



CHẨN ĐOÁN KHÔNG XÂM LẤN MỨC ĐỘ ÁC TÍNH CỦA U THẦN KINH ĐỆM SỬ DỤNG CỘNG HƯỞNG TỪ TƯỚI MÁU VÀ CỘNG HƯỞNG TỪ PHỔ ĐA THỂ TÍCH

Noninvasive evaluation of glioma grade using perfusion and multivoxel 3d proton mr spectroscopy

Nguyễn Duy Hùng*, Phạm Chu Hoàng**, Thân Văn Sỹ*

SUMMARY

The purpose of this study was to clarify the usefulness of perfusion and multivoxel 3D proton MR spectroscopy in glioma grading. Study included 85 patients underwent preoperative conventional MR Imaging, multivoxel proton MR spectroscopy and histopathologically determined gliomas after stereotactic biopsy or partial resection. Receiver operative characteristic (ROC) curve analyses were performed to assess the cutoff of rCBV and metaboite parameters of which the sensitivity and specificity are highest. A cut-off value of 2,56 for rCBV resulted in sensitivity, specificity of 86,54%, 75,76%, respectively. The cut-off value was taken as 2,76 in the Cho/NAA ratio provided sensitivity, specificity of 89,66%; 88%, respectively. The combination of rCBV and Cho/NAA ratio provided sensitivity, specificity of 71,15%; 78,79%, respectively. rCBV and Cho/NAA can increase the ability of glioma grading preoperatively.

Key word: glioma, perfusion MR, spectroscopy MR

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U thần kinh đệm (UTKD) được chia thành 4 bậc dựa trên mức độ ác tính theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới [1]. Việc chẩn đoán chính xác bậc của UTKĐ rất quan trọng trong lên kế hoạch điều trị và tiên lượng bởi nhóm u bậc cao được điều trị khác với nhóm bậc thấp. Nhóm u bậc cao bị nhầm lẫn với nhóm bậc thấp sẽ được điều trị kém tích cực và ngược lại nhóm u bậc thấp bị nhầm lẫn với nhóm bậc cao được điều trị tích cực hơn mức cần thiết. Cả hai điều này đều gây tăng tỷ lệ tai biến và tử vong cho người bệnh. Các phương pháp sinh thiết định vị u (stereotactic brain biopsy) hay phẫu thuật làm giảm tế bào u (cytoreductive surgery) thường được sử dụng để chẩn đoán phân bậc UTKĐ dựa trên mô bệnh học, tuy nhiên, các phương pháp này đều phân bậc u sau can thiệp, xâm phạm và bị giới hạn bởi số lượng, vị trí sinh thiết.

Cộng hưởng từ (CHT) tưới máu đánh giá động học thuốc đối quang từ đi qua mạch máu, cung cấp các tham số vi dòng chảy ở não, là phương pháp rất hiệu quả giúp đánh giá mức độ tăng sinh mạch của u và không bị ảnh hưởng bởi sự phá vỡ hàng rào máu não. CHT phổ bao gồm phương pháp đơn thể tích và đa thể

tích là phương pháp giúp đánh giá sự thay đổi chuyển hoá trong các tổn thương nội sọ. Trong bệnh lý u não phổ Choline (Cho) là chất chỉ điểm cho hoạt động của màng tế bào tăng, phổ N-Acetylaspartate (NAA) được coi là chất chỉ điểm neuron hay chỉ điểm mật độ và sự sống còn của neuron giảm. Mức độ tăng Cho hay giảm NAA có liên quan đến mức độ ác tính và thâm nhiễm của u [2, 3]. Chính vì vậy, CHT tưới máu và CHT phổ được coi là các phương pháp không xâm nhập giúp chẩn đoán mức độ ác tính của UTKĐ trước phẫu thuật.

