

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHẪU THUẬT VẾT HẠCH TÁI PHÁT Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HOÁ SAU ĐIỀU TRỊ ¹³¹I TẠI VIỆN Y HỌC PHÓNG XẠ VÀ U BƯỚU QUÂN ĐỘI

Evaluate the effectiveness of recurrent lymph node dissection in differentiated thyroid cancer patient after ¹³¹I treatment at the Military Institute of Medical Radiology and Oncology

*Trần Trọng Đông**

SUMMARY

Objectives: to describe the clinical and subclinical symptoms and evaluate the response after recurrent lymph node dissection of differentiated thyroid cancer patients after ¹³¹I treatment.

Subjects: 50 differentiated thyroid cancer patients after ¹³¹I treatment, recurrence for the first time.

Study methods: Retrospective and prospective description, data collection through patients' medical records.

Results: the mean age of the study patients was: 43.5 ± 12.6 , the most common age is <55 years old with the rate of 80%, the female/male ratio=3.5/1. The group of patients with Tg < 1 ng/ml accounted for the majority with 33/50 patients (66%). The median Tg before and after surgery was 2.02 ng/ml and 0.35 ng/ml, respectively. After surgery, response achieved in 98% of patients, mainly complete response and incomplete response in biochemical, accounted for 40%, 36%. Lymph node dissection reduced Tg in 78% of patients. Recurrent lymph nodes mainly observed in group IV, group III and group VI. The recurrence of lymph nodes was mainly in the central and cervical regions on the same side of the primary tumor.

Conclusion: Surgery is the preferred first-line treatment for the recurrent lymph node thyroid cancer patients. It changes response assessment, improve prognosis for recurrence patients after ¹³¹I treatment.

Keywords: Differentiated thyroid cancer, response after recurrent lymph node dissection, Tg

* Viện Y học phóng xạ và U bướu quân đội

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp (UTTG) là loại ung thư có tiên lượng tốt với thời gian sống thêm toàn bộ 10 năm trên 90%, nhưng vẫn có tỉ lệ tái phát khoảng 10 – 30%, chủ yếu là tái phát tại chỗ, tại vùng [1], [2]. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về tình trạng tái phát, di căn của ung thư tuyến giáp, tuy nhiên tại Việt Nam số lượng nghiên cứu về vấn đề này còn ít, thường chỉ nêu tỉ lệ tái phát mà chưa đi sâu vào nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đánh giá kết quả điều trị UTTG tái phát. Do vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Đánh giá hiệu quả phẫu thuật vét hạch tái phát ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hoá sau điều trị ^{131}I tại viện Y học phóng xạ và U bướu quân đội” nhằm mục tiêu: Đánh giá một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng sau điều trị phẫu thuật vét hạch tái phát ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hoá tái phát hạch sau điều trị ^{131}I .

II. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân UTTG biệt hoá tái phát hạch sau điều trị ^{131}I có phẫu thuật vét hạch tại viện Y học phóng xạ và U bướu Quân đội.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 05/2022 đến tháng 05/2023.

Địa điểm nghiên cứu: viện Y học và phóng xạ U bướu Quân đội.

2.2. Cỡ mẫu

Chọn mẫu nghiên cứu: chọn mẫu thuận tiện, bao

gồm 50 bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hoá tái phát hạch sau điều trị ^{131}I có phẫu thuật vét hạch tại viện Y học phóng xạ và U bướu Quân đội, thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn.

2.3. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân UTTG thể biệt hoá, sau điều trị ^{131}I có tái phát, di căn hạch.

BN được chẩn đoán UTTG tái phát lần đầu.

BN được phẫu thuật tại viện Y học phóng xạ và U bướu quân đội.

Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Có kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật.

Có thông tin theo dõi trong và sau điều trị.

2.4. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh lý toàn thân chống chỉ định với phẫu thuật.

Di căn từ nơi khác đến.

Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

2.5. Biến số nghiên cứu

BN được khai thác bệnh sử và thăm khám lâm sàng, thu thập các thông tin về tuổi, giới tính, thời gian tái phát, phương pháp phẫu thuật lần đầu.

Các đặc điểm cận lâm sàng: siêu âm, chụp cắt lớp vi tính (CLVT), Tg (Thyroglobulin).

Đánh giá đáp ứng sau phẫu thuật vét hạch.

