

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC 1 UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỘT BIẾN EGFR BẰNG TKIS THẾ HỆ 1 TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ

Nguyễn Thị Thanh Hoa¹, Trịnh Lê Huy², Lê Chí Hiếu³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR được điều trị bằng TKIs thế hệ 1 tại Bệnh viện Hữu Nghị. Đánh giá kết quả điều trị và một số tác dụng phụ không mong muốn của nhóm bệnh nhân nghiên cứu. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 67 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi giai đoạn IIIB-IV được điều trị TKIs thế hệ 1 (Erlotinib hoặc Gefitinib) tại Bệnh viện Hữu Nghị từ 6/2015 đến 05/2023. **Kết quả:** Bệnh nhân trong nghiên cứu phần lớn ở độ tuổi cao với tuổi trung bình là 73,6, cao nhất là 88. Tỷ lệ nam cao hơn nữ (2,7/1). Các triệu chứng đầu tiên hay gặp nhất là ho kéo dài, mệt mỏi và đau ngực. Bệnh nhân chủ yếu được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn IV. Vị trí u hay gặp ở thùy trên hai phổi (56,7%), tế bào u phần lớn thuộc nhóm carcinoma tuyến (97%). Đột biến gene EGFR hay gặp nhất ở exon 19 (58,2%). Đáp ứng điều trị với TKIs thế hệ 1 trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu sau 3 tháng: tỷ lệ đáp ứng toàn bộ: 73,1%, tỷ lệ kiểm soát bệnh: 95,5%. Các triệu chứng lâm sàng cải thiện sau 2-4 tuần và còn giảm tiếp theo thời gian dùng thuốc. Các tác dụng phụ thường gặp là: viêm móng, mệt mỏi, tăng men gan, ban dạng mụn, thường gặp ở mức độ nhẹ, tỷ lệ gặp tác dụng phụ mức độ vừa-nặng cần giảm liều hay đổi thuốc khá thấp. **Kết luận:** Điều trị TKIs thế hệ 1 đối với bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR cho kết quả tốt và độc tính ở giới hạn chấp nhận được.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR, TKIs.

SUMMARY

OUTCOMES OF FIRSTLINE TREATMENT WITH FIRST GENERATION EGFR-TKIS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS AT HUU NGHİ HOSPITAL

Objectives: Describe some clinical and laboratory characteristics of NSCLC patients with positive EGFR mutation who treated with first generation TKIs at Huu Nghi Hospital. Evaluation of treatment results and some undesirable effects of the study group of patients. **Subjects and research methods:** Retrospective study of 67 patients diagnosed with stage IIIB-IV NSCLC treated with first

generation TKIs (Gefitinib or Erlotinib) at Huu Nghi Hospital from June 2015 to May 2023. **Results:** Most of the patients in the study were elderly with an average age of 73.6, the highest was 88. The ratio of men was higher than that of women (2.7/1). The most common first symptoms are a persistent cough, fatigue, and chest pain. Patients are mainly diagnosed with stage IV disease. Tumor location is common in the upper lobes of the two lungs (56.7%), most of the tumor cells belong to the adenocarcinoma group (97%). EGFR gene mutations were most common in exon 19 (58.2%). Response to treatment with 1st generation TKIs in the study group of patients after 3 months: overall response rate: 73.1%, disease control rate: 95.5%. Clinical symptoms improve after 2 to 4 weeks and further decrease with the duration of dosing. Common side effects are: nail inflammation, fatigue, increased liver enzymes, acne-like rash, usually of a mild degree, the rate of moderate-severe side effects requiring dose reduction or drug change is quite low. **Conclusion:** Treatment of 1st generation TKIs for NSCLC patients with EGFR mutation has good results and toxicity is within acceptable limits.

