

ĐẶC ĐIỂM TẬP TRUNG ^{18}F FDG CỦA TỔN THƯƠNG U, HẠCH TRÊN PET/CT Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ CHỈ ĐỊNH PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN TẠI BỆNH VIỆN U BƯỚU HÀ NỘI

Some clinical features, characteristics of ^{18}F FDG uptake of tumors and nodes on PET/CT in patients NSCLC with indications for radical surgery at Hanoi Oncology Hospital

Chu Văn Tuyền, Phạm Văn Thái***

SUMMARY

Purpose: To review some clinical features, characteristics of ^{18}F FDG uptake of tumors and lymph nodes on PET/CT in NSCLC patients with indications for radical surgery at Hanoi Oncology Hospital.

Subjects and methods: 82 patients with primary NSCLC were taken with ^{18}F FDG PET/CT before surgery.

Results: Right lung tumor 64.6%, left lung tumor 35.4%. The average size of the tumor was 2.6 ± 1.0 cm, the patient with lymph node (+) on PET/CT had an average lung tumor size of 3.3 ± 0.9 cm; larger than patients with N0 lymph nodes ($p < 0.05$). The mean SUVmax of lung tumors was 6.0 ± 4.5 and increased with tumor size (positive correlation, $r=0.58$). $U \leq 2$ cm, SUVmax = 4.1 ± 2.1 . $U > 2-3$ cm, SUVmax = 5.3 ± 3.6 and $U > 3-5$ cm, SUVmax = 8.3 ± 4.9 . SUVmax increases with clinical disease stage and is higher in patients with positive lymph nodes on PET/CT.

Conclusion: ^{18}F FDG PET/CT plays an important role in the diagnosis of NSCLC. SUVmax is a quantitative parameter related to tumor size, lymph node status and clinical disease stage.

Keywords: NSCLC, ^{18}F FDG-PET/CT, SUVmax.

* Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

** Trung tâm YHHN và UB
Bệnh viện Bạch Mai.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong các bệnh lý ác tính thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phạm vi toàn cầu cũng như tại Việt Nam. Năm 2020, ở Việt Nam số bệnh nhân mắc mới UTP ở nam giới là 18.685 trường hợp (18,9/100.000) và ở nữ giới là 7.577 trường hợp (9,1/100.000); số bệnh nhân UTP tử vong trong năm 2020 là 23.797 (19,4/100.000) [1]. Phân loại của WHO chia UTP thành hai nhóm chính dựa vào đặc điểm mô bệnh học, UTP không tế bào nhỏ (KTBN) chiếm khoảng 80 - 85%, UTP loại tế bào nhỏ chiếm khoảng 10 - 15%.

Ung thư phổi có tiên lượng xấu, tỷ lệ sống thêm sau 5 năm khoảng 15%. Với tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong cao, ung thư phổi thực sự là vấn đề sức khỏe nghiêm trọng của hầu hết các quốc gia trên thế giới.

Kỹ thuật chụp PET/CT (chụp cắt lớp bằng bức xạ positron kết hợp với chụp cắt lớp vi tính) ra đời đem lại nhiều lợi ích trong chẩn đoán ung thư, đặc biệt là UTP, lymphoma, ung thư vú và ung thư đầu mặt cổ. Đối với ung thư phổi không phải tế bào nhỏ trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu chứng minh lợi ích của PET/CT trong chẩn đoán, đánh giá giai đoạn cũng như theo dõi điều trị.

Hình ảnh PET/CT cho phép chẩn đoán giai đoạn chính xác hơn, giúp có chỉ định phẫu thuật triệt căn đúng đối với những bệnh nhân còn ở giai đoạn sớm I, II.

Tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ năm 2017 đã tiến hành chụp ¹⁸FDG PET/CT cho hàng ngàn bệnh nhân UTP và trong đó nhiều bệnh nhân đã được chỉ định điều trị bằng phương pháp phẫu thuật triệt căn. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, đặc điểm tập trung ¹⁸FDG của u và hạch trên PET/CT ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có chỉ định phẫu thuật triệt căn tại bệnh viện U bướu Hà Nội.*

II. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Gồm 82 bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là UTP KTBN nhỏ nguyên phát. Bệnh nhân được chụp ¹⁸FDG PET/CT tại BV Ung bướu Hà Nội, được đánh giá giai đoạn I, II; có chỉ định phẫu thuật triệt căn.

Bệnh nhân được chụp PET/CT trên hệ thống PET/CT GE Discovery IQ.

Tiêm bolus tĩnh mạch ¹⁸FDG cho bệnh nhân, liều 0,15mCi/kg cân nặng. Chụp hình PET/CT sau tiêm ¹⁸FDG 40-60 phút.

