

THE RELATIONSHIP BETWEEN NUTRITION AND SOME SIDE EFFECTS OF HIGH-DOSE METHOTREXATE ON BONE CANCER PATIENTS AT THE PEDIATRIC DEPARTMENT OF K HOSPITAL

Nguyen Dinh Le¹, Nguyen Thi Binh^{2*}

¹*Pediatrics, Vietnam National Cancer Hospital - 43 Quan Su, Hang Bong Ward, Hoan Kiem Dist, Hanoi City, Vietnam*

²*Hanoi Medical University - 1 Ton That Tung, Kim Lien Ward, Dong Da Dist, Hanoi City, Vietnam*

Received: 16/04/2025

Revised: 29/04/2025; Accepted: 07/05/2025

ABSTRACT

Objective: This study aims to describe some adverse effects of high - dose Methotrexate regimen in patients with bone cancer and to explore on the relationship between nutritional status and these adverse effects.

Materials and methods: A cross - sectional study using a pre - designed questionnaire was conducted in 42 bone cancer patients receiving high - dose Methotrexate at the Pediatric Department of K Hospital, from April 2024 to October 2024.

Results: The most common age group for bone cancer was between 10 - 20 years, comprising 78.4% of the sample, with a higher percentage of male patients (57.1%). Most patients (74.8%) were from rural or mountainous areas. At diagnosis, 21.4% of patients had metastasis, and 33.3% experienced underweight or malnutrition during treatment. The most prevalent clinical symptoms included vomiting, nausea, loss of appetite, and hair loss, which were reported by 81% of patients. Diarrhea was noticed in 19% of patients, while 90.5% of them had leucopenia. Methotrexate toxicity was observed in 52.4% of patients. The malnourished group had higher rates of oral mucositis and MTX toxicity than the healthy group (p values are 0.026 and 0.03, respectively).

Conclusion: Patients with bone sarcoma have a high rate of malnutrition at 33.3%. Nutritional status was significantly associated with the adverse effects of MTX, namely stomatitis and methotrexate toxicity.

Keywords: nutrition, high - dose methotrexate, bone cancer.

*Corresponding author

Email: thaobinhnguyen190586@gmail.com **Phone:** (+84) 976843586 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD7.2396**

MỐI LIÊN QUAN GIỮA TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG VÀ MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA METHOTREXATE LIỀU CAO TRÊN NGƯỜI BỆNH UNG THƯ XƯƠNG TẠI KHOA NỘI NHI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Đình Lê¹, Nguyễn Thị Bình^{2*}

¹Khoa Nội Nhi, Bệnh viện K - 43 Quán Sứ, P. Hàng Bông, Q. Hoàn Kiếm, Tp. Hà Nội, Việt Nam

²Trường Đại học Y Hà Nội - 1 Tôn Thất Tùng, P. Kim Liên, Q. Đống Đa, Tp. Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 16/04/2025

Chỉnh sửa ngày: 29/04/2025; Ngày duyệt đăng: 07/05/2025

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số tác dụng không mong muốn của phác đồ Methotrexate liều cao trên người bệnh ung thư xương và nhận xét mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng với các tác dụng không mong muốn này.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 42 người bệnh chẩn đoán ung thư xương được điều trị hóa chất Methotrexat liều cao tại khoa Nội Nhi Bệnh viện K từ 02/2024 đến 10/2024.

Kết quả: Nhóm tuổi thường gặp nhất là 10 - 20 tuổi chiếm tỷ lệ 78,4%, bệnh thường gặp hơn ở nam giới (57,1%). Bệnh phân bố chủ yếu ở vùng nông thôn và miền núi (74,8%). Có 21,4% người bệnh di căn tại thời điểm chẩn đoán, và 33,3% các người bệnh có tình trạng thiếu cân/suy dinh dưỡng trong quá trình điều trị. Các triệu chứng trên lâm sàng gồm 81% người bệnh có biểu hiện nôn, buồn nôn, chán ăn và rụng tóc, chỉ 19% người bệnh có tiêu chảy, tỷ lệ giảm bạch cầu cao với 90,5%. Tỷ lệ ngộ độc Methotrexate là 52,4%. Nhóm người bệnh thiếu cân/suy dinh dưỡng gặp tình trạng viêm niêm mạc miệng và ngộ độc MTX với tỷ lệ cao hơn nhóm đủ cân (giá trị p lần lượt là 0,026 và 0,03).

