



Original Article

## Current Practice of High-Dose Methotrexate Use in Osteosarcoma Patients at Vinmec Times City Hospital

Nguyen Thi Hoai Ly<sup>1</sup>, Nguyen Van Thang<sup>1,2</sup>, Phan Quynh Lan<sup>1,2</sup>, Nguyen Le Trang<sup>1,2</sup>,  
Nguyen Vu Hai Ngoc<sup>3</sup>, Tran Thi Thu Trang<sup>3</sup>, Nguyen Tu Son<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup>*Vinmec Times City International Hospital, 458 Minh Khai, Vinh Tuy, Hanoi, Vietnam*

<sup>2</sup>*College of Health Sciences, VinUniversity, Vinhomes Ocean Park, Gia Lam, Hanoi, Vietnam*

<sup>3</sup>*Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Cua Nam, Hanoi, Vietnam*

Received 21<sup>st</sup> April 2026

Revised 14<sup>th</sup> May 2026; Accepted 25<sup>th</sup> May 2026

**Abstract:** Objective: To describe current high-dose methotrexate use in osteosarcoma patients at Vinmec Times City Hospital from January 2023 to September 2025, as a basis for developing a standardized protocol with clinical pharmacist involvement. Methods: A retrospective cohort study was conducted using medical records of osteosarcoma patients receiving methotrexate at doses  $\geq 500$  mg/m<sup>2</sup>. The HD-MTX process was described at predefined points: pre-infusion, infusion start, and 4, 24, 48, 72, and x hours after infusion. Results: A total of 342 cycles from 45 patients were analyzed. Complete pre-infusion laboratory assessment was performed in 73.1% of cycles. All cycles received hydration and urinary alkalinization, and achieved urine pH  $\geq 7$ . However, 11.4% had alkalinization duration < 4 hours, 46.8% had T<sub>pre</sub> NaHCO<sub>3</sub> < 40 mEq/L, and only 33.6% achieved infusion rate  $\geq 125$  mL/m<sup>2</sup>/h. MTX target concentrations were achieved in 75.1%, 97.0%, and 53.0% at T<sub>24</sub>, T<sub>48</sub>, and T<sub>72</sub>, respectively; median T<sub>x</sub> was 69 hours. Adverse events occurred in 303/342 cycles (88.6%), mainly vomiting (27.8%), nausea (23.7%), elevated AST (73.9%) and ALT (66.2%). Conclusion: HD-MTX use remained suboptimal regarding alkalinization duration, NaHCO<sub>3</sub> dosing, infusion rate, and management of supratherapeutic MTX levels. A standardized protocol and proactive monitoring model with clinical pharmacist participation are needed.

**Keywords:** High-dose methotrexate, osteosarcoma, therapeutic drug monitoring, adverse events, clinical pharmacist.

\* Corresponding author.

E-mail address: [sonnt@hup.edu.vn](mailto:sonnt@hup.edu.vn)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4998>

# Thực trạng sử dụng methotrexat liều cao trên bệnh nhân ung thư xương tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

Nguyễn Thị Hoài Ly<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Thắng<sup>1,2</sup>, Phan Quỳnh Lan<sup>1,2</sup>, Nguyễn Lê Trang<sup>1,2</sup>, Nguyễn Vũ Hải Ngọc<sup>3</sup>, Trần Thị Thu Trang<sup>3</sup>, Nguyễn Tử Sơn<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City, 458 Minh Khai, Vinh Tuy, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Viện Khoa học sức khỏe, Đại học VinUni, Khu đô thị Vinhomes Ocean Park, Gia Lâm, Hà Nội, Việt Nam

<sup>3</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Cửa Nam, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 21 tháng 4 năm 2026

Chỉnh sửa ngày 14 tháng 5 năm 2026; Chấp nhận đăng ngày 25 tháng 5 năm 2026

**Tóm tắt:** Mục tiêu: mô tả thực trạng sử dụng methotrexate (MTX) liều cao trên bệnh nhân sarcoma xương tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City 01/2023-09/2025, làm cơ sở xây dựng hướng dẫn có sự tham gia của dược sĩ lâm sàng. Đối tượng và phương pháp: nghiên cứu thuần tập hồi cứu trên bệnh nhân sarcoma xương dùng methotrexat liều  $\geq 500$  mg/m<sup>2</sup>. Quy trình sử dụng mô tả trước, bắt đầu truyền và sau 4, 24, 48, 72, x giờ. Kết quả: nghiên cứu thu thập 342 đợt của 45 bệnh nhân. Tỷ lệ đánh giá đầy đủ cận lâm sàng là 73,1%. Toàn bộ được bù dịch, kiểm hóa và đạt pH niệu  $\geq 7$ . Nhưng 11,4% đợt kiểm hóa <4 giờ, 46,8% có nồng độ NaHCO<sub>3</sub> T<sub>pre</sub> <40 mEq/L và 33,6% đạt tốc độ truyền MTX  $\geq 125$  mL/m<sup>2</sup>/giờ. Nồng độ MTX đạt đích tại T<sub>24</sub>, T<sub>48</sub>, T<sub>72</sub> là 75,1%, 97,0%, 53,0%; thời gian đạt đích trung vị là 69 giờ. Có 303/342 đợt (88,6%) có ít nhất một biến cố bất lợi, nôn (27,8%), buồn nôn (23,7%), tăng AST (73,9%) và ALT (66,2%). Kết luận: sử dụng high-dose methotrexate (HD-MTX) tại bệnh viện chưa tối ưu về thời gian kiểm hóa, liều NaHCO<sub>3</sub>, tốc độ truyền và xử trí vượt ngưỡng. Cần xây dựng hướng dẫn chuẩn có giám sát chủ động của dược sĩ lâm sàng.

