

ĐỘC TÍNH METHOTREXATE LIỀU CAO VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở TRẺ MẮC SARCOMA XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Hoài Anh¹, Trần Thị Ái¹, Bùi Ngọc Lan¹, Đào Thị Thanh An²

¹Trung tâm Ung thư, Bệnh viện Nhi Trung ương, Hà Nội, Việt Nam

²Bộ môn Nhi, Đại học Y - Dược thành phố Hồ Chí Minh, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả độc tính cấp tính của methotrexate liều cao (HD-MTX) và phân tích các yếu tố liên quan đến thải trừ methotrexate (MTX) chậm ở trẻ mắc sarcoma xương tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 42 bệnh nhi (6-16 tuổi) được chẩn đoán sarcoma xương và điều trị HD-MTX (12 g/m², tối đa 20 g) từ 01/2018 đến 12/2023.

Kết quả: Tuổi trung vị là 10 tuổi, tỷ lệ nam/nữ là 1,1/1. Có 427 đợt điều trị, trong đó 393 đợt có định lượng nồng độ MTX. Thời gian thải trừ MTX trung vị là 72 giờ (48 - 336 giờ); nồng độ MTX tại 24, 48 và 72 giờ lần lượt là 3,9; 0,3 và 0,1 µmol/L. Thải trừ đúng thời gian (≤ 72 giờ) ghi nhận ở 280/393 đợt truyền, chiếm 71,2%; thải trừ methotrexate chậm (> 72 giờ) ghi nhận ở 113/393 đợt truyền, chiếm 28,8%. Tăng nồng độ MTX trên ngưỡng kỳ vọng gặp ở 9,6% số đợt truyền; tăng creatinine gặp ở 1,1%. Tăng SGOT và SGPT ghi nhận lần lượt ở 65,8% và 79,0% số đợt truyền. Giảm bạch cầu hạt, giảm hemoglobin và giảm tiểu cầu lần lượt gặp ở 38,5%, 63,1% và 5,9% số đợt truyền. Tuổi có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với thải trừ MTX chậm (OR = 1,297; KTC 95%: 1,082 - 1,555; p = 0,005). Điều trị MTX sau phẫu thuật có xu hướng liên quan nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê (OR = 0,611; KTC 95%: 0,368 - 1,105; p = 0,057).

Kết luận: HD - MTX trong điều trị sarcoma xương ở trẻ em thường gây độc tính gan và huyết học. Độc tính huyết học chủ yếu ở mức độ nhẹ đến trung bình. Thải trừ MTX chậm gặp ở 28,8% số đợt truyền và có liên quan đến tuổi lớn hơn.

Từ khóa: Sarcoma xương, độc tính cấp tính, methotrexate liều cao, yếu tố liên quan.

ABSTRACT

HIGH-DOSE METHOTREXATE TOXICITIES AND ASSOCIATED FACTORS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH OSTEOSARCOMA AT THE VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Nguyen Hoai Anh¹, Tran Thi Ai¹, Bui Ngoc Lan¹, Dao Thi Thanh An²

Objective: To describe acute toxicities of high-dose methotrexate (HD-MTX) and analyze factors associated with delayed methotrexate clearance in pediatric patients with osteosarcoma at the Vietnam National Children's Hospital (VNCH).

Methods: A retrospective descriptive study was conducted on 42 children aged 6 - 16 years diagnosed with osteosarcoma and treated with HD-MTX (12 g/m², maximum 20 g) from January 2018 to December 2023.

Results: The median age was 10 years; the male-to-female ratio was 1.1:1. A total of 427 MTX treatment courses were administered, with MTX levels available in 393 courses. The median MTX clearance time was 72 hours (range: 48 - 336 hours); MTX concentrations at 24, 48, and 72 hours were 3.9, 0.3, and 0.1 µmol/L, respectively. Timely clearance (≤ 72 hours) occurred in 280/393 courses (71.2%), while delayed MTX clearance (> 72 hours) occurred in

Ngày nhận bài: 21/7/2025. Ngày chỉnh sửa: 20/5/2026. Chấp thuận đăng: 31/5/2026

Tác giả liên hệ: Trần Thị Ái. Email: tranai201093@gmail.com. ĐT: 0387837661

Độc tính methotrexate liều cao và các yếu tố liên quan...