Kết luận: Người bệnh sarcoma xương có tỷ lệ suy dinh dưỡng cao. Tình trạng dinh dưỡng có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với các tác dụng không mong muốn của MTX là viêm niêm mạc miệng và ngộ độc Methotrexate.

Từ khóa: dinh dưỡng, methotrexate liều cao, ung thư xương.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcoma xương là bệnh ung thư nguyên phát tại xương phổ biến nhất [1]. Tại Việt Nam, sarcoma xương chiếm 5% trong tổng số các ung thư trẻ em [1,2]. Điều trị hóa chất có vai trò tác động lên tế bào ung thư giúp thu gọn khối u trước phẫu thuật và diệt trừ các tế bào di căn xa làm tăng cơ hội sống của người bệnh. Tuy nhiên, hoá trị toàn thân có nhiều tác dụng không mong muốn. Các biểu hiện thường gặp bao gồm: rụng tóc, viêm da, buồn nôn - nôn, viêm niêm mạc miệng, chán ăn, mệt mỏi, giảm các tế bào máu ngoại vi, ảnh hưởng chức năng gan, thận... [1]. Đôi khi người bệnh có tình trạng ngộ độc mức độ nặng khiến quá trình điều trị bị gián đoạn, dù đã được điều trị hỗ trợ hợp lý.

Với điều kiện nguồn lực thực tế tại Việt Nam, khoa Nội Nhi Bệnh viện K bắt đầu sử dụng phác đồ MAP (với sự kết hợp của 3 loại hoá chất là Cisplatin, Doxorubicin

và Methotrexate liều 12g/m²da) là phác đồ chính điều trị sarcoma xương từ năm 2017. Methotrexate liều cao là một trong ba hoá chất nền tảng của phác đồ MAP và cũng gây ra nhiều độc tính bất lợi cho người bệnh điều trị phác đồ này. Whelan và cộng sự cũng chỉ ra phác đồ MAP là một liệu trình hóa chất hiệu quả với tỷ lệ tái phát dưới 15% nhưng có nhiều tác dụng không mong muốn, như giảm bạch cầu hạt độ 3 - 4 (83% các trường hợp), giảm tiểu cầu là 50% và loét miệng 27% [3]. Tương tự, Phan Đức Phương (2022) cũng chỉ ra rằng phác đồ MAP tân bổ trợ mang lại tỷ lệ đáp ứng khả quan và độc tính chấp nhận được trên nhóm người bệnh sarcoma xương giai đoạn II. Người bệnh gặp một số tác dụng không mong muốn như nôn 17,1%, hạ bạch cầu 20%, tăng men gan 85,7% [4].

Việc hiểu rõ và quản lý các tác dụng không mong muốn

*Tác giả liên hệ

Email: thaobinhnguyen190586@gmail.com Điện thoại: (+84) 976843586 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD7.2396>

do hóa trị gây ra là rất quan trọng để duy trì quá trình điều trị cũng như cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư xương. Hiện nay, có rất ít nghiên cứu tại Việt nam tìm hiểu về các tác dụng không mong muốn của Methotrexate liều cao mà người bệnh ung thư xương gặp phải khi điều trị phác đồ MAP. Chính vì vậy nghiên cứu này được thực hiện nhằm mô tả một số tác dụng không mong muốn và nhận xét một số yếu tố liên quan đến tác dụng không mong muốn của người bệnh ung thư xương điều trị phác đồ Methotrexate liều cao. Kết quả nghiên cứu này góp phần làm cơ sở cho những can thiệp, chăm sóc phù hợp và hiệu quả hơn nhằm giảm thiểu tác dụng không mong muốn cho người bệnh.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Nội Nhi Bệnh viện K

- Thời gian nghiên cứu: 02/2024 đến tháng 10/2024.

2.3. Đối tượng nghiên cứu: người bệnh được chẩn đoán ung thư xương có chỉ định điều trị hóa chất phác đồ Methotrexat liều cao.

- *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

+ Có chẩn đoán xác định là ung thư xương nguyên phát có bằng chứng mô bệnh học.