**Từ khóa:** Methotrexat liều cao, sarcoma xương, giám sát nồng độ thuốc, biến cố bất lợi, dược sĩ lâm sàng.

## 1. Đặt vấn đề

Sarcoma xương (osteosarcoma) là u xương ác tính nguyên phát thường gặp nhất, chủ yếu ảnh hưởng đến thanh thiếu niên trong giai đoạn tăng trưởng nhanh. Bệnh có đặc điểm xâm lấn tại chỗ mạnh, tiến triển nhanh, di căn xa sớm với phổi là vị trí thường gặp nhất [1]. Methotrexat liều cao (high-dose methotrexate, HD-MTX; thường quy ước từ  $\geq 500$  mg/m<sup>2</sup>) là một thuốc giữ vai trò quan trọng trong điều trị sarcoma xương, đặc biệt là trong phác đồ MAP (methotrexat liều cao - doxorubicin - cisplatin) - một trong những

phác đồ hóa trị bước một với bằng chứng từ nghiên cứu EURAMOS-1, giúp cải thiện tỷ lệ sống thêm 5 năm từ khoảng 20% lên 60-70% [2, 3]. Tuy nhiên, HD-MTX được thải trừ chủ yếu qua thận (>90%) và có dược động học biến thiên đáng kể giữa các cá thể, nguy cơ tích lũy và độc tính có thể xảy ra, đặc biệt trong trường hợp chậm thải trừ. Độc tính của HD-MTX phụ thuộc chặt chẽ vào nồng độ và thời gian phơi nhiễm, có thể ảnh hưởng đến thận, gan, hệ huyết học và niêm mạc, với tỷ lệ tổn thương thận cấp được ghi nhận khoảng 2-12% [4, 5]. Để giảm thiểu các biến cố bất lợi, các trung tâm ung bướu

\* Nguyễn Tử Sơn

Địa chỉ email: sonnt@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4998>

lớn thường ban hành hướng dẫn quản lý HD-MTX, quy trình bao gồm bù dịch và kiểm hóa nước tiểu trước truyền tối thiểu 4-6 giờ với mục tiêu pH  $\geq 7,0$ ; bắt đầu leucovorin đúng thời điểm và giám sát nồng độ MTX trong máu (TDM) tại các thời điểm cố định để phát hiện sớm chậm thải trừ [4, 5].

Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City bắt đầu tiếp nhận điều trị sarcoma xương từ cuối năm 2022 nhưng hiện vẫn chưa có hướng dẫn sử dụng HD-MTX chuẩn hóa riêng. Thực hành lâm sàng chủ yếu dựa trên kinh nghiệm của bác sĩ và tham khảo các phác đồ quốc tế, tiềm ẩn sự thiếu đồng nhất trong quá trình dùng thuốc. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mô tả toàn diện thực trạng sử dụng HD-MTX trong giai đoạn 01/2023-09/2025, qua đó cung cấp bằng chứng để xây dựng hướng dẫn chuẩn hóa tại bệnh viện.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân điều trị nội trú tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City, được chẩn đoán sarcoma xương và chỉ định MTX liều cao ( $\geq 500 \text{ mg/m}^2 \text{ da}$ ), có thời điểm nhập viện từ 01/01/2023 đến 30/09/2025. Nghiên cứu loại trừ bệnh nhân mắc từ hai loại ung thư trở lên.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1. Thiết kế và quy trình nghiên cứu

Nghiên cứu thuần tập hồi cứu sử dụng dữ liệu lưu trữ trong hồ sơ bệnh án và phần mềm kê đơn của bệnh viện. Dữ liệu được ghi nhận vào phiếu thu thập thông tin được thiết kế sẵn, gồm các nhóm chỉ tiêu sau: i) Đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng; ii) Đặc điểm truyền MTX liều cao: đánh giá trước truyền, liều, tốc độ truyền, thời gian truyền; iii) Đặc điểm bù dịch và kiểm hóa nước tiểu: thời gian kiểm hóa, liều  $\text{NaHCO}_3$ , tốc độ dịch kiểm hóa trước, trong và sau truyền; iv) Đặc điểm giải cứu bằng leucovorin; v) Đặc điểm giám sát nồng độ MTX trong máu (TDM);

và vi) Đặc điểm biến cố bất lợi: lâm sàng (viêm niêm mạc miệng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, sốt, ăn uống kém, mệt mỏi) ghi nhận từ phiếu điều trị của bác sĩ và phiếu chăm sóc của điều dưỡng; cận lâm sàng ghi nhận từ kết quả xét nghiệm thực hiện trong vòng 7 ngày sau truyền.

#### 2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp lấy mẫu

Nghiên cứu không tính cỡ mẫu, lấy toàn bộ bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

#### 2.2.3. Quy ước nghiên cứu

Thời điểm trong quy trình sử dụng MTX.