2.6. Xử lý số liệu

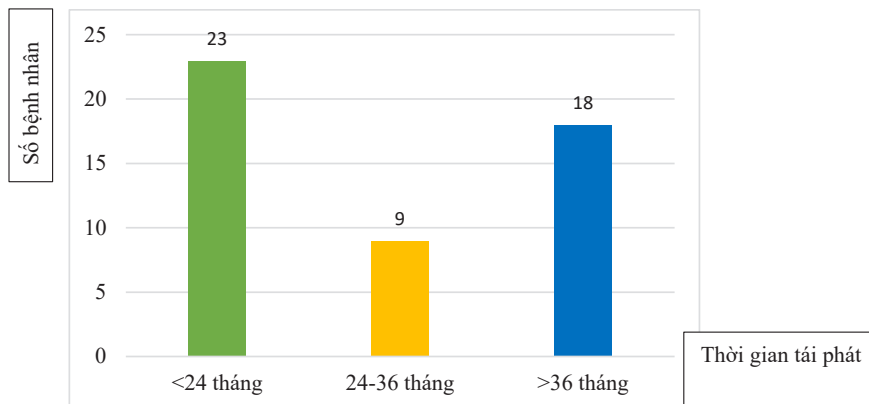
Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22: tính giá trị trung bình, trung vị, kiểm định T-test (T- student).

3. Kết quả nghiên cứu

Bảng 1. Tuổi, giới nhóm nghiên cứu

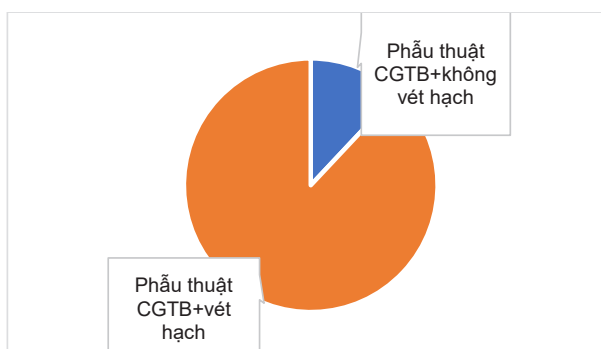
Giới	Số BN			Tỷ lệ %	Tuổi trung bình	p
	<55 tuổi	≥55 tuổi	Tổng			
Nam	8	3	11	22	46,4±15	>0,05
Nữ	32	7	39	78	42,7±11,9	
Chung (17-69)	40	10	50	100	43,5±12,6	

Nhận xét: Nữ chiếm đa số với tỷ lệ 39/50 BN(78%), tỷ lệ nữ/nam=3,5/1. Đa số bệnh nhân tái phát hạch thuộc nhóm <55 tuổi (80%), tuổi trung bình chung là 43,5±12,6, tuổi trung bình 2 giới khác nhau không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.



Biểu đồ 1: Thời gian xuất hiện tái phát hạch

Nhận xét: Chiếm đa số bệnh nhân UTTG tái phát hạch trước 24 tháng với 23/50BN(46%) hoặc sau 36 tháng với 18/50 BN(36%).



Biểu đồ 2. Phương pháp phẫu thuật lần đầu tiên

Nhận xét: 44/50BN (88%) phẫu thuật cắt giáp toàn bộ (CGTB) kèm theo vết hạch.

Bảng 2. Phân nhóm bệnh nhân theo nồng độ Tg

Nồng độ Tg (ng/ml)	Số bệnh nhân			
	Trước PT	Tỷ lệ %	Sau PT 3 tháng	Tỷ lệ %
Tg dương tính (Tg≥1)	36	72	17	34
Tg âm tính (Tg<1)	14	28	33	66
Tổng (Trung vị Tg; Min-Max)	50 (2,02; 0,035-100,4)	100	50 (0,35; 0,04-29)	100

Nhận xét: Trước phẫu thuật: chủ yếu bệnh nhân có nồng độ Tg≥1ng/ml với tỷ lệ: 72%, trung vị nồng độ Tg là 2,02.

Sau phẫu thuật: chủ yếu bệnh nhân có nồng độ Tg<1ng/ml với tỷ lệ: 66%. trung vị nồng độ Tg là 0,35.