Hiện nay đã có các nghiên cứu về vai trò của CHT tưới máu và CHT phổ trong chẩn đoán bậc của UTKĐ trên thế giới và trong nước [4-7], tuy nhiên, sự khác biệt về kỹ thuật, số lượng bệnh nhân, đối tượng nghiên cứu dẫn đến sự không đồng nhất về kết quả nghiên cứu. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục đích đánh giá giá trị của cộng hưởng phổ và cộng hưởng từ tưới máu trong chẩn đoán mức độ ác tính của u thần kinh đệm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng

85 bệnh nhân được phẫu thuật hoặc sinh thiết, có kết quả mô bệnh học là u thần kinh đệm, được chụp

* Bộ môn CDHA trường Đại học Y Hà Nội, Khoa CDHA bệnh viện Việt Đức, ** Khoa CDHA bệnh viện Đại học Y Hà Nội

cộng hưởng từ 1.5T với các chuỗi xung cộng hưởng từ cơ bản, chuỗi xung phổ đa thể tích (MRSI – MR spectroscopy imaging), chuỗi xung tưới máu từ tháng 01/2015 đến tháng 02/2017 tại bệnh viện Việt Đức.

2. Phương pháp

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

2.2. Quy trình nghiên cứu:

Các bệnh nhân được chụp cộng hưởng từ 1.5T trên máy Ingenia, Philips hoặc Avanto, Siemens. Các chuỗi xung thường quy được áp dụng bao gồm axial T1W trước tiêm, axial FLAIR, Diffusion, axial T2GE và 3D T1GE sau tiêm đối quang từ.

Ảnh FLAIR hoặc ảnh T1 sau tiêm thuốc được sử dụng để đặt chuỗi xung phổ đa thể tích 144ms. Vị trí được lựa chọn là vùng u có kích thước lớn nhất và viền tăng tín hiệu trên FLAIR rộng, tránh vùng chảy máu, hoại tử, sát xương và các mạch máu lớn. Dữ liệu thu được được xử lý trên trạm làm việc của Siemens và Philips. Xác định nồng độ của các chất chuyển hoá cơ bản gồm Cho, NAA, Creatin (Cr), tỷ lệ Cho/NAA, NAA/Cr và Cho/Cr tại vùng u và vùng lành. Trong đó, vùng u là vùng có tín hiệu tổ chức trước tiêm với các u thần kinh đệm bậc thấp, vùng có ngấm thuốc sau tiêm với các u thần kinh đệm bậc cao và vùng lành là vùng đối diện với tổn thương hoặc vùng không tăng tín hiệu trên FLAIR.

Chuỗi xung tưới máu được thực hiện trên ảnh T2*, khảo sát động học thuốc tương phản với các chuỗi xung nhanh EPI, liều lượng thuốc tương phản 10ml, tốc độ tiêm thuốc 5ml/s bằng bơm tiêm máy với đường truyền đặt ở nếp khuỷu và kim 18 - 20G, 20ml nước muối sinh lý được tiêm với tốc độ 5ml/s sau tiêm thuốc đối quang từ. Thông tin được xử lý trên trạm làm việc của Philips hoặc Siemens nhằm xác định vùng tăng tưới máu nhất của u dựa trên hình ảnh bản đồ rCBV. Sau đó, 3 ROI (region of interest) diện tích khoảng 2 - 3 mm² sẽ được đặt ở vùng này để xác định chỉ số rCBV tối đa.

2.3. Phân tích số liệu

Chúng tôi sử dụng đường cong ROC (Receiver operating characteristic) đánh giá mối liên hệ của nồng

độ Cho, NAA và các tỷ lệ Cho/NAA, Cho/Cr, NAA/Cr và chỉ số rCBV với bậc của u trên mô bệnh học. Chỉ số có diện tích dưới đường cong lớn nhất được lựa chọn để xác định điểm cắt. Độ nhạy, độ đặc hiệu trong chẩn đoán phân bậc u thần kinh đệm tại điểm cắt được xác định.

3. Xử lý số liệu

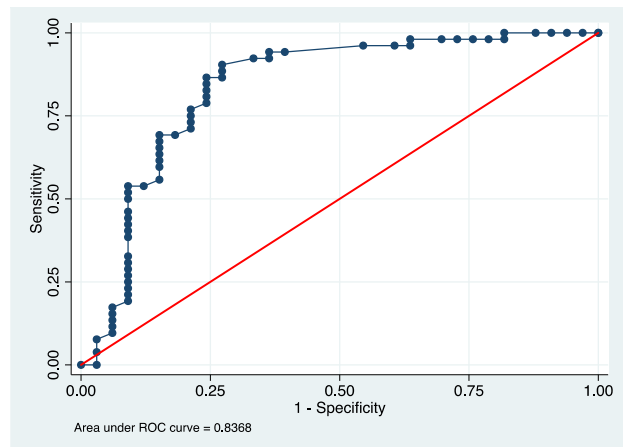
Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 23.0

4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ tất cả các tiêu chuẩn về đạo đức trong nghiên cứu y sinh, bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu, các thông tin được giữ bí mật. Các dữ liệu thu thập được chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu, nâng cao khả năng chẩn đoán cho người bệnh.