Quy ước các thời điểm trong quy trình sử dụng MTX:  $T_{pre}$ : trước truyền MTX;  $T_0$ : bắt đầu truyền MTX;  $T_4$ : kết thúc truyền MTX; định lượng nồng độ MTX thường được thực hiện vào các thời điểm  $T_{24}$ : 24 giờ sau  $T_0$ ;  $T_{48}$ : 48 giờ sau  $T_0$ ;  $T_{72}$ : 72 giờ sau  $T_0$  cho đến  $T_x$ : thời điểm nồng độ MTX đạt đích  $< 0,1 \mu\text{M}$ .

#### Đánh giá cận lâm sàng trước truyền ( $T_{pre}$ ):

Bệnh nhân được đánh giá cận lâm sàng trước truyền đầy đủ khi được chỉ định thực hiện các xét nghiệm công thức máu, creatinin, ALT và bilirubin toàn phần. Bệnh nhân đạt điều kiện truyền theo ngưỡng tham khảo EURAMOS-1 [6].

Ngưỡng nồng độ MTX và xử trí vượt ngưỡng [6] tại Bảng 1.

Phân loại biến cố bất lợi (ADE): theo CTCAE 5.0. [7] Thời gian xuất hiện tính từ  $T_0$  (ngày).

### 2.3. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS Statistic 22 và Microsoft Excel. Biện liên tục phân phối chuẩn được biểu diễn dưới dạng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn ( $\text{TB} \pm \text{SD}$ ) với phân phối chuẩn; trung vị (khoảng tứ phân vị, IQR) với phân phối không chuẩn. Biện định tính được biểu diễn dưới dạng số lượng (tỷ lệ, %).

### 2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học Vinmec-VinUni (QĐ số 243/2025/CN/HĐĐĐ VMEC). Dữ liệu được ẩn danh hóa và chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

Bảng 1. Ngưỡng nồng độ MTX và các xử trí nếu nồng độ vượt ngưỡng

Độc tính (thải trừ)	Nồng độ 24 giờ	Nồng độ 48 giờ	Nồng độ 72 giờ	Hướng xử trí tốc độ dịch và liều leucovorin
Mục tiêu	$\leq 10 \mu\text{M}$	$< 1 \mu\text{M}$	$< 0.1 \mu\text{M}$	Duy trì dịch 125 mL/m <sup>2</sup> /giờ 15 mg/m <sup>2</sup> q6h PO/IV
Độ 0 (Chậm thải)			$\geq 0,1 \mu\text{M}$ và $< 0,5 \mu\text{M}$	Duy trì dịch 125 mL/m <sup>2</sup> /giờ 15 mg/m <sup>2</sup> q6h PO/IV
Độ I	$> 10 \mu\text{M}$ và $< 50 \mu\text{M}$	$\geq 1 \mu\text{M}$ và $< 5 \mu\text{M}$	0,5-5 $\mu\text{M}$	Tăng dịch 200 mL/m <sup>2</sup> /giờ 15 mg/m <sup>2</sup> q6h PO/IV
	VÀ/HOẶC Tăng 25-50% creatinin/Viêm niêm mạc miệng Độ I-II			
Độ II	$> 10 \mu\text{M}$ và $< 50 \mu\text{M}$	$\geq 1 \mu\text{M}$ và $< 5 \mu\text{M}$	0,5-5 $\mu\text{M}$	Tăng dịch 200 mL/m <sup>2</sup> /giờ 15 mg/m <sup>2</sup> q3h PO/IV
	VÀ/HOẶC Tăng 50-100% creatinin/Đợt MTX trước đó: viêm niêm mạc miệng, ức chế tủy xương độ III-IV			
Độ III	$\geq 50 \mu\text{M}$ và $< 500 \mu\text{M}$	$\geq 5 \mu\text{M}$ và $< 100 \mu\text{M}$	$\geq 5-50 \mu\text{M}$	Tăng dịch 200 mL/m <sup>2</sup> /giờ 150 mg/m <sup>2</sup> q3h IV
	HOẶC Tăng trên 100% creatinin			
Độ IV	$\geq 500 \mu\text{M}$	$\geq 100 \mu\text{M}$	$\geq 50 \mu\text{M}$	Tăng dịch 200 mL/m <sup>2</sup> /giờ 1500 mg/m <sup>2</sup> q6h IV

### 3. Kết quả

#### 3.1. Đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng

Nghiên cứu thu thập được 342 đợt truyền MTX liều cao của 45 bệnh nhân sarcoma xương. Đặc điểm lâm sàng trình bày tại Bảng 2. Tuổi trung vị là 15. Nam chiếm 55,6%. Giai đoạn IIB là 77,8%; 10 bệnh nhân giai đoạn III đều có di căn phổi. Trung vị số đợt/bệnh nhân là 8.

#### 3.2. Đặc điểm truyền methotrexat liều cao

Nghiên cứu ghi nhận 250/342 đợt (73,1%) được đánh giá đầy đủ các xét nghiệm theo quy ước và cả 250 đợt này đều đạt điều kiện truyền theo tiêu chí EURAMOS-1. Có 32 đợt bệnh nhân không được thực hiện bất kỳ xét nghiệm cận lâm sàng nào trước truyền và 60 đợt truyền (17,5%) được chỉ định thiếu ít nhất 1 xét nghiệm, trong đó, chủ yếu thiếu xét nghiệm bilirubin (56/60 đợt) và creatinin (19/60 đợt).