Bảng 3. Thay đổi nồng độ Tg sau phẫu thuật vét hạch

Thay đổi nồng độ Tg	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tăng Tg	5	10
Giảm Tg	39	78
Thay đổi Tg không rõ ràng	6	12
Tổng	50	100

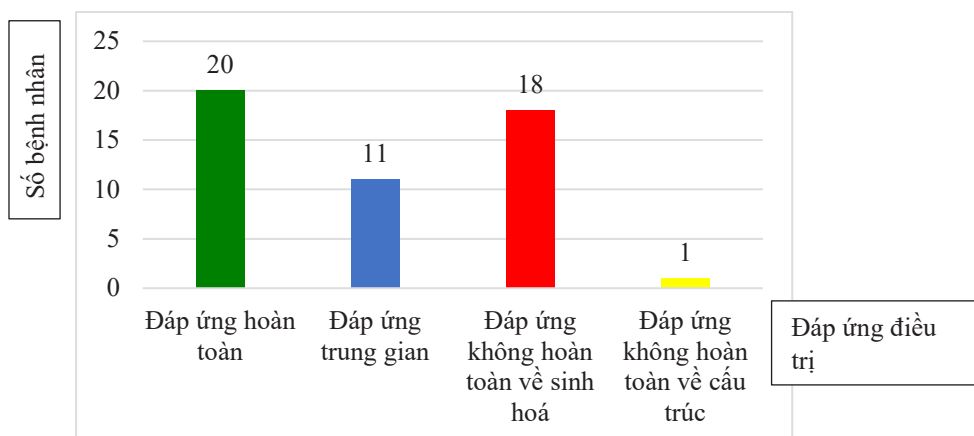
Nhận xét: Đa số bệnh nhân có nồng độ Tg giảm sau điều trị phẫu thuật vét hạch 3 tháng với tỷ lệ 39/50 BN, chiếm 78%.

Bảng 4. So sánh siêu âm và chụp CLVT trong chẩn đoán hạch tái phát, di căn

Chẩn đoán hình ảnh	Hạch di căn	Tỷ lệ %	Hạch lành tính	Tỷ lệ %	Số lượng hạch	Kích thước TB (mm)	p
Siêu âm	67	83,75	13	16,25	80	10,8±6,3(1)	P _{1,2} =0,02
Chụp CLVT	64	80	16	20	80	13±5,8(2)	

Nhận xét: Siêu âm và chụp CLVT đều phát hiện ra 80 hạch ở 50 bệnh nhân. Siêu âm chẩn đoán được 67 hạch di căn, chụp CLVT chẩn đoán được 64 hạch di căn.

Kích thước hạch trung bình trên siêu âm và chụp CLVT là 10,8±6,3 và 13±5,8. Kích thước hạch đo được trên chụp CLVT lớn hơn trên siêu âm có ý nghĩa thống kê với p<0,05.



Biểu đồ 3. Đáp ứng sau phẫu thuật vét hạch tái phát

Nhận xét: Đa số bệnh nhân có thay đổi đáp ứng so với trước khi thực hiện phẫu thuật vét hạch tái phát, di căn với tỷ lệ 49/50 BN, chiếm 98%. Trong đó, chủ yếu

thuộc về nhóm “Đáp ứng hoàn toàn” và “Đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa” với tỷ lệ tương ứng là 40% và 36%.

Bảng 5. Vị trí hạch tái phát, di căn

Vị trí hạch	Số lượng hạch tái phát	Tỷ lệ %
Nhóm I	0	0
Nhóm II	9	6,2
Nhóm III	44	30,3
Nhóm IV	52	35,9
Nhóm V	0	0
Nhóm VI	40	27,6
Hạch cổ bên đối bên u nguyên phát	13	9
Hạch cổ bên cùng bên u nguyên phát	92	63,4
Tổng	145	100

Nhận xét: Tổng số hạch tái phát, di căn sau mổ là 145 hạch. Di căn hạch chủ yếu là nhóm IV, nhóm III và nhóm VI với tỷ lệ tương ứng là 35,9%, 30,3% và 27,6%. Hạch cổ tái phát chủ yếu là hạch cổ bên cùng bên u nguyên phát với tỷ lệ 92/145 hạch (chiếm 63,4%).