III. KẾT QUẢ

Trong số 85 bệnh nhân nghiên cứu có 52 u thần kinh đệm bậc cao (21 u bậc III và 31 u bậc IV), 33 u thần kinh đệm bậc thấp trên mô bệnh học. Nhóm tuổi trung niên (40 - 60 tuổi) chiếm tỷ lệ cao nhất 41,2%.



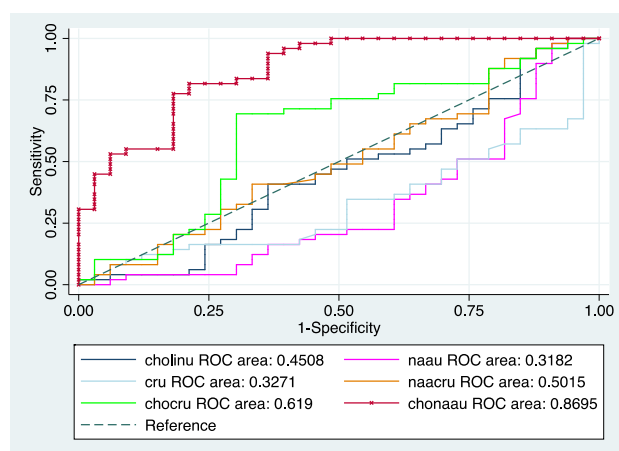
Biểu đồ 1. Đường cong ROC dùng rCBV trong chẩn đoán phân bậc UTKĐ

Trên đường cong ROC, chỉ số rCBV có giá trị tốt trong chẩn đoán phân bậc UTKĐ, điểm cắt rCBV = 2,56 cho diện tích dưới đường cong lớn nhất 83,68%. Tại điểm cắt này, CHT tưới máu có khả năng chẩn đoán phân biệt hai nhóm u bậc thấp và bậc cao với độ nhạy 86,54%, độ đặc hiệu 75,76%, giá trị tiên đoán dương 84,91%, giá trị tiên đoán âm 78,12% (bảng 1)

Bảng 1. Giá trị của CHT tươi máu trong chẩn đoán phân bậc UTKĐ tại điểm cắt rCBV là 2,56.

Mô bệnh học \ rCBV	Cao	Thấp	Tổng
Cao	45	8	53
Thấp	7	25	32
Tổng	52	33	85

Trong số các chất chuyển hoá và tỷ lệ các chất chuyển hoá được khảo sát, tỷ lệ Cho/NAA có giá trị tốt trong chẩn đoán phân bậc UTKĐ với điểm cắt Cho/NAA là 2,76 cho diện tích dưới đường cong lớn nhất 86,95%



Biểu đồ 2. Đường cong ROC dùng nồng độ và tỷ lệ các chất chuyển hoá trong chẩn đoán phân bậc UTKĐ

Tại điểm cắt Cho/NAA là 2,76, CHT phổ có độ nhạy 82,69%, độ đặc hiệu 78,79%, giá trị tiên đoán dương 86%, giá trị tiên đoán âm 74,29% trong chẩn đoán phân bậc UTKĐ (bảng 2).

Bảng 2. Giá trị của cộng hưởng từ phổ trong chẩn đoán phân bậc UTKĐ tại điểm cắt Cho/NAA là 2,76.

Mô bệnh học \ Cho/NAA		Cho/NAA		
		Cao	Thấp	Tổng
Cao	43	9	52	
Thấp	7	26	33	
Tổng	50	35	85	

Chỉ số rCBV và tỷ lệ Cho/NAA có mối tương quan mức độ trung bình với chỉ số Kappa = 0,478. Kết hợp hai chỉ số này cho độ nhạy là 71,15%; độ đặc hiệu 78,79%, giá trị tiên đoán dương 84,09%, giá trị tiên đoán âm 63,41% trong chẩn đoán phân bậc UTKĐ (bảng 3).

