn thương chủ yếu là vùng hang – môn vị, do bị tác động nhiều bởi nhiễm H. pylori, tình trạng kinh tế xã hội và chế độ ăn uống sinh hoạt. Hình thái tổn thương qua nội soi của các đối tượng trong nghiên cứu cho thấy tổn thương dạng loét chiếm tỷ lệ cao nhất 57,8%, tiếp theo là thể sùi với 20%, thể thâm nhiễm và loét thâm nhiễm đều cho tỷ lệ là 11,1%. Kết quả này cũng tương đồng với một số nghiên cứu trong nước.

Theo phân loại TNM, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bệnh nhân ở giai đoạn II chiếm tỷ lệ cao nhất (35,5%), giai đoạn III (26,7%), giai đoạn IV (20%), tỷ lệ phát hiện bệnh ở giai đoạn I là thấp nhất với 17,8%. Nghiên cứu của tác giả Chu với 107 trường hợp UTDD thể lan tỏa và 60 trường hợp UTDD thể ruột, phân loại TNM giữa 2 nhóm UTDD cho thấy UTDD thể lan tỏa có số trường hợp phân loại bệnh ở giai đoạn III và IV cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm UTDD thể ruột [8]. Một số nghiên cứu khác về sự khác nhau giữa UTDD có tính chất gia đình với UTDD lẻ tẻ ở thể lan tỏa và thể ruột, phân loại theo TNM cho thấy nhóm UTDD thể lan tỏa có tỷ lệ phát hiện bệnh ở giai đoạn I thấp hơn so với UTDD thể ruột, tương

đương nhau ở giai đoạn IV.

Qua đây ta có thể thấy, áp dụng phân loại mô bệnh học UTDD của Lauren được chia làm 2 thể là: thể lan tỏa và thể ruột. Hai thể mô bệnh học này có sự khác nhau rõ rệt về dịch tế, bệnh nguyên và đặc biệt là tiên lượng. Tổn thương mô bệnh học trong UTDD lan tỏa thường rất khó phát hiện ở giai đoạn đầu, do nằm rải rác ở lớp dưới niêm mạc và tiến triển âm thầm trong thời gian dài mà không xuất hiện khối u, cùng với các triệu chứng lâm sàng mơ hồ không rõ ràng nên bệnh nhân khi phát hiện ra bệnh thường muộn.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng UTDD lan tỏa di truyền có tỷ lệ nam và nữ như nhau, không có sự khác nhau về giới, hay gặp ở lứa tuổi trẻ ≤ 40 tuổi. Tuổi mắc bệnh trung bình ở nữ thấp hơn nam. Tỷ lệ phát hiện bệnh sớm thấp hơn so với UTDD thể ruột.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. Oliveira C, Suriano G, Ferreira P, Canedo P, Kaurah P, Mateus R, et al. Genetic screening for familial gastric cancer. *Hered Cancer Clin*

- Pract. 2004;2(2):51-64.
3. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature*. 1998;392(6674):402-5.
4. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):23-32.
5. Mi EZ, Mi EZ, di Pietro M, O'Donovan M, Hardwick RH, Richardson S, et al. Comparative study of endoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer according to CDH1 mutation status. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(2):408-18.
6. Kim S, Chung JW, Jeong TD, Park YS, Lee JH, Ahn JY, et al. Searching for E-cadherin gene mutations in early onset diffuse gastric cancer and hereditary diffuse gastric cancer in Korean patients. *Fam Cancer*. 2013;12(3):503-7.
7. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.
8. Chu CM, Chen CJ, Chan DC, Wu HS, Liu YC, Shen CY, et al. CDH1 polymorphisms and haplotypes in sporadic diffuse and intestinal gastric cancer: a case-control study based on direct sequencing analysis. *World J Surg Oncol*. 2014;12:80.

KIỂM SOÁT ĐAU Ở BỆNH NHÂN VIÊM TỤY CẤP ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH PHÚ THỌ

Lê Quốc Tuấn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả kiểm soát đau ở bệnh nhân viêm tụy cấp điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Tỉnh Phú Thọ. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu can thiệp. Gồm 52 bệnh nhân viêm tụy cấp điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ từ tháng 2/2019 đến tháng 11 năm 2022. Bệnh nhân nghiên cứu được truyền tĩnh mạch 1000mg paracetamol, hoặc 1 mg/kg Pethidin với 100 mL nước muối sinh lý trong thời gian truyền 4-5 phút. Đánh giá mức độ đau của bệnh nhân được tiến hành lúc ban đầu và 30 phút sau khi can thiệp điều trị. Những thay đổi về điểm đau được tính bằng cách trừ điểm trung bình lúc ban đầu và 30 phút sau. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 51,5±12,3 tuổi. Nhóm 35-49 chiếm

tỷ lệ cao nhất 80,8%. Nam chiếm 69,2%, nữ chiếm 30,8%. Các triệu chứng lâm sàng hay gặp là: đau bụng (100%), điểm sườn sống lưng đau (63,5%), chướng bụng (42,4%), buồn nôn (55,8%). Nguyên gây VTC do nghiện rượu chiếm tỷ lệ 53,8%, do Triglycerid chiếm tỷ lệ thấp nhất 9,6%. Điểm VAS trung bình lúc ban đầu và 30 phút tương tự nhau ở cả 2 nhóm. Sự thay đổi điểm số lúc ban đầu và 30 phút không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Sự cải thiện về cơn đau không có sự khác biệt nào giữa 2 nhóm. **Kết luận:** Paracetamol truyền tĩnh mạch và Pethidin không có sự khác biệt trong việc kiểm soát cơn đau do VTC. **Từ khóa:** điều trị, đau, viêm tụy cấp, Paracetamol, Pethidin

SUMMARY

PAIN CONTROL IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS TREATED AT PHU THO PROVINCE GENERAL HOSPITAL

Objective: "Describe pain management in patients with acute pancreatitis treated at Phu Tho Provincial General Hospital". **Subjects and Methods:**

¹Trung tâm Y tế huyện Thanh Ba

Chịu trách nhiệm chính: Lê Quốc Tuấn

Email: tuanpk103ck@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 17.7.2023

Ngày duyệt bài: 8.8.2023