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm tuổi, giới: 50 BN nghiên cứu có tuổi trung bình chung cho cả 2 giới là 43,5±12,6; tuổi thấp nhất là 17 và cao nhất là 69 tuổi. Độ tuổi hay gặp nhất là <55 tuổi với tỷ lệ 80%, tỷ lệ nữ/nam=3,5/1. Nguyễn Thị Lan Hương và cs nghiên cứu 123 bệnh nhân tái phát, di căn có kháng ¹³¹I cho thấy tuổi trung bình chung là 43,85 ± 14,27, thấp nhất là 17 tuổi và cao nhất là 77 tuổi [3], nữ/nam=3,1/1. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và của tác giả Nguyễn Thị Lan Hương đều đưa ra nhận định: lứa tuổi bệnh nhân dao động từ 40-50 chiếm tỷ lệ cao nhất, nữ giới hay gặp hơn là nam giới.

Thời gian xuất hiện tái phát hạch: Có tỷ lệ cao BN tái phát hạch với thời gian <24 tháng (chiếm 46%). Điều này có thể giải thích do tế bào nang giáp giảm tính biệt hóa chỉ sau khoảng 01 đến 02 lần điều trị iod phóng xạ. Hiện tại, trên thế giới và trong nước còn ít nghiên cứu đề cập đến vấn đề này.

Phương pháp phẫu thuật lần đầu tiên: Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở lần phẫu thuật đầu tiên trước khi điều trị ¹³¹I, đa số bệnh nhân (88%) có tái phát hạch đều trải qua cắt giáp toàn bộ và vét hạch cổ ban đầu. Nghiên cứu Dương Chí Thành chỉ ra: trong các phương pháp phẫu thuật lần đầu, tỷ lệ cao nhất là phương pháp cắt tuyến giáp toàn bộ + vét hạch cổ, chiếm tới 55,5% [4]. Kết quả nghiên cứu của Trần Ngọc Hải tại bệnh viện K, tỉ lệ cắt tuyến giáp toàn bộ + vét hạch cổ chiếm tỉ lệ cao nhất với 51% [5]. Các nghiên cứu đều có điểm chung là đa số các bệnh nhân tái phát UTTG có phẫu thuật vét hạch cùng với cắt toàn bộ tuyến giáp ngay từ lần đầu tiên.

Nồng độ Tg: Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị trung vị của Tg trước mổ và sau mổ vét hạch tái phát là 2,02 ng/ml và 0,35 ng/ml. Nồng độ Tg có ý nghĩa tiên lượng nguy cơ di căn, tái phát ở các bệnh nhân đã phẫu thuật tuyến giáp và hủy mô giáp còn sau phẫu thuật bằng ¹³¹I. Tg cao hay Tg tăng có thể là dấu hiệu gợi ý bệnh dai dẳng, tái phát, di căn [6]. Tất nhiên Tg âm tính cũng chưa thể loại trừ hoàn toàn bệnh nhân có tái phát, di căn. Kết quả nghiên cứu cho thấy: số bệnh nhân có Tg<1ng/ml và ≥1ng/ml chiếm tỷ lệ tương ứng là 66% và 34%. ATA cũng chỉ ra rằng, đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc có tỷ lệ: chiếm 0% ở nhóm sTg<1 ng/ml (uTg <0,2), 1,73% ở nhóm sTg từ 1-10 ng/ml (uTg: 0,2-1) và 42,74% ở nhóm sTg >10 ng/ml (uTg >1) [6]. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, có 02 bệnh nhân có Tg <0,2 ng/ml nhưng tại có tái phát hạch. Điều này có thể được giải thích do chỉ số Anti Tg cao ở 02 bệnh nhân đã khiến cho phép đo Tg không được chính xác. Đây là một điều thường thấy trong chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến giáp. Đó là, Anti Tg (+) có thể gây tình trạng âm tính giả tạo ở chỉ số Tg do hình thành phức hợp kháng nguyên – kháng thể.