Bảng 3. Giá trị chẩn đoán phân bậc khi kết hợp hai chỉ số rCBV và tỷ lệ Cho/NAA.

Mô bệnh học \ Rcbv+Cho/NAA	Cao	Thấp	Tổng
Cao	37	7	44
Thấp	15	26	41
Tổng	52	33	85

IV. BÀN LUẬN

Chẩn đoán chính xác mức độ ác tính của UTKĐ trước phẫu thuật rất quan trọng trong việc lên kế hoạch điều trị phẫu thuật, hoá trị và xạ trị phối hợp. Ngoài ra, trong một số trường hợp, kết quả mô bệnh học có thể đánh giá không chính xác mức độ ác tính của u do phụ thuộc vào mẫu bệnh phẩm. Chính vì vậy, CHT tươi máu và CHT phổ ngoài việc chẩn đoán chính xác bậc của u còn giúp xác định phần ác tính nhất của u định hướng cho sinh thiết. Trong đó, CHT tươi máu với chỉ số rCBV cung cấp các thông tin về mức độ tăng sinh mạch của u tương tự hình ảnh tăng sinh mạch trên mô bệnh học. Mặt khác, CHT phổ cho phép đánh giá sự thay đổi chuyển hoá tại vùng u với phổ Cho đại diện cho sự hoạt động của màng tế bào và phổ NAA đại diện cho sự sống còn của neuron, do đó, mức độ ác tính của UTKĐ có mối liên quan chặt chẽ với tỷ lệ Cho/NAA.

Giá trị của CHT tươi máu trong chẩn đoán phân bậc UTKĐ đã được đề cập trong nhiều nghiên cứu trước đây [4, 8-10]. Mặc dù vậy, điểm cắt của chỉ số rCBV giúp phân biệt UTKĐ bậc cao và bậc thấp không có sự đồng nhất trong các nghiên cứu. Sự khác nhau này liên quan đến phương pháp cũng như chuỗi xung sử dụng để tìm điểm cắt. Trong các nghiên cứu của các tác giả Knopp và Lev, điểm cắt của rCBV rất cao với độ đặc hiệu 100% cho UTKĐ bậc cao là do các nghiên cứu này có số lượng bệnh nhân UTKĐ bậc cao ít [11]. Ngoài ra, một số nghiên cứu còn cho thấy chỉ số rCBV của UTKĐ bậc thấp cao

hơn so với u bậc cao [12]. Cũng theo Lev 36% UTKĐ bậc thấp khó xác định bậc nếu sử dụng điểm cắt 1,5 [13], tỷ lệ này là 33% trong nghiên cứu của Knop với điểm cắt là 1,7 [11]. Nhiều nghiên cứu cho thấy rCBV = 3 là điểm cắt để phân biệt giữa UTKĐ bậc thấp và bậc cao. Tác giả Roy B đã sử dụng chỉ số rCBV 3,34 là điểm cắt để phân biệt UTKĐ bậc thấp và bậc cao đối với nghiên cứu 56 trường hợp UTKĐ ở CHT 3 Tesla cho độ nhạy là 100% và độ đặc hiệu 88% [14]. Kết quả của chúng tôi có điểm cắt, độ nhạy và độ đặc hiệu thấp hơn so với các nghiên cứu đã công bố. Sự khác biệt này có thể được lý giải do sự khác biệt về kỹ thuật và số lượng u trong các nhóm UTKĐ.