+ Điều trị phác đồ MAP.

+ Có hồ sơ ghi nhận thông tin đầy đủ.

- *Tiêu chuẩn loại trừ:*

+ Người bệnh mắc các bệnh mạn tính khác có nguy cơ tử vong gần.

+ Người bệnh có tiền sử ung thư khác.

+ Người bệnh có khối u sọ não, bệnh lý thần kinh, tâm thần.

+ Người bệnh hoặc người giám hộ không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.4. Cỡ mẫu, chọn mẫu

Cỡ mẫu:

Chọn mẫu thuận tiện.

Phương pháp chọn mẫu: Tất cả người bệnh hóa trị thỏa mãn yêu cầu tiêu chuẩn lựa chọn và không có các đặc điểm trong tiêu chuẩn loại trừ.

2.5. Nội dung và công cụ nghiên cứu

Thu thập dữ liệu dựa trên bộ câu hỏi thiết kế sẵn bao gồm:

- Thông tin chung về người bệnh: tuổi, giới, địa chỉ, trình độ học vấn, nghề nghiệp hiện tại, tình trạng hôn nhân,

tiền sử hút thuốc/uống rượu, tình trạng bảo hiểm y tế.

- Thông tin liên quan đến bệnh và điều trị: vị trí u, cân nặng, chiều cao, thể trạng, số chu kỳ hóa trị, nồng độ MTX trong máu.....

- Thông tin về các tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị trên người bệnh:

+ Thông tin từ hồ sơ bệnh án: tình trạng hạ bạch cầu, nôn, viêm miệng, tiêu chảy, rụng tóc từ độ 0 đến độ 4, ở thời điểm sau 3 chu kỳ và 6 chu kỳ hóa chất.

+ Thông tin người bệnh hoặc gia đình tự đánh giá về buồn nôn, nôn, sốt, mệt mỏi, vã mồ hôi, thiếu máu, nhiễm trùng, sụt cân chán ăn, mất ngủ tại ba thời điểm: trước truyền hóa chất, sau 3 chu kỳ và sau 6 chu kỳ.

2.6. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0.

Các biến định lượng được thể hiện dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (nếu biến phân bố chuẩn) hoặc trung vị và khoảng tứ phân vị (nếu phân bố không chuẩn), các biến định tính được thể hiện dưới dạng tần suất và tỷ lệ%.

Sử dụng Chi - square test (hiệu chỉnh bằng Fisher's exact test khi thích hợp) để so sánh hai tỷ lệ độc lập. Các so sánh được coi là có ý nghĩa thống kê khi độ tin cậy trên 95% ($p < 0,05$).

2.7. Đạo đức nghiên cứu:

Nghiên cứu đã được thông qua bởi hội đồng nghiệm thu đề tài NCKH của Bệnh viện K năm 2024. Số quyết định 3416.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thu thập thông tin trên 42 đối tượng là người bệnh có chẩn đoán ung thư xương điều trị phác đồ Methotrexate liều cao tại khoa Nội Nhi cho thấy một số kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

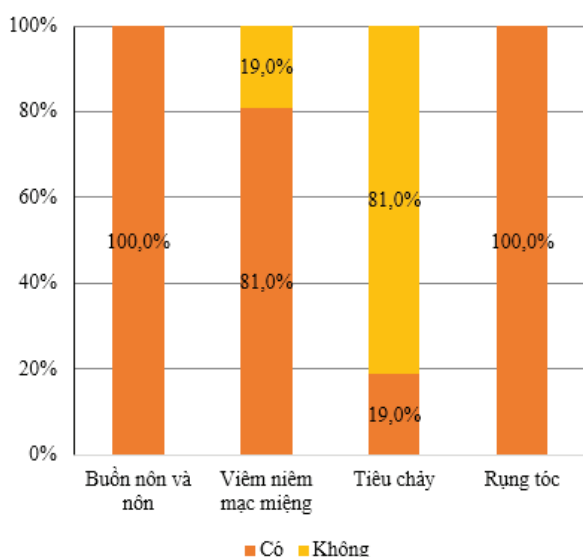
Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %
Tuổi	Dưới 10	3	7,1
	Từ 10 – 20	33	78,6
	Trên 20	6	14,3
Giới tính	Nam	24	57,1
	Nữ	18	42,9