Kết quả được phân tích, đánh giá và nhận định bởi bác sĩ chuyên ngành Y học hạt nhân và bác sĩ chẩn đoán hình ảnh. Hình ảnh ¹⁸FDG-PET/CT trước hết được phân tích định tính, xác định vị trí tổn thương tăng tập trung ¹⁸FDG. Sau đó, đo kích thước tổn thương, xác định mức hấp thu ¹⁸FDG bằng chỉ số bán định lượng hấp thu phóng xạ chuẩn SUV_{max} cho các tổn thương u nguyên phát, tổn thương hạch, di căn... SUV_{max} được đo ở vùng quan tâm (ROI). Tăng hấp thu mạnh: SUV_{max} > 5; tăng hấp thu mức độ vừa: SUV_{max} từ 2,5 - 5; Tăng hấp thu nhẹ: Tăng khu trú ¹⁸FDG tại tổn thương so với tổ chức lành, giá trị SUV_{max} < 2,5. Không tăng hấp thu: SUV_{max} của U không cao hơn tổ chức lành.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Tuổi và giới của bệnh nhân nghiên cứu

Số bệnh nhân			Tuổi trung bình	
Giới	n	%		
Nam	44	53,6	62,3 ± 9,1	p=0,27
Nữ	38	46,4	59,8 ± 11,1	
Chung	82	100	61,2 ± 9,9 (31-80)	

Nhận xét: Kết quả cho thấy trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có 44 BN nam (53,6%) và 38 BN nữ (46,4%). Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 61,2 ± 9,9. Thấp nhất 31 tuổi và cao nhất 80 tuổi. Không có sự khác biệt về tuổi giữa bệnh nhân nam và nữ (p>0,05).

Bảng 2. Một số triệu chứng lâm sàng thường gặp

Triệu chứng	Số BN (n=82)	Tỷ lệ %
Ho khan, khạc đờm	53	64,6
Đau ngực	32	39,0
Khó thở	30	36,6
Ho ra máu	21	25,6
Sút cân	17	20,7
Không có triệu chứng	10	12,2

Nhận xét: Ho là triệu chứng thường gặp nhất (64,6%), một số triệu chứng khác như đau ngực 39%; khó thở 36,6%, ho ra máu 25,6%.

Bảng 3. Vị trí u phổi phát hiện trên ¹⁸FDG-PET/CT

Vị trí u nguyên phát		Số BN	Tỷ lệ %	
Phổi phải	Thùy trên	38	46,4	64,6
	Thùy giữa	2	2,4	
	Thùy dưới	13	15,8	
Phổi trái	Thùy trên	20	24,4	35,4
	Thùy dưới	9	11,0	
Tổng		82	100	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân u phổi phải là 64,6% (thùy trên 46,4%, thùy giữa 2,4%, thùy dưới 15,8%); phổi trái 35,4% (thùy trên 24,4% và thùy dưới 11%).

Bảng 4. Kích thước u nguyên phát

Kích thước khối u (cm)	Số BN (n=82)	Tỷ lệ %
≤3	60	73,2
>3-5	20	24,4
>5-7	2	2,4
X ± SD	2,6 ± 1,0 (1,3 - 6,9) cm	

Nhận xét: Kích thước u nhỏ nhất 1,3cm, lớn nhất 6,9cm, trung bình 2,7 ± 1,0cm.

Bảng 5. Độ tập trung ¹⁸FDG (SUV_{max}) theo vị trí u nguyên phát

Vị trí u nguyên phát		Số BN	SUV _{max}	p
Phổi phải (n = 53)	Thùy trên	38	5,6 ± 3,8	>0,05
	Thùy giữa	2	2,6 ± 0,1	
	Thùy dưới	13	5,9 ± 4,0	
Phổi trái (n=29)	Thùy trên 20		7,2 ± 4,5	
	Thùy dưới	9	6,1 ± 5,8	
Tổng		82	6,0 ± 4,5	

Nhận xét: Hấp thu ¹⁸FDG trung bình của u là 6,0 ± 4,5. U phổi trái có độ tập trung ¹⁸FDG SUV_{max} cao hơn

u phổi phải. Tuy nhiên, sự khác biệt về mức độ hấp thu ¹⁸FDG giữa u phổi phải và u phổi trái là chưa có ý nghĩa (p=0,27).