Tỷ lệ Cho/NAA được coi là chỉ số có giá trị nhất trong chẩn đoán phân biệt UTKĐ đối với nhiều nghiên cứu. Điểm cắt của Cho/NAA = 0,8 được Stadlbauer sử dụng để phân biệt u bậc II và bậc III [15]. Ngoài ra, hai nghiên cứu phân biệt UTKĐ bậc thấp và bậc cao với số lượng bệnh nhân tương đối lớn là nghiên cứu của Law với n = 160 cho thấy Cho/NAA = 0,75 có độ nhạy 96,7%, độ đặc hiệu 10%, giá trị chẩn đoán dương tính 76,3%, giá trị chẩn đoán âm tính 50% [4], trong khi đó nghiên cứu của Aprile với n = 65 lại có điểm cắt Cho/NAA là 1,85 với độ nhạy 74,4% và độ đặc hiệu 95,8%, số dĩ nghiên cứu của Aprile có độ đặc hiệu cao hơn là do tác giả coi sự xuất hiện của Lac là yếu tố cùng với Cho/NAA biểu thị tính chất ác tính của u [6]. Ngược lại, Zou sử dụng điểm cắt NAA/Cho là 0,265 để phân biệt u bậc thấp và bậc cao trên 30 bệnh nhân [16]. Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ Cho/NAA có giá trị nhất trong chẩn đoán mức độ ác tính của UTKĐ tuy nhiên có điểm cắt cao hơn. Điều này có thể do chúng tôi sử dụng CHT phổ đa thể tích giúp tăng độ phân giải không gian từ đó giúp giảm hiệu ứng thể tích bán phần.

Trong thời gian từ năm 2003 – 2015, có khoảng 9 nghiên cứu liên quan đến sử dụng đồng thời cả hai phương pháp CHT phổ và CHT tưới máu trong phân biệt UTKĐ. Nghiên cứu của tác giả Meng Law năm 2003, trên 160 bệnh nhân có chẩn đoán UTKĐ nguyên phát được chụp CHT thường quy, CHT phổ và CHT tưới máu và được phân thành nhóm u bậc cao và u

bậc thấp sau đó so sánh với kết quả GPB. Nghiên cứu cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính của CHT thường quy lần lượt là 72,5%; 65%; 86,1%; 44,1% và trong trường hợp phối hợp giữa các chỉ số rCBV, Cho/Cr và Cho/NAA lần lượt là 93,3%; 60% ; 87,5% ; 75%. Có thể thấy việc kết hợp giữa CHT phổ và CHT tưới máu giúp tăng độ nhạy và giá trị dự báo dương tính trong chẩn đoán phân độ UTKĐ [4]. Nghiên cứu của Paolo Zonari năm 2007 bao gồm 105 bệnh nhân được nghiên cứu hồi cứu với mục tiêu đánh giá vai trò của CHT khuếch tán, CHT phổ và CHT tưới máu trong chẩn đoán phân biệt UTKĐ. Kết quả cho thấy sự phối hợp giữa CHT phổ và CHT tưới máu với CHT thường quy làm tăng tính chính xác trong chẩn đoán mức độ ác tính của UTKĐ và chỉ số rCBV là chỉ số đáng tin cậy nhất [5]. Điểm khác biệt của nghiên cứu là tác giả sử dụng sự xuất hiện của lactate như một chỉ số đi kèm với tỷ lệ Cho/NAA để đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu, điều đó giúp tăng độ nhạy của chẩn đoán (89,7%) [6]. Khác với các kết quả đã được công bố, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự kết hợp của hai chỉ số rCBV và tỷ lệ Cho/NAA không giúp tăng giá trị chẩn đoán phân biệt UTKĐ. Sự khác biệt này có thể được giải thích do thiết kế nghiên cứu khác nhau giữa các nghiên cứu. Trong nghiên cứu của Law có 43 bệnh nhân được chụp sau sinh thiết hoặc lấy bỏ một phần khối, điều này có thể ảnh hưởng đến kết quả bởi quá trình chuyển hoá, tăng sinh mạch của u có thể thay đổi sau điều trị [4]. Tương tự, nghiên cứu của Zonari có 18 trường hợp sau phẫu thuật hoặc sinh thiết [5]. Nghiên cứu của chúng tôi loại bỏ các trường hợp đã được can thiệp như sinh thiết hay phẫu thuật. Mặc dù vậy, tỷ lệ UTKĐ bậc cao trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ cao > 50% có thể ảnh hưởng đến việc xác định điểm cắt của các chỉ số.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy cộng hưởng từ phổ với tỷ lệ Cho/NAA và cộng hưởng từ tưới máu với chỉ số rCBV cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán phân biệt UTKĐ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Louis, D.N., et al., *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Acta Neuropathologica, 2016. 131(6): p. 803-820.