Đặc điểm		Số lượng	Tỉ lệ %
Nơi ở	Thành thị	11	26,2
	Nông thôn	25	59,5
	Miền núi	6	14,3
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn 2	33	78,6
	Giai đoạn 3	9	21,4
Vị trí tổn thương	Xương cánh tay	2	4,8
	Xương chậu	3	7,1
	Xương đùi	22	52,4
	Xương cẳng chân	15	35,7
Tình trạng dinh dưỡng	SDD/ Thiếu cân	14	33,3
	Đủ cân	28	66,7

Nhận xét: Tuổi trung bình của các người bệnh Sarcoma xương là $16,1 \pm 5,0$ (6 - 36 tuổi). Nhóm tuổi hay gặp nhất là 10 - 20 tuổi, chiếm tỷ lệ 78,6%. Phần lớn các người bệnh ở khu vực nông thôn và miền núi, chiếm tỷ lệ 73,8%. Trong đó nông thôn chiếm 59,5%. Phần lớn người bệnh mắc Sarcoma xương được chẩn đoán ở giai đoạn II (78,6%). Trong 42 người bệnh nghiên cứu, vị trí tổn thương hay gặp nhất là ở xương đùi và xương cẳng chân với lần lượt 22 và 13 ca bệnh (52,4% và 35,7%). Các vị trí khác ít gặp, chỉ chiếm 11,9%. 1/3 số người bệnh mắc sarcoma xương trong nghiên cứu có tình trạng thiếu cân.

3.2. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ MTX trên người bệnh

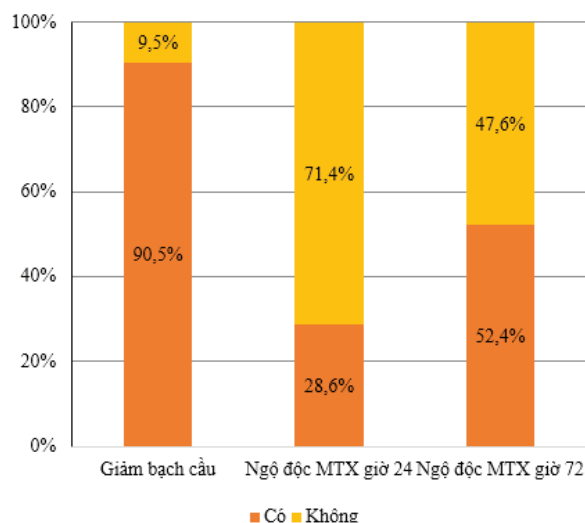


Biểu đồ 1. Một số tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Nhận xét: Tất cả các người bệnh đều có triệu chứng buồn nôn và nôn; và rụng tóc.

Phần lớn người bệnh có triệu chứng viêm niêm mạc miệng ở các mức độ khác nhau (81,0%).

Tỷ lệ người bệnh gặp tiêu chảy không nhiều (19,0%).



Biểu đồ 2. Một số tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng

Nhận xét: Phần lớn các người bệnh trong nghiên cứu có tình trạng giảm bạch cầu (90,5%).

Tỷ lệ người bệnh ngộ độc MTX giờ 24 là 28,6%.

Tại giờ 72, có 10/42 người bệnh (23,8%) chậm đào thải MTX, làm tỷ lệ ngộ độc MTX nói chung tăng lên 52,4%

3.3. Mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng đến các tác dụng không mong muốn của MTX

Bảng 2. Mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng và tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	Thiếu cân n (%)	Đủ cân n (%)	p
Buồn nôn và nôn			
Không hoặc ít	11 (78,6%)	24 (85,7%)	0,67
Nhiều	3 (21,4%)	4 (14,3%)	
Viêm niêm mạc miệng			
Không hoặc ít	6(42,9%)	22 (78,6%)	0,026
Nhiều	8(57,1%)	6 (21,4%)	
Tiêu chảy			
Không hoặc ít	11(78,6%)	23(82,1%)	0,54
Nhiều	3 (21,4%)	5(17,9%)	