113/393 courses (28.8%). MTX levels exceeded expected thresholds in 9.6% of courses; creatinine elevation occurred in 1.1%. Elevated SGOT and SGPT were observed in 65.8% and 79.0% of courses, respectively. Decreased neutrophil count, hemoglobin, and platelet count were observed in 38.5%, 63.1%, and 5.9% of courses, respectively. Age was significantly associated with delayed MTX clearance (OR = 1.297; 95% CI: 1.082-1.555; $p = 0.005$). Post-surgical MTX treatment showed a trend toward association but did not reach statistical significance (OR = 0.611; 95% CI: 0.368-1.105; $p = 0.057$).

Conclusion: HD-MTX in the treatment of pediatric osteosarcoma commonly causes hepatic and hematologic toxicities. Hematologic toxicities were mainly mild to moderate. Delayed MTX clearance occurred in 28.8% of treatment courses and was associated with older age.

Keywords: Osteosarcoma, acute toxicities, high-dose methotrexate, associated factors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcoma xương là một trong ba dạng hay gặp nhất trong ung thư xương nguyên phát, chiếm khoảng 3-5% tổng số các bệnh ung thư ở trẻ em [1]. Quản lý sarcoma xương là sự kết hợp đa mô thức giữa hóa trị tân bổ trợ, phẫu thuật và hóa trị bổ trợ. Phác đồ MAP, gồm methotrexate liều cao, doxorubicin và cisplatin, là phác đồ thường được sử dụng trong điều trị sarcoma xương nguy cơ chuẩn; trong đó, methotrexate liều cao là một thành phần quan trọng nhằm cải thiện kết quả điều trị [2,3].

Tuy nhiên, HD-MTX có thể gây ra nhiều độc tính cấp tính như độc gan, độc thận, viêm niêm mạc, và ức chế tủy xương [3,4]. Việc sử dụng MTX liều cao đòi hỏi theo dõi chặt chẽ nồng độ thuốc trong huyết tương, đánh giá chức năng gan thận trước và sau điều trị, cũng như sử dụng leucovorin để giải độc [4]. Các nghiên cứu cho thấy độc tính của HD-MTX chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như tuổi, chức năng thận nền, mức độ kiềm hóa, pH nước tiểu, thời gian thải thuốc và nồng độ MTX tồn lưu tại các mốc thời gian sau truyền. Việc đào thải MTX chậm làm tăng độc tính gặp phải của thuốc.

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Trần Tuyết Thanh Hải năm 2019 trên 11 bệnh nhân điều trị 81 đợt HD-MTX, cho thấy độc tính MTX thường nhẹ, thời gian thải ở mức độ kỳ vọng [5]. Nghiên cứu của Phan Đắc Phương, năm 2022 trên 35 bệnh nhân mắc sarcoma xương giai đoạn II cho thấy độc tính thường gặp nhất là tăng men gan, chiếm 85,7% [6]. Tuy nhiên, các dữ liệu này đánh giá chung cả đối tượng là người lớn và số đợt hóa chất methotrexate còn ít. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này

nhằm mô tả độc tính liên quan đến methotrexate liều cao ở trẻ mắc sarcoma xương; và phân tích các yếu tố liên quan đến thải trừ methotrexate chậm ở trẻ mắc sarcoma xương điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

II. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu gồm 42 bệnh nhân (20 nữ, 22 nam) dưới 16 tuổi, có giải phẫu bệnh là sarcoma xương nguyên phát độ ác tính cao theo phân loại WHO, được điều trị HD-MTX trong phác đồ MAP tại Trung tâm Ung thư, Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2023 [2,7].

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu, thu thập số liệu từ hồ sơ bệnh án và kết quả xét nghiệm của các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn.

2.3. Cơ mẫu nghiên cứu

Chọn mẫu thuận tiện, thu được 42 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu, với tổng cộng 427 đợt truyền methotrexate liều cao.

2.4. Đơn vị phân tích

Các đặc điểm chung và mức độ hoàn thành điều trị được mô tả theo số bệnh nhân ($n = 42$). Các chỉ số nồng độ MTX, thời gian thải trừ MTX và độc tính sau truyền được mô tả theo số đợt truyền MTX có dữ liệu tương ứng; trong đó, phân tích thải trừ MTX sử dụng 393 đợt có định lượng nồng độ thuốc. Do một bệnh nhân có thể có nhiều đợt truyền, các kết quả theo đợt truyền được diễn giải trong bối cảnh dữ liệu lặp lại theo từng bệnh nhân.