2. Stadlbauer, A., et al., *Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging*. Radiology, 2006. 238(3): p. 958-69.
3. Croteau, D., et al., *Correlation between magnetic resonance spectroscopy imaging and image-guided biopsies: semiquantitative and qualitative histopathological analyses of patients with untreated glioma*. Neurosurgery, 2001. 49(4): p. 823-9.
4. Law, M., et al., *Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging*. AJNR Am J Neuroradiol, 2003. 24(10): p. 1989-98.
5. Zonari, P., P. Baraldi, and G. Crisi, *Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging*. Neuroradiology, 2007. 49(10): p. 795-803.
6. Aprile, I., et al., *High-Grade Cerebral Glioma Characterization: Usefulness of MR Spectroscopy and Perfusion Imaging Associated Evaluation*. Neuroradiol J, 2012. 25(1): p. 57-66.
7. Lê Văn Phước, *Vai trò cộng hưởng từ phổ và cộng hưởng từ khuếch tán trong chẩn đoán u sao bào trước phẫu thuật* Luận văn tiến sĩ Y học. Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, 2012.
8. Law, M., et al., *Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade*. AJNR Am J Neuroradiol, 2004. 25(5): p. 746-55.
9. Lee, S.J., et al., *Perfusion MR Imaging in Gliomas: Comparison with Histologic Tumor Grade*. Korean J Radiol, 2001. 2(1): p. 1-7.
10. Sugahara, T., et al., *Perfusion-sensitive MR imaging of gliomas: comparison between gradient-echo and spin-echo echo-planar imaging techniques*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. 22(7): p. 1306-15.
11. Knopp, E.A., et al., *Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging*. Radiology, 1999. 211(3): p. 791-8.
12. Hakyemez, B., et al., *High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging*. Clin Radiol, 2005. 60(4): p. 493-502.
13. Lev, M.H., et al., *Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas [corrected]*. AJNR Am J Neuroradiol, 2004. 25(2): p. 214-21.
14. Roy, B., et al., *Utility of multiparametric 3-T MRI for glioma characterization*. Neuroradiology, 2013. 55(5): p. 603-13.
15. Stadlbauer, A., et al., *Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in the border zone of gliomas: correlation of metabolic and histological changes at low tumor infiltration--initial results*. Invest Radiol, 2007. 42(4): p. 218-23.
16. Zou, Q.G., et al., *In the assessment of supratentorial glioma grade: the combined role of multivoxel proton MR spectroscopy and diffusion tensor imaging*. Clin Radiol, 2011. 66(10): p. 953-60.

TÓM TẮT

Nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu đánh giá giá trị của cộng hưởng từ tưới máu và cộng hưởng từ phổ đa thể tích trong chẩn đoán mức độ ác tính của u thần kinh đệm. Nghiên cứu bao gồm 85 bệnh nhân được phẫu thuật hoặc sinh thiết, có kết quả mô bệnh học là u thần kinh đệm, được chụp cộng hưởng từ 1.5T với các chuỗi xung cộng hưởng từ cơ bản, chuỗi xung phổ đa thể tích, chuỗi xung tưới máu từ tháng 01/2015 đến tháng 02/2017 tại bệnh viện Việt Đức. Đường cong ROC được sử dụng nhằm xác định điểm cắt của chỉ số rCBV và các chất chuyển hoá có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất. Chỉ số rCBV tại điểm cắt là 2,56 cho độ nhạy, độ đặc hiệu, lần lượt là 86,54%, 75,76% trong chẩn đoán phân biệt u thần kinh đệm. Điểm cắt 2,76 của tỷ lệ Cho/NAA cho độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 82,69%, 78,79%. Phối hợp hai chỉ số rCBV và tỷ lệ Cho/NAA cho độ nhạy 71,15%, độ đặc hiệu 78,79%. Chỉ số rCBV và tỷ lệ Cho/NAA giúp tăng khả năng chẩn đoán mức độ ác tính của u thần kinh đệm trước phẫu thuật.

Từ khóa: u thần kinh đệm, cộng hưởng từ tưới máu, cộng hưởng từ phổ

Người liên hệ; Nguyễn Duy Hùng, khoa CĐHA bệnh viện Việt Đức. Email: nguyenduyhung_84@yahoo.com

Ngày nhận bài 20.2. 2018. Ngày chấp nhận đăng: 30.3.2018