Tác dụng không mong muốn	Thiếu cân n (%)	Đủ cân n (%)	P
Ngộ độc MTX			
Không ngộ độc	3(21,4%)	16(57,1%)	0,03
Ngộ độc	11 (78,6%)	12 (42,9%)	

Nhận xét: Nhóm người bệnh thiếu cân gặp các tác dụng không mong muốn cao hơn nhóm người bệnh đủ cân cụ thể như sau:

Người bệnh thiếu cân có tỷ lệ viêm niêm mạc miệng và ngộ độc MTX nhiều hơn nhóm người bệnh đủ cân, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Tỷ lệ người bệnh thiếu cân có buồn nôn và nôn cao hơn nhóm người bệnh đủ cân, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Tỷ lệ người bệnh thiếu cân có tiêu chảy cao hơn nhóm người bệnh đủ cân, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm tuổi từ 10 - 20 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (55,5%). Tuổi trung bình của các người bệnh trong nghiên cứu là $16,1 \pm 5,0$ tuổi. Sarcoma xương thường gặp nhất ở độ tuổi 11 - 20 tuổi, chiếm 63%. Bệnh ít gặp ở trẻ em trước dậy thì, nhưng tăng lên sau dậy thì và đỉnh cao ở giữa 15 - 19 tuổi. Mỗi liên quan giữa sự tăng trưởng tuổi vị thành niên và phát triển u gợi ý rằng tỷ lệ tăng trưởng cao làm tăng nguy cơ đột biến nhiễm sắc thể, dẫn tới hình thành u tân sinh.

Chúng tôi nhận thấy người bệnh ở miền núi có tỷ lệ bệnh giai đoạn III cao hơn các vùng địa lý - kinh tế - xã hội còn lại. Vùng núi của Việt Nam là những vùng nghèo, điều kiện kinh tế khó khăn, khả năng tiếp cận hệ thống y tế hiện đại còn hạn chế, do vậy người dân thiếu kiến thức thường thức về các bệnh lý ác tính. Thêm vào đó, sự khó khăn trong tiếp cận các nguồn lực y tế làm cho thời gian chẩn đoán bệnh kéo dài, người bệnh thường đến khám khi bệnh đã ở giai đoạn muộn. 33,3% các người bệnh có tình trạng thiếu cân, có sự khác biệt so với các kết quả đã được báo cáo trên thế giới. Phitjira Sanguanboonyaphong (2022 - Thái Lan) chỉ quan sát thấy với 25,56% trẻ suy dinh dưỡng, trong khi Rawat N (2021) ghi nhận có 44% số người bệnh suy dinh dưỡng[5,6]. Có thể thấy rằng tình trạng dinh dưỡng khá khác nhau trong các nghiên cứu. Điều này phụ thuộc vào tình trạng kinh tế, điều kiện chăm sóc và quản lý sức khỏe ở mỗi nước là khác nhau. Tuy vậy kết quả của chúng tôi và các tác giả trên thế giới đều thống nhất tỷ lệ người bệnh suy dinh dưỡng trong bệnh sarcoma xương khá cao. Điều này là một cản trở trong việc điều trị hoá chất cũng như phẫu thuật, vì thể trạng người bệnh là yếu tố rất quan trọng trong điều trị bệnh.

Các triệu chứng thể hiện tác dụng không mong muốn của MTX trên lâm sàng mà chúng tôi gặp là buồn nôn và nôn; viêm niêm mạc miệng, rụng tóc, tiêu chảy. Trong đó các triệu chứng hay gặp chiếm tỷ lệ cao là buồn nôn và nôn (100%); rụng tóc (100%), viêm niêm mạc miệng (81%). Viêm niêm mạc sau truyền MTX liều cao là do tổn thương tế bào biểu mô dọc theo toàn bộ đường tiêu hóa.