Bảng 6. Độ tập trung ¹⁸FDG (SUV_{max}) theo kích thước u

Kích thước u (cm)	Số bệnh nhân	SUV _{max}	p
≤2 (1)	25	4,1 ± 2,1	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} <0,01 p _{2,3} <0,01 r=0,59
>2-3 (2)	35	5,3 ± 3,6	
>3-5 (3)	20	8,3 ± 4,9	
>5-7 (4)	2	17,7 ± 13,0	
Tổng:	82	6,0 ± 4,5	

Nhận xét: SUV_{max} của UTP KTBN tăng theo kích thước u, rõ rệt nhất khi u>3cm. Có mối tương quan thuận giữa SUV_{max} với kích thước u (r=0,58).

Bảng 7. Độ tập trung ¹⁸FDG (SUV_{max}) theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn	Số bệnh nhân	SUV _{max}	p
IA	56	4,5 ± 2,6	p = 0,02
IB	9	6,4 ± 3,8	
IIA	4	8,9 ± 2,7	
IIB	13	11,0 ± 7,4	
Tổng:	82	6,0 ± 4,5	

Nhận xét: Độ tập trung ¹⁸FDG (SUV_{max}) thấp khi bệnh nhân còn ở giai đoạn IA, sau đó tăng dần theo giai đoạn IB, IIA và IIB (p <0,05).

Bảng 8. Độ tập trung ¹⁸FDG (SUV_{max}) của u ở bệnh nhân có và không có hạch (+)trên PET/CT

Hạch	Số bệnh nhân	SUV _{max}	p
N (+)	13	9,8 ± 5,5	p < 0,05
N0	69	5,2 ± 4,2	
Tổng:	82	6,0 ± 4,5	

Nhận xét: SUV_{max} của u ở nhóm bệnh nhân đã có hạch di căn dương tính trên PET/CT là 9,8 ± 5,5; cao hơn rõ rệt so với bệnh nhân chưa phát hiện hạch trên PET/CT.

IV. BÀN LUẬN

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi gồm 82 bệnh nhân UTP KTBN (ung thư biểu mô tuyến là chủ yếu, chiếm 96,3%. Chỉ 3,7% là ung thư biểu mô vảy). Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $61,2 \pm 9,9$. Hầu hết bệnh nhân trên 40 tuổi (97,6%). Số bệnh nhân trên 60 tuổi là 49/82, chiếm 59,8%. Không có sự khác biệt về độ tuổi giữa bệnh nhân nam và nữ ($p > 0,05$). Kết quả về tuổi và giới trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi cũng tương tự Phan Lê Thắng [2] nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân UTP KTBN giai đoạn II và IIIA: tuổi trung bình của bệnh nhân là $55,8 \pm 8,3$; trong đó 98,8% bệnh nhân tuổi trên 40. Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà, Phạm Văn Thái [3] nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân UTP KTBN được chụp PET/CT tại Trung tâm ung bướu bệnh viện Bạch Mai (2016) cho biết tuổi trung bình của bệnh nhân là $59,4 \pm 8,3$ (34-77).

Một số triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân UTP KTBN như: Ho khan hay ho khạc đờm, ho kéo dài (64,6%). Bệnh nhân có thể ho ra máu do khối u phát triển gây tổn thương loét và hoại tử trong lòng phế quản, khi ho mạnh làm vỡ mạch máu nhỏ gây chảy máu. Đau ngực (39%) thường ở vị trí tương ứng với khối u, bệnh nhân có cảm giác căng tức, giống với đau thần kinh liên sườn. Gặp triệu chứng khó thở (36,6%), sút cân (20,7%). Có thể do còn ở giai đoạn sớm nên 12,2% bệnh nhân chưa có biểu hiện triệu chứng bệnh.

Kết quả ở bảng 3 cho thấy u phổi phải chiếm 64,6% (trong đó thùy trên 46,4%), nhiều hơn so với phổi trái chỉ 35,4%. Kết quả này tương tự Raul Caso, Connolly J.G, Zhou Jian, Kay See Tan [4] nghiên cứu trên hình ảnh PET/CT 426 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn lâm sàng I, II: u phổi phải 58,4% (thùy trên 33,2%; thùy giữa 6,1%; thùy dưới 19,1%); u phổi trái 41,6% (thùy dưới 15,4%; thùy trên 26,2%) ($p = 0,095$).

Về kích thước u phổi: do đặc điểm nhóm bệnh nhân của chúng tôi có chỉ định phẫu thuật triệt căn giai đoạn I, II nên hầu hết u kích thước còn nhỏ. 60/82 bệnh nhân (73,2%) có u < 3cm (bảng 6). Chỉ 2 bệnh nhân có kích thước u > 5cm. Nhóm 69 bệnh nhân có hạch (-) trên PET/CT (N0) có kích thước u trung bình là $2,6 \pm 1,0$ cm. Nhóm 13 bệnh nhân có hạch (+) trên PET/CT có kích thước u phổi lớn hơn, trung bình là $3,3 \pm 0,9$ cm ($p < 0,05$).