Đặc điểm quy trình sử dụng HD-MTX trong nghiên cứu, bao gồm đặc điểm truyền MTX liều cao; đặc điểm đánh giá điều kiện cận lâm sàng

trước truyền; đặc điểm bù dịch và kiềm hoá nước tiểu cùng đặc điểm sử dụng leucovorin, được trình bày tại Bảng 3.

Liều MTX trung vị 17,4g, tương đương 11,9 g/m<sup>2</sup>. Tốc độ truyền MTX chỉ 33,6% đợt  $\geq 125$  mL/m<sup>2</sup>/giờ. Tỷ lệ thời gian truyền MTX trong 4 giờ đạt 51,2%; 30,4% đợt  $> 4$  giờ và 18,4%  $< 4$  giờ.

#### 3.3. Đặc điểm bù dịch và kiềm hóa nước tiểu

Toàn bộ 342 đợt truyền (100%) được thực hiện bù dịch và kiềm hóa nước tiểu trước T<sub>0</sub>, sau đó được tiếp tục duy trì dịch kiềm hóa (Bảng 3). Thời gian kiềm hóa trung vị là 6 giờ, tuy nhiên 39 đợt (11,4%) có thời gian kiềm hóa dưới 4 giờ. Có 46,8% đợt có nồng độ NaHCO<sub>3</sub> dịch kiềm hóa T<sub>pre</sub> dưới 40 mEq/L với tốc độ dịch trung vị là 160,0 mL/m<sup>2</sup>/giờ. Tất cả các bệnh nhân đều được xét nghiệm pH nước tiểu và đạt pH  $\geq 7$  trước khi bắt đầu truyền MTX. Sau kết thúc truyền, nồng độ NaHCO<sub>3</sub> tối đa đạt trung vị 38,5 mEq/L, thấp hơn ngưỡng 40 mEq/L ở 83,3% đợt; tốc độ dịch tối đa trung vị 138,7 mL/m<sup>2</sup>/giờ.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm	Kết quả (N=45), n (%)
Tuổi	
Trung vị (IQR), min - max	15 (12,0 - 17,5), 8 - 39
Giới	
Nam	25 (55,6)
Nữ	20 (44,4)
Giai đoạn bệnh	
IIB	35 (77,8)
III	10 (22,2)
Di căn	
Có di căn phổi	10 (22,2)
Không di căn	35 (77,8)
Liệu pháp điều trị đã sử dụng	
Hóa trị	45 (100)
Xạ trị	1 (2,2)
Phẫu thuật	36 (80)
Phác đồ hóa chất sử dụng <sup>a</sup>	
MAP	42 (93,3)
Khác	3 (6,7)
Tổng số đợt truyền MTX liều cao hóa trị liệu	342
Số đợt trung bình / một bệnh nhân, min - max	(1 - 12)

Bảng 3. Đặc điểm quy trình sử dụng MTX liều cao

Đặc điểm	Kết quả (N=342), n (%) hoặc trung vị (tứ phân vị), min - max
<i>Trước truyền MTX (T<sub>pre</sub>)</i>	
Đợt được bù dịch và kiềm hóa nước tiểu trước T <sub>0</sub>	342 (100,0)
Liều NaHCO <sub>3</sub> trong dịch kiềm hóa (mEq/L) *	41,1 (36,4 - 59,0), 24,2 - 107,1
< 40	160 (46,8)
≥ 40	182 (53,2)
Tốc độ dịch (mL/m <sup>2</sup> /giờ) *	160,0 (137,6 - 178,9); 108 - 244
< 150	132 (38,6%)
150 - 200	165 (48,2%)
> 200	45 (13,2%)
Thời gian kiềm hóa (giờ) *	6,0 (4,5 - 6,0); 3,0 - 10,0
< 4	39 (11,4)
≥ 4	303 (88,6)
Đợt đạt pH nước tiểu ≥ 7 trước truyền MTX	342 (100,0)
<i>Truyền MTX (T<sub>0</sub>)</i>	
Liều MTX (g/m <sup>2</sup> ) *	11,9 (11,7 - 12,0); 7,8 - 12,7
Tốc độ truyền MTX (mL/m <sup>2</sup> /giờ) *	115,2 (92,4 - 130,4); 64,1 - 215,6
≥ 125	115 (33,6)
< 125	227 (66,4)
Thời gian truyền MTX (giờ) *	4,0 (4,0 - 4,1); 2,9 - 9,5
Đúng 4	175 (51,2)
> 4	104 (30,4)
< 4	63 (18,4)
<i>Sau truyền MTX (T<sub>4</sub> - T<sub>3</sub>)</i>	

Đợt được tiếp tục duy trì dịch kiểm hóa sau truyền	342 (100,0)
Liều NaHCO <sub>3</sub> tối đa (mEq/L) *	38,5 (38,5 - 38,5), 24,0 - 74,1
< 40	285 (83,3)
≥ 40	57 (16,7)
Tốc độ dịch tối đa (mL/m <sup>2</sup> /giờ) *	138,7 (125,1 - 152,8), 90,4 - 258,5
<i>Sử dụng leucovorin</i>	
Thời điểm bắt đầu leucovorin so với T <sub>0</sub>	
Đúng giờ (24 giờ ± 30 phút)	321 (93,9)
Sớm (trước 24 giờ)	20 (5,9)
Muộn (sau 24 giờ)	23 (6,7)
Liều leucovorin khởi đầu (mg/m <sup>2</sup> /6 giờ) *	15,2
Tổng thời gian dùng leucovorin từ T <sub>0</sub> (giờ) *	66,0

Chú thích: \* Số liệu được biểu diễn dưới dạng trung vị (IQR); min – max.