Siêu âm và chụp CLVT: nghiên cứu cho thấy siêu âm và chụp CLVT đều phát hiện ra 80 hạch. Số lượng hạch di căn siêu âm phát hiện là 67/80 hạch còn chụp CLVT là 64/80 hạch. Như vậy về khả năng chẩn đoán hạch tái phát của siêu âm là tương đương với chụp CLVT với p>0,05. Do vậy, trong thực hành lâm sàng, siêu âm cho thấy sức mạnh rất lớn của xét nghiệm này. Siêu âm ưu thế hơn chụp CLVT trong chẩn đoán hạch vùng cổ vì giá thành rẻ hơn, dễ thực hiện và giá trị ngang nhau. Tuy nhiên, trước khi tiến hành phẫu thuật vét hạch cổ, bệnh

nhân vẫn cần được chỉ định chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang vì chụp CLVT có thể phát hiện di căn ở những vùng mà siêu âm không thể khảo sát được: hạch trung thất, di căn phổi,...

Vị trí hạch tái phát, di căn: Kết quả phẫu thuật 50 bệnh nhân UTTG tái phát hạch được 145 hạch di căn. Trong đó chủ yếu là hạch cổ nhóm IV, nhóm III và nhóm VI với tỷ lệ tương ứng là: 35,9%, 30,3% và 27,6%. Hạch nhóm II chiếm tỷ lệ ít với 6,2% và không có hạch di căn nào thuộc về nhóm I và nhóm V. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với đa số các nghiên cứu trên thế giới khi đều cho ra kết quả hạch di căn theo thứ tự giảm dần là nhóm III, nhóm IV, nhóm VI, nhóm II [7]. Hạch di căn tập trung chủ yếu hạch cổ bên cùng bên u nguyên phát, và hạch khoang trung tâm với tỷ lệ tương ứng là: 63,4% và 27,6%. Chỉ có 9% hạch di căn nằm đối bên u nguyên phát.

Đánh giá đáp ứng sau phẫu thuật vét hạch: Đa số bệnh nhân có thay đổi đáp ứng so với trước khi thực hiện phẫu thuật vét hạch tái phát, di căn với tỷ lệ 49/50 BN, chiếm 98%. Trong đó, chủ yếu thuộc về nhóm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa với tỷ lệ 40% và 36%. A.E. Onuma và cs (2019), nghiên cứu trên 70 BN UTTG biệt hóa có phẫu thuật vét hạch tái phát cho thấy: có 19 BN(27,1%) đáp ứng hoàn toàn, 31 BN(44,3%) không đáp ứng về cấu trúc, 4 BN(5,7%) không đáp ứng về sinh hóa và 6 BN(8,6%) đáp ứng trung gian [8]. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với nghiên cứu của Amblessed E. Onuma: 50 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1 bệnh nhân (chiếm 2%) là đáp ứng không hoàn toàn về mặt cấu trúc trong khi nghiên cứu của tác giả A.E. Onuma báo cáo 31 bệnh nhân (chiếm 44,3%) không đáp ứng về cấu trúc. Sự khác nhau này có thể do: mẫu nghiên cứu còn nhỏ; thời gian theo dõi bệnh nhân sau phẫu thuật giữa

02 nghiên cứu là khác nhau. Chúng tôi đánh giá đáp ứng sau 03 tháng phẫu thuật còn tác giả A.E. Onuma theo dõi trong thời gian trung bình là 13,1 năm. Mặc dù chỉ có 40% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn nhưng có 39/50 bệnh nhân (chiếm 78%) giảm đáng kể chỉ số Tg. Nồng độ Tg huyết thanh phụ thuộc vào khối lượng mô tuyến giáp hiện có (cả bình thường và ác tính), nên giá trị Tg huyết thanh có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất để phát hiện bệnh tái phát sau phẫu thuật cắt giáp toàn bộ và điều trị xóa mô giáp. Giảm nồng độ Tg ở 78% bệnh nhân UTTG tái phát hạch trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có ý nghĩa lâm sàng vô cùng to lớn.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 50 BN ung thư tuyến giáp thể biệt hoá tái phát hạch, được phẫu thuật vét hạch chúng tôi rút ra kết luận như sau:

Bệnh nhân UTTG tái phát hạch thường gặp độ tuổi <55. Nhóm bệnh nhân tái phát trước 24 tháng chiếm đa số với tỷ lệ 46%. 88% BN được phẫu thuật lần đầu là cắt giáp toàn bộ kèm theo vét hạch cổ. Đa số bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao, chiếm tỷ lệ 58%. Bệnh nhân có Tg <1 ng/ml chiếm đa số với 33/50 BN (66%). Trung vị Tg trước mổ là 2,02 ng/ml, sau mổ là 0,35 ng/ml. Siêu âm và chụp CLVT cho khả năng phát hiện hạch tái phát tương đương nhau, kích thước hạch trên chụp CLVT lớn hơn siêu âm với $p < 0,05$.