Keywords: non-small cell lung cancer, TKIs, EGFR mutation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một ung thư thường gặp nhất ở nhiều nước trên thế giới và là nguyên nhân phổ biến gây tử vong trên toàn cầu, ước tính có 1,59 triệu người chết chiếm 19,4% tổng số. Theo Globocan 2020, ước tính có khoảng 2,2 triệu trường hợp mới mắc trong năm 2020 chiếm 11,4% tổng số các loại ung thư, trong đó 58% xảy ra ở các nước đang phát triển. Tại Việt Nam, ước tính mỗi năm có hơn 26.000 bệnh nhân mới. Và thống kê năm 2020 cho thấy ung thư phổi có xu hướng tăng nhanh, tỷ lệ mắc đứng hàng thứ nhất, và tử vong đứng hàng thứ hai ở nam giới¹.

Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng tỷ lệ tử vong do ung thư phổi hiện nay còn khá cao. Hàng năm số người tử vong luôn gần bằng với số người mới mắc. Tại Mỹ, trong năm 2020 có khoảng 227.875 ca mới mắc, và 138.225 ca tử vong do ung thư phổi. Do ở giai đoạn sớm triệu chứng bệnh thường nghèo nàn và không đặc hiệu, nên có khoảng 2/3 số bệnh nhân đến khám ở giai đoạn muộn. Việc điều trị bệnh ở giai đoạn muộn rất khó khăn, các phương pháp điều trị toàn thân được áp dụng với mong muốn kéo dài thời gian sống, giảm nhẹ triệu chứng, việc duy trì và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh là ưu tiên hàng đầu¹.

¹Bệnh viện Hữu Nghị

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Hữu Nghị

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Hoa

Email: md.hoa.nguyen@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 15.8.2023

Ngày duyệt bài: 28.8.2023

Theo phân loại của tổ chức y tế thế giới, ung thư phổi được chia làm hai nhóm chính dựa trên đặc điểm mô bệnh học là ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) và ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN), trong đó UTPKTBN chiếm 80-85%. Với sự nâng cao hiểu biết về con đường dẫn truyền tín hiệu tế bào, các đích phân tử đã được nhắm tới trong điều trị, làm thay đổi đáng kể tiên lượng của nhiều loại ung thư, trong đó có UTPKTBN. Trong các thử nghiệm lâm sàng lớn, việc điều trị các tác nhân ức chế Tyrosine Kinase (TKIs) như Erlotinib, Gefitinib tác động vào thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR-Epidermal Growth Factor Receptor) ở những trường hợp có đột biến gen EGFR cho kết quả về sống không tiến triển bệnh cao hơn một cách có ý nghĩa so với hóa trị liệu^{2,3,4,5}. Từ vài năm trở lại đây, ngày càng nhiều bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR được tiếp cận các TKIs để điều trị bước 1 đã cho kết quả khả quan⁶. Trong trường hợp ung thư phổi giai đoạn tiến triển tại chỗ hay có di căn (giai đoạn IIIB - IV), các TKIs là lựa chọn đầu tiên nếu bệnh nhân có đột biến gen EGFR. Các nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy hiệu quả của TKIs khi điều trị đơn lẻ hoặc phối hợp với các phương pháp điều trị tại vùng như xạ trị toàn não, xạ phẫu, phẫu thuật...^{7,8}. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào tại bệnh viện Hữu Nghị về hiệu quả cũng như tác dụng không mong muốn của TKIs đặc biệt trên đối tượng bệnh nhân cao tuổi của bệnh viện Hữu Nghị. Vì lý do đó, chúng ta tiến hành đề tài "Kết quả điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR bằng TKIs thế hệ 1 tại bệnh viện Hữu Nghị" nhằm hai mục tiêu:

1. *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR được điều trị bước 1 bằng TKIs thế hệ 1 tại Bệnh viện Hữu Nghị.*

2. *Đánh giá kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. 67 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi giai đoạn IIIB-IV được điều trị TKIs thế hệ 1 (Erlotinib hoặc Gefitinib) tại Bệnh viện Hữu Nghị từ 6/2015 đến 05/2023.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng kết quả mô bệnh học (MBH).

Chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn tiến xa – di căn được xác định bởi CT scanner hoặc MRI.

Chỉ số toàn trạng (Performance status-PS-ECOG): 0,1,2

Có đột biến EGFR thuộc loại nhạy cảm thuốc TKIs

Các tổn thương đích đều có thể đo được cụ thể trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh

Chưa điều trị hóa chất trước đây.