### 3.4. Đặc điểm giải cứu bằng leucovorin

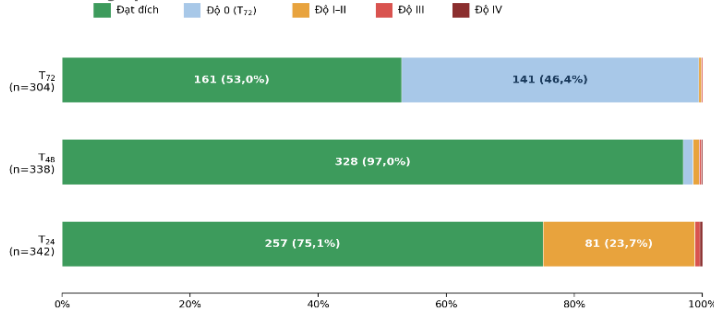
Bảng 3 cho thấy trung vị thời gian bắt đầu giải cứu leucovorin là 24 giờ sau T<sub>0</sub>. Số đợt BN được bắt đầu leucovorin trước 24 giờ là 20 (5,9%), sau 24 giờ là 23 (6,7%). Số đợt leucovorin được bắt đầu đúng thời điểm 24 giờ sau T<sub>0</sub> (± 30 phút) là 321/342 (93,9%). Liều leucovorin khởi đầu trung vị 15,2 mg/m<sup>2</sup> mỗi 6

giờ. Tổng thời gian dùng leucovorin từ T<sub>0</sub> trung vị 66,0 giờ.

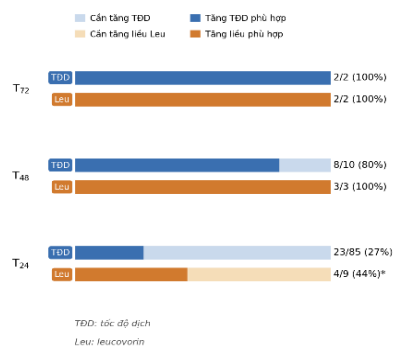
### 3.5. Đặc điểm giám sát nồng độ MTX trong máu

Toàn bộ 342 đợt truyền được thực hiện TDM tại T<sub>24</sub> (100%), 338 đợt ở T<sub>48</sub> (98,8%) và 304 đợt tại T<sub>72</sub>. 19,9% đợt cần định lượng MTX trên 3 lần. Phân bố nồng độ và đặc điểm xử trí được trình bày ở Hình 1.

A. Phân bố nồng độ MTX



B. Xử trí phù hợp



Hình 1. Phân bố nồng độ và đặc điểm xử trí khi giám sát nồng độ MTX.

\* Tại T<sub>24</sub>: 4 đợt cần thay đổi liều leucovorin nhưng thực tế có 9 đợt được tăng liều; (A) Phân bố nồng độ MTX tại các mốc thời gian; (B) Tỷ lệ xử trí phù hợp tại từng mốc thời gian.

Tỷ lệ đạt đích theo thời gian: T<sub>24</sub> 75,1% (257/342), T<sub>48</sub> 97,0% (328/338), T<sub>72</sub> 53,0% (161/304). Số đợt đạt đích < 0,1 μM trước khi ra viện là 220/342 (64,3%). Thời gian trung vị từ T<sub>0</sub> tới khi đạt đích < 0,1 μM (giờ) (N=220) là 69 giờ; 61,8% đạt đích trong vòng 72 giờ và 25 đợt (11,4%) cần trên 96 giờ, tối đa lên đến 300 giờ (12,5 ngày).

Số đợt cần xử trí giảm rõ rệt từ 85 (24,9%) tại T<sub>24</sub> xuống 10 (3,0%) tại T<sub>48</sub> và chỉ còn 2 (0,7%) tại T<sub>72</sub>. Đáng chú ý, tại T<sub>24</sub>, mặc dù có 85 đợt cần tăng tốc độ dịch nhưng chỉ 23 đợt (27,1%) được xử trí phù hợp, và 4 đợt cần tăng liều leucovorin theo phác đồ nhưng thực tế có tới 9 đợt được tăng liều.

### 3.6. Đặc điểm biến cố bất lợi

Nghiên cứu ghi nhận 303/342 đợt truyền (88,6%) có xảy ra ít nhất 1 biến cố bất lợi (ADE), trong đó tỷ lệ ADE trên lâm sàng và cận lâm sàng lần lượt là 239/342 (69,9%) và 230/337 đợt có xét nghiệm (68,2%).