Sau phẫu thuật thay đổi đáp ứng ở 98% bệnh nhân, chủ yếu là đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa, chiếm 40%, 36%. Phẫu thuật vét hạch làm giảm nồng độ Tg ở 78% bệnh nhân. Hạch tái phát, di căn chủ yếu ở nhóm IV, nhóm III và nhóm VI. Hạch tái phát chủ yếu ở vùng khoang trung tâm và vùng cổ bên cùng bên u nguyên phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Naoki Otsuki, Hikari Shimoda, Naruhiko Morita, et al. (2020), "Salvage surgery for structural local recurrence of papillary thyroid cancer: recurrence patterns and surgical outcome", *Endocr J* 67(9), 949-956.
2. Laura Y. Wang (2018), "Post treatment surveillance of thyroid cancer", *European Journal of Surgical Oncology*, 7983(17), 30588-30587.
3. Nguyễn Thị Lan Hương, Nguyễn Hữu Nghĩa, Lê Ngọc Hà, et al. (2021), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ¹³¹I", *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108, 16.

4. Dương Chí Thành (2017), “Đánh giá kết quả điều trị ung thư tuyến giáp tái phát tại bệnh viện Đại học y Hà Nội”, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú trường Đại học y Hà Nội- chuyên ngành ung thư.
 5. Trần Ngọc Hải (2004), “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị của bệnh ung thư giáp trạng tái phát tại bệnh viện K, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.”.
 6. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C, et al. (2016), “2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer”, *Thyroid*, (26), 1-133.
 7. “American Joint Committee on Cancer 8th (2017). Thyroid - Differentiated and Anaplastic Carcinoma”, 873-901.
 8. Amblesse E. Onuma, Eliza W. Beal, Fadi Nabhan, et al. (2019), “Long-Term Efficacy of Lymph Node Reoperation for Persistent Papillary Thyroid Cancer: 13-Year Follow-Up”, *Ann Surg Oncol*, 26(6): , pp. 1737–1743.
-

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá đáp ứng sau phẫu thuật vét hạch ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hoá sau điều trị ¹³¹I. Đối tượng nghiên cứu: 50 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hoá sau điều trị ¹³¹I, tái phát hạch lần đầu tiên.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả, hồi cứu kết hợp tiền cứu, thu thập số liệu qua mẫu bệnh án.

Kết quả nghiên cứu: Tuổi trung bình nhóm bệnh nhân nghiên cứu là: $43,5 \pm 12,6$, độ tuổi hay gặp nhất là <55 tuổi với tỷ lệ 80%, tỷ lệ nữ/nam=3,5/1. Nhóm bệnh nhân có Tg <1 ng/ml chiếm đa số với 33/50 BN (66%). Trung vị Tg trước mổ là 2,02 ng/ml, sau mổ là 0,35 ng/ml. Sau phẫu thuật thay đổi đáp ứng ở 98% bệnh nhân, chủ yếu là đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng không hoàn toàn về sinh hóa, chiếm 40%, 36%. Phẫu thuật vét hạch làm giảm nồng độ Tg ở 78% bệnh nhân. Hạch tái phát, di căn chủ yếu ở nhóm IV, nhóm III và nhóm VI. Hạch tái phát chủ yếu ở vùng khoang trung tâm và vùng cổ bên cùng bên u nguyên phát.

Kết luận: Phẫu thuật là ưu tiên điều trị hàng đầu đối với ung thư tuyến giáp thể biệt hoá tái phát hạch. Phẫu thuật thay đổi đánh giá đáp ứng, cải thiện tiên lượng đối với bệnh nhân ung thư tuyến giáp sau điều trị ¹³¹I có tái phát tại chỗ.

Từ khoá: Ung thư tuyến giáp thể biệt hoá, đáp ứng sau phẫu thuật vét hạch tái phát, Tg

Người liên hệ: Trần Trọng Đông. Email: trandong8111987@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/07/2023. Ngày nhận phản biện: 06/07/2023. Ngày chấp nhận đăng: 30/07/2023