Trên hình ảnh ^{18}F FDG PET/CT chúng tôi phát hiện u ở 82/82 (100%) bệnh nhân. Độ hấp thu ^{18}F FDG ở bệnh nhân UTP KTBN như sau: tăng hấp thu nhẹ (so với vùng lành xung quanh) 3/82 (3,6%), tăng hấp thu ^{18}F FDG mức độ vừa (SUV_{max} từ 2,5 - 5) ở 46/82 bệnh nhân (56,1%) và tăng hấp thu ^{18}F FDG mạnh ($\text{SUV}_{\text{max}} > 5$) ở 33/82 bệnh nhân (40,3%).

Nghiên cứu của Mai Trọng Khoa và cs [5] cho SUV_{max} của u nguyên phát ở bệnh nhân UTP KTBN trung bình là 7,9; cao hơn của chúng tôi vì nhóm đối tượng của tác giả là bệnh nhân ở cả giai đoạn III và IV. Tương tự, Serra Fortuny [6] chụp PET/CT cho 121 bệnh nhân UTP KTBN ở các giai đoạn, nhận được SUV_{max} trung bình là $12,3 \pm 6,3$.

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 6 cho thấy độ hấp thu ^{18}F FDG trung bình của u là $6,0 \pm 4,5$. SUV_{max} của UTP tăng theo kích thước u. U với kích thước ≤ 2 cm, hấp thu ^{18}F FDG trung bình $\text{SUV}_{\text{max}} = 4,1 \pm 2,1$. U kích thước > 2-3cm hấp thu ^{18}F FDG tăng lên, $\text{SUV}_{\text{max}} = 5,3 \pm 3,6$. U > 3 - 5cm có mức độ hấp thu ^{18}F FDG tiếp tục tăng, $\text{SUV}_{\text{max}} = 8,3 \pm 4,9$; cao hơn rõ rệt so với u < 3cm. Có mối tương quan thuận (mức độ vừa, hệ số tương quan $r = 0,58$) giữa độ hấp thu ^{18}F FDG SUV_{max} với kích thước u.

Các tác giả Mai Huy Thông, Nguyễn Kim Lưu, Ngô Văn Đoàn...[7] công bố kết quả chụp PET/CT cho 43 bệnh nhân UTP KTBN tại bệnh viện Quân y 103 từ tháng 2/2017 đến tháng 2/2022: kích thước u trung bình là $4,1 \pm 2,2$ cm. SUV_{max} tăng tỷ lệ thuận với kích thước u, tăng theo giai đoạn T. Đối với những tổn thương < 1cm thì mức độ hấp thu ^{18}F FDG thường thấp, vì vậy cần xem xét kỹ hình ảnh CT để không bỏ sót tổn thương.

Mai Trọng Khoa và cs [5] trong nghiên cứu cũng nhận thấy tương tự: có tương quan tỷ lệ thuận giữa mức độ hấp thu ^{18}F FDG (qua giá trị SUV_{max}) và kích thước u. SUV_{max} trung bình của nhóm kích thước 1 - 2cm là 4,4; nhóm 2 - 4cm là 6,5 và nhóm > 4-8cm là 10,3.

Trong số 82 bệnh nhân của chúng tôi có 13 bệnh nhân (15,9%) hạch (+) trên PET/CT (bảng 8). SUV_{max} của u ở nhóm 13 bệnh nhân đã có hạch di căn dương tính trên PET/CT là $9,8 \pm 5,5$; cao hơn rõ rệt so với ở nhóm 69 bệnh nhân chưa phát hiện hạch di căn trên ^{18}F FDG PET/CT ($p < 0,05$). Kết quả này tương đương với công bố của của

Raul Caso [4] trên 426 bệnh nhân UTP KTBN chẩn đoán trước mổ: hạch âm tính 341 (80%) và hạch dương tính 85 (20%); giai đoạn I: 334 (78,4%) và giai đoạn II 92 (21,6%). SUV_{max} trung bình của nhóm hạch âm tính (N0) là 3,5 (1,8 - 6,5); nhóm hạch dương tính là 7,8 (4,6 - 10,5) (p<0,001).

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 82 bệnh nhân UTP KTBN có chỉ định phẫu thuật triệt căn được chụp ¹⁸F¹⁸FDG PET/CT tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Độ tuổi trung bình 61,2 ± 9,9 (31-80); 96,3% ung thư biểu mô tuyến và 3,7% là ung thư biểu mô vảy. 44 bệnh nhân nam (53,6%) và 38 bệnh nhân nữ (46,4%).