Ở nhóm biến cố lâm sàng, biến cố tiêu hóa chiếm ưu thế: ăn uống kém gặp ở 39,8% đợt, nôn

27,8%, buồn nôn 23,7%; phần lớn ở độ 1-2 và xuất hiện trong ngày đầu tiên. Viêm niêm mạc miệng gặp ở 9,6% đợt, chủ yếu độ 1 (63,6%), xuất hiện muộn hơn (trung vị 1,5 ngày). Sốt gặp ở 13,2% đợt, xuất hiện sau 2 ngày. Ở nhóm biến cố cận lâm sàng, khoảng 70% đợt truyền có tăng men gan. Nghiên cứu ghi nhận 3 trường hợp có tổn thương thận cấp độ 3-4.

Bảng 4. Đặc điểm biến cố bất lợi khi sử dụng methotrexat liều cao

Nhóm/Loại biến cố	Kết quả N=342, n (%)	Thời gian xuất hiện trung vị (ngày), min-max	Mức độ nặng, n (%)
<b>NIÊM MẠC (N=342)</b>			
Viêm niêm mạc miệng	33 (9,6)	1,5 (0 - 3)	Độ 1: 21 (63,6)   Độ 2: 12 (36,4)
<b>TIÊU HÓA (N=342)</b>			
Buồn nôn	81 (23,7)	0,0 (0 - 1)	Độ 1: 80 (98,8)   Độ 2: 1 (1,2)
Nôn	95 (27,8)	1,0 (0 - 1)	Độ 1: 95 (100)
Tiêu chảy	7 (2,0)	1 (1 - 1)	Độ 1: 7 (100)
<b>TOÀN THÂN (N=342)</b>			
Ăn uống kém	136 (39,8)	1 (0 - 2)	Độ 1: 129 (94,9)   Độ 2: 7 (5,1)
Mệt mỏi	78 (22,8)	1 (0 - 2)	Độ 1: 62 (79,5)   Độ 2: 16 (20,5)
Sốt	45 (13,2)	2 (0 - 2)	Độ 1: 37 (82,2)   Độ 2: 8 (17,8)
<b>GAN</b>			
Tăng AST (N=287)	212 (73,9)	1 (1 - 1)	Độ 1: 58 (27,4)   Độ 2: 44 (20,8)   Độ 3: 76 (35,8)   Độ 4: 34 (16,0)
Tăng ALT (N=287)	190 (66,2)	1 (1 - 1)	Độ 1: 50 (26,3)   Độ 2: 34 (17,9)   Độ 3: 43 (22,6)   Độ 4: 63 (33,2)
Tăng bilirubin (N=45)	23 (51,1)	1 (1 - 2)	Độ 1: 7 (15,6)   Độ 2: 9 (20,0)   Độ 3: 7 (15,6)
<b>THẬN</b>			
Tăng creatinin (N=132)	3 (2,3)	1 (1-1)	Độ 3: 1 (0,8)   Độ 4 : 2 (1,5)
<b>HUYẾT HỌC</b>			
Hạ bạch cầu trung tính (N=66)	25 (37,9)	3 (2-3)	Độ 2: 9 (36,0)   Độ 3: 13 (52,0)   Độ 4: 3 (12,0)
Hạ tiểu cầu (N=66)	8 (12,1)	3 (1-3)	Độ 1: 6 (75)   Độ 3: 1 (12,5)   Độ 4: 1 (12,5)

### 4. Bàn luận

Nghiên cứu được thực hiện trên 45 bệnh nhân sarcoma xương với tuổi trung vị 15 tuổi (8-39), phù hợp với đặc điểm dịch tễ đặc trưng của bệnh, thường gặp cao nhất ở nhóm 15-18 tuổi trong giai đoạn tăng trưởng xương đột biến ở tuổi dậy thì [1]. Giai đoạn IIB chiếm ưu thế (77,8%), còn lại 22,2% giai đoạn III đều có di căn phổi, tỷ lệ di căn xa tương đồng với báo cáo của EURAMOS-1 (20-25%) [3].

Trong 342 đợt truyền, 32 đợt (9,4%) không có bất kỳ xét nghiệm nào được ghi nhận trên phần mềm bệnh viện có thể là do bệnh nhân đã xét nghiệm tại cơ sở khác trước khi vào truyền. Trong 310 đợt được đánh giá tại bệnh viện, có 250 đợt đánh giá đầy đủ các xét nghiệm công thức máu, chức năng gan (ALT, bilirubin) và chức năng thận (creatinin), và cả 250 (100%) đợt đều đạt điều kiện truyền theo EURAMOS-1. Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn ghi nhận 60 đợt thiếu ít

nhất một xét nghiệm, đặc biệt thiếu bilirubin (56/60 đợt) và thiếu creatinin (19/60 đợt) là điểm cần cải thiện để đảm bảo an toàn trước mỗi đợt truyền.