Độc tính methotrexate liều cao và các yếu tố liên quan...

2.5. Các bước tiến hành

Đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị:

Tuổi, giới

Khám lâm sàng

Mô bệnh học, xét nghiệm máu, xét nghiệm nước tiểu và chức năng thận được ghi nhận trước mỗi đợt điều trị. Bệnh nhân được truyền dịch kiềm hóa 6 giờ trước truyền MTX; chỉ bắt đầu truyền khi pH niệu $\geq 7,0$. MTX được dùng với liều 12 g/m², tối đa 20 g. Sau truyền MTX, bệnh nhân tiếp tục được truyền dịch kiềm hóa ít nhất 48 giờ và giải độc bằng leucovorin 15 mg/m²/lần mỗi 6 giờ; liều leucovorin được điều chỉnh theo nồng độ MTX tại các mốc 24, 48 và 72 giờ, bắt đầu từ giờ thứ 24 sau khi bắt đầu truyền MTX và ngừng khi nồng độ MTX $< 0,1 \mu\text{M}$.

Dữ liệu được thu thập gồm: tuổi, giới, thời điểm điều trị so với phẫu thuật, liều MTX, pH niệu trước truyền, tình trạng truyền dịch kiềm hóa, thuốc dùng kèm có khả năng ảnh hưởng đến thải trừ MTX khi có ghi nhận trong hồ sơ, nồng độ MTX tại 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ, xét nghiệm huyết học, SGOT, SGPT, creatinine và eGFR trước mỗi đợt điều trị và sau điều trị HD-MTX 1 tuần.

2.6. Đánh giá độc tính

eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate - mức lọc cầu thận ước tính) được tính bằng công thức Schwartz. Độc tính được phân độ theo CTCAE 5.0. Tăng nồng độ methotrexate vượt ngưỡng kỳ vọng được xác định khi nồng độ MTX 24 giờ $> 10,0 \mu\text{M}$, 48 giờ $\geq 1,0 \mu\text{M}$ hoặc 72 giờ $\geq 0,1 \mu\text{M}$, theo phác đồ AOST0331 [7]. Thải trừ methotrexate chậm được định nghĩa là thời gian nồng độ MTX giảm xuống dưới $0,1 \mu\text{M}$ > 72 giờ sau bắt đầu truyền; các đợt có thời gian thải trừ ≤ 72 giờ được phân loại là thải trừ đúng thời gian.

2.7. Phương pháp xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Các biến định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ phần trăm; biến định lượng phân bố chuẩn được mô tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn; biến định lượng không phân bố chuẩn được mô tả bằng trung vị,

khoảng tứ phân vị, giá trị nhỏ nhất và lớn nhất. Hồi quy logistic đa biến được sử dụng để phân tích các yếu tố liên quan đến thải trừ methotrexate chậm, với đơn vị phân tích là đợt truyền MTX. Ba mươi bốn đợt không định lượng được nồng độ MTX được loại khỏi các phân tích liên quan đến nồng độ thuốc và thời gian thải trừ, nhưng vẫn được tính trong tổng số đợt điều trị của nghiên cứu. Các tỷ lệ phần trăm được trình bày thống nhất với 1 chữ số thập phân sau dấu phẩy; sai khác nhỏ giữa tổng các tỷ lệ thành phần và tỷ lệ tổng có thể xuất hiện do làm tròn.

III. KẾT QUẢ

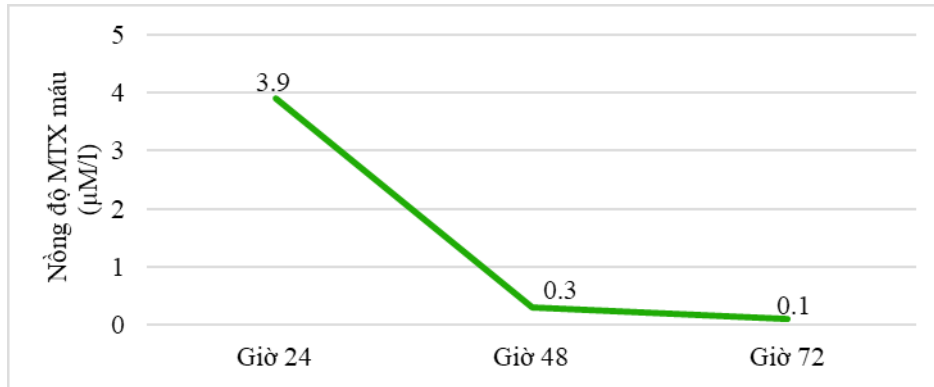
42 trẻ chẩn đoán sarcoma xương tại Bệnh viện Nhi Trung ương đáp ứng đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu. Tuổi trung vị tại thời điểm chẩn đoán là 10 tuổi (8-12 tuổi), tỷ lệ nam/nữ là 1,1/1.