- U phổi phải 64,6% (thùy trên 46,4%, thùy giữa 2,4%, thùy dưới 15,8%); u phổi trái 35,4% (thùy trên 24,4% và thùy dưới 11%).

- Kích thước u trung bình là 2,6 ± 1,0 cm, 60/82 bệnh nhân (73,2%) u <3cm. 13 bệnh nhân (15,9%) hạch (+) trên PET/CT có kích thước u phổi lớn hơn, trung bình là 3,3 ± 0,9cm (p <0,05).

- Hấp thu ¹⁸F¹⁸FDG trung bình của u phổi là SUV_{max} = 6,0 ± 4,5, tăng theo kích thước u (tương quan thuận, r=0,58). U ≤2cm, hấp thu ¹⁸F¹⁸FDG trung bình SUV_{max} = 4,1 ± 2,1. U >2-3cm, SUV_{max} = 5,3 ± 3,6. U >3 -5cm, SUV_{max} = 8,3 ± 4,9. SUV_{max} tăng theo giai đoạn bệnh và cao hơn ở những bệnh nhân có hạch dương tính trên PET/CT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung, H., et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021. 71(3): pp. 209-249.
2. Phan Lê Thắng (2017): Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II, IIIA bằng phối hợp phẫu thuật triệt căn và hóa xạ trị bổ trợ. Luận án TS Y học, Đại học Y Hà Nội.
3. Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà, Phạm Văn Thái, Đặng Tài Vóc (2016): Đánh giá vai trò của PET/CT trong chẩn đoán giai đoạn ung thư phổi không tế bào nhỏ tại trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu - bệnh viện Bạch Mai. Tạp chí Điện quang Việt Nam, số 25, tr.65-72.
4. Raul Caso, Connolly J.G, Zhou Jian, Kay See Tan... (2021): Preoperative clinical and tumor genomic features associated with pathologic lymph node metastasis in clinical stage I and II lung adenocarcinoma. Npj Precision Oncology, (2021) 5:70; <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00210-2>.
5. Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà, Nguyễn Thị The và cs (2010), Giá trị của PET/CT trong ung thư phổi không tế bào nhỏ. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, Số1-2010; Tr. 608-616.
6. Serra Fortuny, Gallego M, Berna L.I...(2016): FDG PET parameters predicting malignancy in lung cancer. BMC Pulmonary medicine 16: 177 -185.
7. Mai Huy Thông, Nguyễn Kim Lưu, Ngô Văn Đàn, Nguyễn Hà Phương (2022): Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh ¹⁸F¹⁸FDG PET/CT của các tổn thương trong ung thư phổi không tế bào nhỏ trước điều trị. Tạp Chí Y học Việt Nam, 514(1) Tr.115-119.

TÓM TẮT

Mục đích: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, đặc điểm tập trung ^{18}F FDG của u và hạch trên PET/CT ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có chỉ định phẫu thuật triệt căn tại bệnh viện U bướu Hà Nội.

Đối tượng và phương pháp: 82 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ nguyên phát, được chụp ^{18}F FDG PET/CT trước phẫu thuật.

Kết quả: U phổi phải 64,6%; u phổi trái 35,4%. Kích thước trung bình của u là $2,6 \pm 1,0$ cm, bệnh nhân với hạch (+) trên PET/CT có kích thước u phổi trung bình là $3,3 \pm 0,9$ cm; lớn hơn so với bệnh nhân có hạch N0 ($p < 0,05$). SUV_{max} trung bình của u phổi là $6,0 \pm 4,5$ và tăng theo kích thước u (tương quan thuận, $r=0,58$). $U \leq 2$ cm, $\text{SUV}_{\text{max}} = 4,1 \pm 2,1$. $U > 2-3$ cm, $\text{SUV}_{\text{max}} = 5,3 \pm 3,6$ và $U > 3-5$ cm, $\text{SUV}_{\text{max}} = 8,3 \pm 4,9$. SUV_{max} tăng theo giai đoạn bệnh và cao hơn ở những bệnh nhân có hạch dương tính trên PET/CT.

Kết luận: ^{18}F FDG PET/CT có vai trò quan trọng trong chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ. SUV_{max} là thông số định lượng liên quan đến kích thước u, tình trạng hạch và giai đoạn bệnh.

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ, ^{18}F FDG-PET/CT, SUV_{max}

Người liên hệ: Chu Văn Tuynh. Email: tuynhchuvan@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/08/2023. Ngày nhận phản biện: 07/08/2023. Ngày chấp nhận đăng: 20/08/2023