Kiểm hóa nước tiểu là biện pháp quan trọng trong dự phòng độc tính thận do HD-MTX, do đó pH nước tiểu  $\geq 7,0$  trong suốt thời gian truyền và thải trừ MTX là yêu cầu bắt buộc trong tất cả hướng dẫn [4, 5, 8-10]. Kết quả nghiên cứu cho thấy toàn bộ 342 đợt truyền được thực hiện bù dịch và kiểm hóa nước tiểu và đạt điều kiện pH nước tiểu đều  $\geq 7,0$  trước khi bắt đầu truyền MTX. Tuy nhiên, 11,4% đợt có thời gian kiểm hóa trước truyền dưới 4 giờ trong khi các phác đồ chuẩn cho sarcoma xương khuyến cáo trong khoảng 4-6 giờ [6, 9, 11]. Thời gian kiểm hóa không đủ tiềm ẩn nguy cơ pH nước tiểu chưa đạt ngưỡng ổn định khi lưu lượng MTX trong ống thận bắt đầu tăng cao, đặc biệt trong giai đoạn truyền và 24 giờ đầu. Tốc độ bù dịch  $T_{pre}$  trung vị 160 mL/m<sup>2</sup>/giờ nằm trong khoảng khuyến cáo 125-200 mL/m<sup>2</sup>/giờ [6, 9, 11].

Chủ yếu các bệnh nhân có tốc độ truyền MTX dưới 125 mL/m<sup>2</sup>/giờ (66,4%), trong khi khuyến cáo nghiên cứu gốc EURAMOS-1 là  $\geq 125$  mL/m<sup>2</sup>/giờ [3, 6]. Tốc độ truyền nhanh giúp đạt nồng độ đỉnh cao hơn, tạo điều kiện polyglutamat hóa nội bào tối đa, cơ chế chính tạo hiệu lực chống ung thư của MTX. Tốc độ thấp hơn khuyến cáo tiềm tàng nguy cơ gây giảm hiệu lực và kéo dài phơi nhiễm ở nồng độ trung bình gây độc tính niêm mạc và tủy xương [12]. Do đó, cần có quy trình giám sát để đảm bảo bệnh nhân được truyền dịch và kiểm hóa với tốc độ khuyến cáo.

Nghiên cứu ghi nhận thực hành TDM methotrexat đạt tỷ lệ thực hiện cao tại các mốc thời điểm theo quy trình ( $T_{24}$  và  $T_{48}$  đạt 100% và 98,8%) nhưng tỷ lệ đáp ứng đích  $T_{24}$  là 75,1%, thấp hơn các trung tâm có quy trình chuẩn hóa như Alsdorf (2021) ghi nhận tỷ lệ chậm thải trừ giảm chỉ 15,2% và nghiên cứu của Vũ Minh Hà (2020) tại Bệnh viện K với 81,6% đạt đích [8, 13]. Nồng độ  $T_{24}$  trong mẫu nghiên cứu biến thiên lớn (0,999-357,8  $\mu$ M) có thể là do thiếu đồng nhất trong thực hành kiểm hóa. Thời gian đạt đích  $T_x$  trung vị 69 giờ phù hợp với khoảng được động học thông thường của MTX (60-96 giờ) [5].

Phát hiện đáng chú ý là tỷ lệ xử trí phù hợp khi nồng độ MTX vượt ngưỡng đích còn thấp tại  $T_{24}$ : chỉ 27,1% đợt được tăng tốc độ dịch và 4/9 đợt được tăng liều leucovorin. Hơn nữa, tỷ lệ đạt đích  $< 0,1$   $\mu$ M trước khi ra viện còn thấp (64,3%), phân bố trong khoảng rộng 0,1-0,4  $\mu$ M. Sự không đồng nhất này phản ánh thực tế thiếu một quy trình giám sát chặt chẽ và hỗ trợ ra quyết định xử trí phù hợp khi có kết quả TDM bất thường.

Về biên cố bất lợi, nghiên cứu ghi nhận 88,6% số đợt bệnh nhân gặp ít nhất 1 ADE. Khoảng 2/3 số đợt BN gặp ADE trên lâm sàng và/hoặc cận lâm sàng, ADE thường xuất hiện sớm sau truyền. Kết quả này nhấn mạnh vai trò quan trọng của việc theo dõi chủ động, phát hiện kịp thời và tư vấn cho người bệnh trong xử trí ADE, qua đó góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống. Đáng chú ý, tỷ lệ tăng AST/ALT chiếm khoảng 60-70%, trong đó các trường hợp mức độ 3-4 chiếm hơn 50%, cao hơn so với các báo cáo quốc tế như nghiên cứu của Howard (2016) cũng ghi nhận khoảng 60-70% bệnh nhân tăng transaminase, với tỷ lệ mức độ 3-4 dao động 15-25% [5]. Ngược lại, tỷ lệ tổn thương thận cấp (AKI) trong nghiên cứu là 2,3%, tương đối thấp so với khoảng 2-12% được báo cáo trong y văn [4, 5]. Tuy nhiên, các trường hợp AKI đều ở mức độ 3-4, cho thấy biến cố này tuy hiếm gặp nhưng có thể nghiêm trọng, nhấn mạnh vai trò của theo dõi xét nghiệm thường quy sau truyền trong phát hiện sớm và xử trí kịp thời.

Bên cạnh đó, các bằng chứng quốc tế cho thấy mô hình được sĩ lâm sàng tham gia chủ động trong chăm sóc người bệnh là một can thiệp hiệu quả, giúp cải thiện đồng thời mức độ tuân thủ quy trình và an toàn điều trị [8, 14, 15]. Điều này đặt ra yêu cầu cần có quy trình thống nhất sử dụng HD-MTX được cập nhật theo các hướng dẫn, để tối ưu hoá phối hợp đa ngành trong quản lý bệnh nhân.