Tổng số đợt điều trị methotrexate là 427 đợt. Trong số 42 bệnh nhân nghiên cứu, 28 bệnh nhân hoàn thành đủ 12 đợt methotrexate, chiếm 66,7%; 14 bệnh nhân không hoàn thành đủ số đợt methotrexate, chiếm 33,3%. Trong nhóm không hoàn thành điều trị, nguyên nhân thường gặp nhất là bệnh tiến triển, ghi nhận ở 7 bệnh nhân, chiếm 50,0% nhóm không hoàn thành và 16,7% tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Đáng chú ý, 6 bệnh nhân từ chối tiếp tục điều trị do gặp độc tính liên quan đến methotrexate, chiếm 42,9% nhóm không hoàn thành và 14,3% tổng số bệnh nhân. Một bệnh nhân không hoàn thành điều trị do tử vong, chiếm 7,1% nhóm không hoàn thành và 2,4% tổng số bệnh nhân nghiên cứu.

Có 34/427 đợt truyền, chiếm 8,0%, không định lượng được nồng độ MTX do thiếu hóa chất xét nghiệm; các đợt này không được đưa vào phân tích thời gian thải trừ và nồng độ MTX. Trong 393 đợt có định lượng nồng độ MTX, trung vị thời gian thải trừ MTX là 72 giờ, ngắn nhất 48 giờ và dài nhất 336 giờ.

Trung vị nồng độ methotrexate tại thời điểm 24, 48 và 72 giờ lần lượt là 3,9; 0,3 và 0,1 $\mu\text{mol/L}$, giảm theo mức độ kỳ vọng (Biểu đồ 1).

Độc tính methotrexate liều cao và các yếu tố liên quan...



Biểu đồ 1: Trung vị nồng độ MTX máu theo thời gian

Trong tổng số 393 đợt truyền methotrexate được định lượng nồng độ MTX, 280 đợt có thời gian thải trừ ≤ 72 giờ, chiếm 71,2%; 113 đợt còn lại có thời gian thải trừ > 72 giờ, chiếm 28,8%, được phân loại là thải trừ chậm (Bảng 1).

Bảng 1: Thời gian thải methotrexate

Thời gian thải MTX	Số đợt (n=393)	Tỷ lệ (%)
≤ 72 giờ	280	71,2
> 72 giờ	113	28,8

Tăng nồng độ methotrexate trên ngưỡng kỳ vọng được ghi nhận ở 38/393 đợt truyền, chiếm 9,6%; trong đó, chủ yếu là độ 1, chiếm 7,1%. Độc tính độ 4 liên quan đến methotrexate được ghi nhận ở 2/393 đợt truyền, chiếm 0,5%; trong đó, có 1 trường hợp tử vong do suy thận và sốt giảm bạch cầu hạt nặng. Biến cố tử vong xảy ra vào ngày thứ 11 sau truyền methotrexate. Tăng creatinine được ghi nhận ở 1,1% số đợt truyền. Tăng men gan SGOT và SGPT được ghi nhận lần lượt ở 65,8% và 79% số đợt truyền.

Giảm bạch cầu hạt, giảm hemoglobin và giảm tiểu cầu được ghi nhận lần lượt ở 38,5%, 63,1% và 5,9% số đợt truyền; phần lớn ở độ 1 và độ 2 (Bảng 2).