Được điều trị TKIs bước 1 bằng Erlotinib 150mg/ngày hoặc Gefitinib 250mg/ngày.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không đáp ứng ít nhất một trong các tiêu chuẩn chọn.

- Có ung thư khác đã được chẩn đoán xác định

- Bệnh nhân trước đó đã được điều trị hóa trị, xạ trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả hồi cứu

- Cỡ mẫu nghiên cứu: cỡ mẫu thuận tiện

- Địa điểm nghiên cứu: khoa Ung bướu xạ trị, bệnh viện Hữu Nghị.

+ Các bước tiến hành:

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

- Bước 2: đánh giá kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu. Các thông tin được mã hoá và xử lý theo phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

- Tuổi trung bình của bệnh nhân: 73,6 trong đó tuổi thấp nhất là 50, tuổi cao nhất là 88.

- Giới: tỷ lệ bệnh nhân nam là 73,1%, nữ là 26,9%

- Các triệu chứng đầu tiên xếp theo mức độ phổ biến nhất bao gồm: ho kéo dài (44,8%), mệt mỏi (22,4%), đau ngực (17,9%)

- Vị trí u: vị trí hay gặp nhất bao gồm: thùy trên phổi P (31,3%), thùy trên phổi T (25,4%), thùy dưới phổi P (19,5%).

Bảng 1: Vị trí u

Vị trí u	Bệnh nhân (67)	Tỷ lệ (%)
Thùy trên phổi P	21	31,3
Thùy giữa phổi P	8	11,9
Thùy dưới phổi P	13	19,5
Thùy trên phổi T	17	25,4
Thùy dưới phổi T	8	11,9

- Kết quả mô bệnh học: UTBM tuyến (97%), UTBM vảy (1,5%), khác (1,5%)

- Giai đoạn bệnh: giai đoạn hay gặp nhất là IVA (56,7%), IVB (29,9%), IIIB (13,4%).

Bảng 2: Giai đoạn bệnh

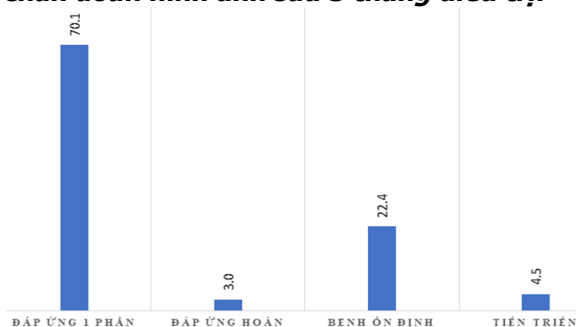
Giai đoạn	Bệnh nhân (67)	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn IIIB	9	13,4
Giai đoạn IVA	38	56,7
Giai đoạn IVB	20	29,9

- Các vị trí đột biến gene EGFR hay gặp nhất là: exon 19 (58,2%), exon 21 (40,3%) và 1 trường hợp có đột biến trên exon 18 (1,5%).

- Loại thuốc điều trị: Gefitinib (74,6%), Erlotinib (25,4%)

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Đáp ứng điều trị trên lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh sau 3 tháng điều trị:

**Hình 1: Đáp ứng sau 3 tháng điều trị**

- Đáp ứng chung sau 3 tháng điều trị:

+ Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ: 73,1%

+ Tỷ lệ kiểm soát bệnh: 95,5%.

- Đáp ứng lâm sàng sau 3 tháng điều trị:

Bảng 3: Đáp ứng lâm sàng sau 3 tháng

Triệu chứng lâm sàng	Ho		Tràn dịch màng phổi		Khó thở	
	N	%	N	%	N	%
Ổn định	29	43,3	29	43,3	38	56,7
Tăng	1	1,5	1	1,5	0	0
Giảm	34	50,7	17	25,4	15	22,4
Không có	3	4,5	20	29,9	14	20,9
Tổng	67	100	67	100	67	100