## 5. Kết luận

Thực hành sử dụng HD-MTX tại bệnh viện nhìn chung tuân thủ tốt ở một số khía cạnh quan trọng như kiểm hóa và đạt pH  $\geq 7$  trước truyền,

leucovorin đúng giờ, TDM đầy đủ. Tuy nhiên, vẫn còn các điểm chưa phù hợp với các hướng dẫn hiện nay như xét nghiệm cận lâm sàng chưa đầy đủ trước truyền (26,9%), thời gian kiểm hóa chưa đủ (11,4%), nồng độ NaHCO<sub>3</sub> thấp (46,8%), tốc độ truyền MTX chưa phù hợp (66,4%). Những kết quả này cho thấy cần chuẩn hóa quy trình sử dụng HD-MTX và triển khai mô hình giám sát chủ động có sự tham gia của dược sĩ lâm sàng, nhằm tối ưu hóa hiệu quả điều trị và an toàn cho người bệnh.

### Tài liệu tham khảo

- [1] J. Ritter, S. S. Bielack, Osteosarcoma, *Ann Oncol*, Vol. 21, Suppl 7, 2010, pp. vii320-325, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq276>.
- [2] National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bone Cancer, Version 2, 2026, <https://www.nccn.org/guidelines> (accessed on: April 10<sup>th</sup>, 2026).
- [3] S. Smeland, S. S. Bielack, J. Whelan et al., Survival and Prognosis with Osteosarcoma: Outcomes in More than 2000 Patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) Cohort, *European Journal of Cancer*, Vol. 109, 2019, pp. 36-50, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.027>.
- [4] B. C. Widemann, P. C. Adamson, Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity, *The Oncologist*, Vol. 11, No. 6, 2006, pp. 694-703, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-6-694>.
- [5] S. C. Howard, J. McCormick, C. H. Pui, R. K. Buddington, R. D. Harvey, Preventing and Managing Toxicities of High-dose Methotrexate, *The Oncologist*, Vol. 21, No. 12, 2016, pp. 1471-1482, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0164>.
- [6] ClinicalTrials.gov, EURAMOS-1: A Randomized Trial of the European and American Osteosarcoma Study Group to Optimize Treatment Strategies for Resectable Osteosarcoma Based on Histological Response to Preoperative Chemotherapy [Study Protocol, NCT00134030], [https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/30/NCT00134030/Prot\\_SAP\\_ICF\\_000.pdf](https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/30/NCT00134030/Prot_SAP_ICF_000.pdf), 2005 (accessed on: April 10<sup>th</sup>, 2026).
- [7] National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, U.S. Department of Health and Human Services, 2017 (accessed on: April 10<sup>th</sup>, 2026).
- [8] W. H. Alsdorf, P. Karagiannis et al., Standardized Supportive Care Documentation Improves Safety of High-dose Methotrexate Treatment, *The Oncologist*, Vol. 26, No. 2, 2021, pp. e327-e332, <https://doi.org/10.1002/onco.13603>.
- [9] EviQ Cancer Treatments Online, Osteosarcoma MAP (Methotrexate, Doxorubicin, Cisplatin) [Protocol ID: 1901, Version 6], <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/sarcoma/bone-sarcoma/1901-osteosarcoma-map-methotrexate-doxorubicin>, 2025 (accessed on: April 10<sup>th</sup>, 2026).
- [10] SWAG Cancer Alliance NHS, Methotrexate, Doxorubicin & Cisplatin (MAP) Protocol For Osteosarcoma And Related Primary Bone Tumours [Version 1], <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2025/04/MAP-v1.pdf>, 2025 (accessed on: April 10<sup>th</sup>, 2026).
- [11] University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Inpatient Cisplatin– Doxorubicin– Methotrexate (MAP) Chemotherapy Protocol for Operable Osteosarcoma Cycles 1–4 [Version 1.1], <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Sarcoma/InP-Cisplatin-Doxorubicin-Methotrexate-1-4.pdf>, 2023 (accessed on: April 10<sup>th</sup>, 2026).
- [12] W. A. Bleyer, Methotrexate: Clinical Pharmacology, Current Status and Therapeutic Guidelines, *Cancer Treatment Reviews*, Vol. 4, No. 2, 1977, pp. 87-101, [https://doi.org/10.1016/s0305-7372\(77\)80007-8](https://doi.org/10.1016/s0305-7372(77)80007-8).
- [13] V. M. Ha, Analysis of the Current Status of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of High-Dose Methotrexate at K Hospital, Master's Thesis, Hanoi University of Pharmacy, Hanoi, 2020 (in Vietnamese).
- [14] J. S. Steward, H. M. Bullard et al., Effect of Single Agent High-dose Methotrexate-related Acute Kidney Injury on Length of Hospitalization and Relative Dose Intensity in Adult Patients with Central Nervous System Lymphoma, *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, Vol. 23, No. 7, 2017, pp. 496-501, <https://doi.org/10.1177/1078155216665244>.
- [15] P. E. Kintzel, T. H. VanDyke et al., Improved Pharmacy Department Workflow with New Method of Order Entry for Single-agent, High-dose Methotrexate, *Hospital Pharmacy*, Vol. 49, No. 11, 2014, pp. 1039-1043, <https://doi.org/10.1310/hpj4911-1039>.