Bảng 2: Đặc điểm độc tính methotrexate (n = 393 đợt MTX)

Độc tính	Độ 1, n (%)	Độ 2, n (%)	Độ 3, n (%)	Độ 4, n (%)	Tổng, n (%)
Tăng nồng độ MTX	28 (7,1)	0 (0,0)	8 (2,0)	2 (0,5)	38 (9,6)
Tăng creatinine	0 (0,0)	2 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,3)	4 (1,1)
Tăng SGOT	122 (31,0)	70 (17,8)	46 (11,7)	21 (5,3)	259 (65,8)
Tăng SGPT	89 (22,6)	72 (18,3)	94 (23,9)	56 (14,2)	311 (79,0)
Giảm bạch cầu hạt	54 (13,7)	60 (15,3)	36 (9,2)	1 (0,3)	151 (38,5)
Giảm hemoglobin	174 (44,3)	67 (17,0)	7 (1,8)	0 (0,0)	248 (63,1)
Giảm tiểu cầu	9 (2,3)	10 (2,5)	3 (0,8)	1 (0,3)	23 (5,9)
Tổng	476 (46,0)	281 (27,2)	195 (18,9)	82 (7,9)	1034 (100,0)

Tuổi có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ thải trừ methotrexate chậm. Cụ thể, mỗi 1 tuổi tăng thêm làm tăng nguy cơ thải trừ methotrexate chậm 1,297 lần, với KTC 95%: 1,082 - 1,555; $p = 0,005$. Điều trị methotrexate sau phẫu thuật cắt u có xu hướng liên quan đến thải trừ methotrexate chậm, tuy nhiên mối liên quan này chưa đạt ý nghĩa thống kê, với $p = 0,057$. Giới tính, nồng độ creatinine và mức lọc cầu

Độc tính methotrexate liều cao và các yếu tố liên quan...

thận ước tính tại thời điểm chẩn đoán không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ thải trừ methotrexate chậm (Bảng 3). Tỷ lệ thải trừ methotrexate chậm ở nhóm trẻ trên 9 tuổi là 34,8%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm trẻ dưới 9 tuổi là 18,5%; $p < 0,001$ (Bảng 4).

Bảng 3: Kết quả hồi quy logistic đa biến phân tích các yếu tố liên quan đến thời gian thải chậm methotrexate

Yếu tố liên quan	OR	KTC 95%	p
Giới	0,705	0,416 - 1,197	0,196
Tuổi	1,297	1,082 - 1,555	0,005
Nồng độ creatinine	0,165	0,001 - 36,435	0,513
eGFR	0,993	0,980 - 1,006	0,270
Điều trị MTX sau phẫu thuật	0,611	0,368 - 1,105	0,057

Bảng 4: Mối liên quan giữa tuổi và thời gian thải methotrexate

Nhóm tuổi	Số đợt thải trừ đúng thời gian, n (%)	Số đợt thải trừ methotrexate chậm, n (%)	Tổng (Số đợt)	p
≤ 9 tuổi	119 (81,5%)	27 (18,5%)	146 (100%)	< 0,001
> 9 tuổi	161 (65,2%)	86 (34,8%)	247 (100%)	
Tổng cộng	280 (71,2%)	113 (28,8%)	393 (100%)	

IV. BÀN LUẬN

Tuổi thường gặp ở trẻ mắc sarcoma xương là 10 - 20 tuổi, nam thường gặp hơn nữ [8]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ nam giới là 52,0%. Tuổi trung vị tại thời điểm chẩn đoán là 10 tuổi, nhỏ nhất 6 tuổi và lớn nhất 16 tuổi. Đặc điểm này tương đối phù hợp với dịch tễ học của sarcoma xương ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Trong nghiên cứu này, trung vị thời gian thải trừ methotrexate là 72 giờ. Thải trừ methotrexate chậm, được định nghĩa là thời gian thải trừ > 72 giờ, được ghi nhận ở 28,8% số đợt truyền có định lượng nồng độ MTX. Tỷ lệ này tương đồng với các báo cáo trước đây, trong đó thời gian thải trừ MTX kéo dài quá 72 giờ được ghi nhận ở khoảng 20–30% trường hợp, đặc biệt ở bệnh nhân có suy thận nên hoặc giảm độ thanh thải creatinine [4]. Cần lưu ý rằng kết quả này được tính theo số đợt truyền MTX có định lượng nồng độ thuốc, không tính theo số bệnh nhân.

Tăng nồng độ methotrexate trên ngưỡng kỳ vọng được ghi nhận ở 38/393 đợt truyền, chiếm 9,6%; trong đó, đa số là độ 1, chiếm 7,1%. Có 2/393 đợt truyền, chiếm 0,5%, ghi nhận độc tính độ 4 liên quan đến methotrexate; trong đó, 1 trường hợp tử

vong do suy thận và sốt giảm bạch cầu hạt nặng, xảy ra vào ngày thứ 11 sau truyền methotrexate. Biến cố này cho thấy mặc dù tỷ lệ độc tính nặng không cao, HD-MTX vẫn có thể gây biến chứng nghiêm trọng, đặc biệt trong bối cảnh thải trừ thuốc chậm hoặc tổn thương thận.