3.2.2. Tác dụng không mong muốn

Bảng 4: Các tác dụng phụ thường gặp

Tác dụng phụ	Tất cả các mức độ % (n)	Mức độ vừa-nặng % (n)
Ban dạng mụn	34,3 (23)	14,9 (10)
Viêm móng	59,7 (40)	16,4 (11)
Tiêu chảy	32,9 (22)	9 (6)
Khô da	26,9 (18)	13,4 (9)
Mệt mỏi	59,7 (40)	13,4 (9)
Nôn	13,4 (9)	4,5 (3)
Viêm dạ dày	13,4 (9)	3,0 (2)
Gầy sút	4,5 (3)	1,5 (1)
Viêm kết mạc	19,4 (13)	3,0 (2)
Suy thận	22,4 (15)	4,5 (3)
Tăng men gan	41,8 (28)	19,4 (13)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

- Tuổi và giới: tuổi phản ánh quá trình tích lũy, tiếp xúc với các yếu tố phơi nhiễm ung thư. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là 73,6 trong đó tuổi thấp nhất là 50, tuổi cao nhất là 88, cao hơn so với các nghiên cứu của các tác giả khác⁴. Tỷ lệ nam là 73,1%, nữ là 26,9%, Tỷ lệ nam/nữ là 2,7/1, phù hợp với nhiều nghiên cứu khác về ung thư phổi^{2,3,4}.

- Triệu chứng lâm sàng: trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là ho kéo dài (44,8%), mệt mỏi (22,4%), đau ngực (17,9%). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác về ung thư phổi, ho là triệu chứng hay gặp nhất^{3,4}.

- Trong 67 bệnh nhân nghiên cứu, khối u nguyên phát gặp ở tất cả các vị trí, trong đó tỷ lệ cao nhất thuộc thùy trên phổi P (31,3%), thùy trên phổi T (25,4%).

- Đặc điểm mô bệnh học: tỷ lệ carcinoma tuyến cao (97%) tương tự với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước gần đây. Vị trí đột biến trên gene EGFR: cao nhất ở exon 19 (58,2%), sau đó là exon 21 (40,3%). Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu khác, cho thấy tỷ lệ đột biến trên exon 19 là cao nhất^{2,4,5}.

- Giai đoạn bệnh: có 86,6% bệnh nhân được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn IV, chỉ có một tỷ lệ nhỏ (13,4%) bệnh nhân trong nghiên cứu được chẩn đoán ở giai đoạn IIIB, kết quả này cũng phù hợp với những nghiên cứu khác^{2,5,7}. Các triệu chứng đầu tiên hay gặp nhất là ho, mệt hay đau ngực, các triệu chứng này thường không đặc hiệu và mơ hồ, dễ bị nhầm lẫn với các bệnh lý khác, do đó bệnh nhân thường đi khám và được chẩn đoán ở giai đoạn muộn.

- Trong nghiên cứu này, có 74,6% bệnh nhân được điều trị bằng Gefitinib và 25,4% được điều trị bằng Erlotinib. Sự lựa chọn thuốc dựa trên tình trạng thuốc sẵn có, thảo luận với bệnh nhân về các tác dụng phụ thường gặp hơn với mỗi loại thuốc.

4.2. Kết quả điều trị

- Đáp ứng chung sau 3 tháng điều trị: tỷ lệ đáp ứng toàn bộ: 73,1%, tỷ lệ kiểm soát bệnh: 95,5%, kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước với nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ^{2,7}.

- Đáp ứng trên lâm sàng: các triệu chứng ho, khó thở, tràn dịch màng phổi thường là các triệu chứng phổ biến của nhóm bệnh nhân giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng rầm rộ thường nhận thấy

sự thuyên giảm khá rõ rệt sau 2-4 tuần dùng thuốc, và tiếp tục giảm trong thời gian tiếp đó.