Tăng creatinine được ghi nhận ở 1,1% số đợt truyền. Tỷ lệ này thấp, có thể liên quan đến việc dự phòng bằng truyền dịch, kiểm hóa nước tiểu và theo dõi sát nồng độ MTX trong quá trình điều trị. Nghiên cứu của Trần Tuyết Thanh Hải báo cáo tỷ lệ tăng creatinine trong quá trình điều trị HD-MTX là 1,2%, chủ yếu độ 1 [5]. Tỷ lệ độc tính tăng creatinine trong nghiên cứu của Widemann và Adamson là 1,8% [3]. Tỷ lệ tăng men gan cao (SGOT 65,8%, SGPT 79%) phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đó [6]. Đây là độc tính phổ biến nhất của HD-MTX trong nghiên cứu của chúng tôi, độc tính này có thể dẫn đến tình trạng như giảm liều, ngừng thuốc hoặc trì hoãn các chu kỳ hóa chất theo lịch trình. Yếu tố nguy cơ của tăng men gan là giới nữ, liều MTX (> 10,2g/m²), nồng độ Canxi cao (> 9,3mg/dl) [9]. Tất cả bệnh nhân chẩn đoán sarcoma xương trong nghiên cứu đều được điều trị methotrexate với liều 12g/m², có thể đây là nguyên nhân gặp tỷ lệ cao bệnh nhân tăng men gan.

Độc tính methotrexate liều cao và các yếu tố liên quan...

Tuy nhiên, tăng men gan thường thoáng qua và hiếm khi gây bệnh gan mạn tính [10].

Độc tính huyết học như giảm bạch cầu hạt, giảm hemoglobin và giảm tiểu cầu được ghi nhận lần lượt ở 38,5%, 63,1% và 5,9% số đợt truyền. Trong đó, giảm bạch cầu hạt và giảm hemoglobin chủ yếu ở mức độ nhẹ đến trung bình. Độc tính huyết học có thể liên quan đến tác dụng ức chế tủy của hóa chất, thải trừ MTX chậm hoặc ảnh hưởng phối hợp của các thuốc khác trong phác đồ điều trị. Do đó, việc theo dõi công thức máu sau mỗi đợt truyền, kiểm soát chức năng thận, điều chỉnh liều leucovorin và rà soát thuốc dùng kèm có vai trò quan trọng nhằm đảm bảo sử dụng MTX an toàn và hiệu quả [11].

Tuổi là yếu tố có ý nghĩa thống kê liên quan đến nguy cơ thải trừ methotrexate chậm, với OR = 1,297; KTC 95%: 1,082 - 1,555; p = 0,005. Cụ thể, mỗi 1 tuổi tăng thêm có liên quan đến tăng nguy cơ thải trừ MTX chậm. Khi phân nhóm tuổi, tỷ lệ thải trừ MTX chậm ở nhóm trẻ trên 9 tuổi là 34,8%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm trẻ từ 9 tuổi trở xuống là 18,5%; p < 0,001. Nghiên cứu về tính an toàn và hiệu quả của HD-MTX ở bệnh nhân sarcoma xương cho thấy bệnh nhân dưới 18 tuổi có thời gian thải MTX nhanh hơn nhóm trên 18 tuổi, lần lượt là 79 giờ so với 120 giờ; p < 0,001 [12]. Điều này do chức năng thận có thể giảm theo tuổi, ngay cả trong nhóm tuổi nhi khoa. Mặc dù yếu tố “sau phẫu thuật” chưa đạt ngưỡng ý nghĩa thống kê (p = 0,057), kết quả gợi ý rằng giai đoạn hậu phẫu có thể làm tăng nguy cơ thải chậm MTX. Các yếu tố như giới tính, chức năng thận tại thời điểm chẩn đoán không có mối liên quan đáng kể.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng gặp một vài hạn chế do đây là nghiên cứu hồi cứu, đơn trung tâm, với cỡ mẫu bệnh nhân còn hạn chế. Các phân tích về độc tính và thải trừ MTX được thực hiện theo đợt truyền, trong khi mỗi bệnh nhân có thể có nhiều đợt truyền, do đó dữ liệu có tính lặp lại theo từng bệnh nhân và chưa được hiệu chỉnh đầy đủ trong mô hình phân tích. Ngoài ra, 34 đợt truyền không có định lượng nồng độ MTX nên không được đưa vào phân tích thải trừ thuốc. Một số yếu tố có thể ảnh hưởng đến thải trừ MTX như pH niệu, lượng dịch truyền, thuốc dùng kèm và chức năng thận trước từng đợt truyền chưa được phân tích đầy đủ do giới hạn của dữ liệu hồi cứu.