- Tác dụng phụ thường gặp: các tác dụng phụ của thuốc hay gặp trong nghiên cứu này lần lượt là: viêm móng (59,7%), mệt mỏi (59,7%), tăng men gan (28%), ban dạng mụn (23%). Đa số trường hợp đều ở mức độ nhẹ không cần xử trí và các độc tính này thường sẽ giảm bớt theo thời gian dùng thuốc. Trong số bệnh nhân trên, nhóm xuất hiện độc tính mức độ vừa-nặng cần giảm hoặc đổi thuốc hay gặp nhất ở các bệnh nhân có tăng men gan.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân trong nghiên cứu phần lớn ở độ tuổi cao với tuổi trung bình là 73,6, cao nhất là 88. Tỷ lệ nam cao hơn nữ (2,7/1). Các triệu chứng đầu tiên hay gặp nhất là ho kéo dài, mệt mỏi và đau ngực. Bệnh nhân chủ yếu được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn IV. Vị trí u hay gặp ở thùy trên hai phổi (56,7%), tế bào u phần lớn thuộc nhóm carcinoma tuyến (97%). Đột biến gene EGFR hay gặp nhất ở exon 19 (58,2%).

Đáp ứng điều trị với TKIs thế hệ 1 trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu sau 3 tháng: tỷ lệ đáp ứng toàn bộ: 73,1%, tỷ lệ kiểm soát bệnh: 95,5%. Các triệu chứng lâm sàng cải thiện sau 2-4 tuần và còn giảm tiếp theo thời gian dùng thuốc. Các tác dụng phụ thường gặp là: viêm móng, mệt mỏi, tăng men gan, ban dạng mụn, thường gặp ở mức độ nhẹ, tỷ lệ gặp tác dụng phụ mức độ vừa-nặng cần giảm liều hay đổi thuốc khá thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **GLOBOCAN** 2020. http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_pop.asp?selection=213704&title=Viet+Nam&statistic=1&number=20&window=1&grid=1&info=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute%C2%A0
2. **Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al.** Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 361(10):947-957. doi:10.1056/NEJMoa0810699
3. **Zhou C, Wu YL, Chen G, et al.** Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735-742. doi:10.1016/S1470-2045(11)70184-X
4. **Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al.** Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3): 239-246. doi: 10.1016/S1470-2045(11) 70393-X
5. **Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al.** EGFR Mutation and Resistance of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med.* 2005; 352(8): 786-792. doi: 10.1056/NEJMoa044238
6. **Hiếu NV, Đại LC, Quảng LV.** Ung Thư Học. Nhà xuất bản Y học; 2015.
7. **Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, et al.** Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J.* 2011; 37(3): 624-631. doi: 10.1183/09031936.00195609
8. **Wu YL, Zhou C, Cheng Y, et al.** Erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and asymptomatic brain metastases: a phase II study (CTONG-0803). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013;24(4):993-999. doi:10.1093/annonc/mds529

TỶ LỆ VIÊM TAI GIỮA VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN BIẾN CHỨNG Ở NHỮNG BỆNH NHÂN VIÊM TAI GIỮA ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA CÀ MAU

Trần Hoán Thế¹, Nguyễn Hồng Hà²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh viêm tai giữa (VTG) là bệnh phổ biến nhất trong các bệnh lý của tai, được xếp vào nhóm bệnh viêm nhiễm đường hô hấp trên. Viêm tai thường gây đau đớn vì viêm nhiễm và tích tụ các chất

dịch trong tai giữa. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định tỷ lệ các thể viêm tai giữa; Một số yếu tố liên quan đến biến chứng bệnh viêm tai giữa ở những bệnh nhân đến khám tại phòng khám Tai Mũi Họng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Sử dụng nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích, 164 bệnh nhân đến khám chữa bệnh VTG tại phòng khám Tai Mũi Họng từ tháng 7/2022 đến tháng 5/2023. **Kết quả nghiên cứu:** nữ (53,0%) nhiều hơn nam (47,0%), nhóm tuổi dưới 60 tuổi (52,4%), ≥60 tuổi (47,6%). Các thể VTG: VTG cấp tính (42,7%), VTG mạn tính (57,3%). Một số yếu tố liên quan: nhóm người bệnh cao tuổi có tỷ lệ có biến chứng nhiều hơn 2,05 lần so với nhóm nhỏ hơn 60 tuổi, những người

¹Bệnh viện Đa khoa Cà Mau

²Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồng Hà

Email: nhha@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 22.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 14.8.2023

Ngày duyệt bài: 25.8.2023