V. KẾT LUẬN

Methotrexate liều cao trong điều trị sarcoma xương ở trẻ em thường ghi nhận các độc tính như tăng men gan, giảm hemoglobin và giảm bạch cầu hạt. Trong 393 đợt truyền có đủ dữ liệu đánh giá, tăng SGPT, tăng SGOT, giảm hemoglobin và giảm bạch cầu hạt được ghi nhận lần lượt ở 79,0%, 65,8%, 63,1% và 38,5% số đợt truyền. Thải trừ MTX chậm được ghi nhận ở 113/393 đợt truyền, chiếm 28,8%. Tuổi lớn hơn có liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ thải trừ MTX chậm, đặc biệt nhóm trẻ trên 9 tuổi có tỷ lệ thải trừ chậm cao hơn nhóm từ 9 tuổi trở xuống. Điều trị MTX sau phẫu thuật cắt u có xu hướng liên quan đến thải trừ MTX chậm nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê. Cần theo dõi nồng độ MTX, chức năng gan, chức năng thận và huyết học trong quá trình điều trị nhằm phát hiện sớm độc tính và tối ưu hóa an toàn điều trị.

Tuyên bố về xung đột lợi ích

Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích đối với các nghiên cứu, tác giả, và xuất bản bài báo.

Tuyên bố về y đức

Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng y đức của bệnh viện Nhi Trung ương, quyết định số 1545/BVNTW-HĐĐĐ ngày 23 tháng 07 năm 2024.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1520-36.
2. Mir O, Ropert S, Goldwasser F. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose methotrexate in osteosarcoma. *The Lancet Oncology*. 2008;9(12):1198.
3. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB, Ferrari S, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer*. 2004;100(10):2222-32.
4. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-82.
5. Trần TTH. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tác dụng phụ của methotrexate liều cao trong điều trị sarcoma xương tại Bệnh viện K [Luận văn thạc sĩ]. Đại học Y Hà Nội; 2019.

Độc tính methotrexate liều cao và các yếu tố liên quan...

6. Phan ĐP. Kết quả điều trị sarcoma xương giai đoạn II bằng hóa chất phác đồ MAP hỗ trợ trước phẫu thuật tại Bệnh viện K. Tạp chí Y học Việt Nam. 2022; 519:4-8.
7. Children's Oncology Group. Appendix for AOST0331: A randomized trial of the European and American Osteosarcoma Study Group to optimize treatment strategies for resectable osteosarcoma based on histological response to pre-operative chemotherapy (IND#12697). Children's Oncology Group; 2011 Sep. Report No.: Amendment #6.
8. Taran SJ, Taran R, Malipatil NB. Pediatric Osteosarcoma: An Updated Review. Indian J Med Paediatr Oncol. 2017;38(1):33-43.
9. Abe K, Maeda-Minami A, Ishizu T, Iwata S, Kobayashi E, Shimoi T, et al. Risk Factors for Hepatic Toxicity of High-dose Methotrexate in Patients With Osteosarcoma. Anticancer Research. 2022;42(2):1043-50.
10. Hegyi M, Gulácsi A, Cságoly E, Csordás K, Eipel OT, Erdélyi DJ, et al. Clinical relations of methotrexate pharmacokinetics in the treatment for pediatric osteosarcoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2012;138(10):1697-702.
11. Awad H, Riad KF, Ali UF. Management of Methotrexate Toxicity. Journal of Advanced Biomedical and Pharmaceutical Sciences [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Jul 20]; Available from: https://journals.ekb.eg/article_132228.html
12. Wippel B, Gundle KR, Dang T, Paxton J, Bubalo J, Stork L, et al. Safety and efficacy of high-dose methotrexate for osteosarcoma in adolescents compared with young adults. Cancer Med. 2018;8(1):111-6.