Về sự biến đổi trên huyết học, cụ thể là giảm bạch cầu, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ giảm bạch cầu rất cao, 90,5%, và mức độ giảm bạch cầu gặp cả độ 1 - 2 và độ 3 - 4. Tuy nhiên tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3, 4 không đáng kể, chủ yếu là giảm độ 1, 2. Trần Tuyết Thanh Hải báo cáo tác dụng phụ trên dòng bạch cầu: Sau điều trị có ghi nhận hạ bạch cầu, mức độ hạ thường nhẹ, các mức độ hạ BC độ III - IV chiếm tỷ lệ thấp (13,6% độ III và 4,9% độ IV)[7]. Những tác dụng không mong muốn này hay gặp trên hệ tiêu hóa và huyết học có thể được lý giải bởi những tác nhân hóa chất này không phân biệt được giữa tế bào ung thư và tế bào bình thường của cơ thể, kết quả là phá vỡ các tế bào lành. Các tế bào đổi mới liên tục như tế bào tủy xương, tế bào niêm mạc dạ dày... dễ bị ảnh hưởng.

Chúng tôi quan sát thấy tác dụng không mong muốn viêm niêm mạc miệng mức độ nhiều ở nhóm người bệnh thiếu cân/suy dinh dưỡng cao hơn nhóm không suy dinh dưỡng và nhóm người bệnh suy dinh dưỡng có tỷ lệ ngộ độc MTX cao hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Các tác dụng không mong muốn khác cũng cho thấy có sự khác biệt giữa mức độ nặng và tình trạng suy dinh dưỡng, dù không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Özalp Gerçekler G và cộng sự (2022) trên 187 trẻ từ 7 - 18 tuổi mắc ung thư hệ tạo huyết, người bệnh suy dinh dưỡng có nguy cơ cao gặp phải tác dụng không mong muốn của điều trị và triệu chứng thường nặng nề hơn trẻ có thể trạng tốt, cho thấy xu hướng về mối liên quan các tác dụng không mong muốn và thể trạng người bệnh tương tự như kết quả của chúng tôi[8]. Yếu tố dinh dưỡng có vai trò quan trọng trong việc ngăn ngừa các tác dụng không mong muốn khi điều trị hóa chất và việc nâng cao thể trạng cho trẻ trong quá trình điều trị ung thư là vô cùng cần thiết. Việc nghiên cứu chế độ ăn đầy đủ dinh dưỡng hay việc có bác sỹ dinh dưỡng cho người bệnh ung thư là rất cần thiết. Đặc biệt với những người bệnh đã có tình trạng thiếu cân/suy dinh dưỡng thì việc có chế độ ăn cá nhân hóa do bác sỹ dinh dưỡng thiết lập cũng là một điều cần thiết giúp người bệnh hồi phục cũng như điều trị bệnh trong thời gian dài.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 42 người bệnh được chẩn đoán Sarcoma xương điều trị tại Khoa Nội Nhi - Bệnh viện K Tân Triều, chúng tôi rút ra kết luận như sau: Nhóm tuổi hay gặp nhất của sarcoma xương là 10 - 20 tuổi; người bệnh sarcoma xương có tỷ lệ suy dinh dưỡng cao.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp là buồn

nôn và nôn, viêm niêm mạc miệng, rụng tóc, giảm bạch cầu độ 1, 2 và ngộ độc MTX.

Nhóm người bệnh thiếu cân/ suy dinh dưỡng gặp viêm niêm mạc miệng, buồn nôn và nôn, và ngộ độc MTX với tỷ lệ cao hơn nhóm người bệnh đủ cân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Dũng LC. Bướu xương: Lâm sàng - hình ảnh y học, giải phẫu bệnh và điều trị. In: Sacoom Tạo Xương. Nhà xuất bản Y học; 2003.
- [2] Minh NT. Nhận xét về đặc điểm lâm sàng, X quang, mô bệnh học và kết quả điều trị ung thư xương nguyên phát tại Bệnh viện K. In: Trường Đại học Y Hà Nội; 2000.
- [3] Whelan JS, Bielack SS, Marina N, et al. EUR-AMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26(2):407-414.
- [4] Phương PD, Kiên ĐH. Kết quả điều trị Sarcoma xương giai đoạn II bằng hóa chất phác đồ MAP hỗ trợ trước phẫu thuật tại Bệnh viện K. VMJ. Published online 2022.
- [5] Rawat N, Chanu SE, Chauhan V. Chemotherapy Associated Side Effects among Children with Cancer. *Int J Health Sci Res*. 2021;11(2):236-242.
- [6] Sanguanboonyaphong P, Komvilaisak P, Suwannaying K, et al. Predictors of Chemotherapy Induced Adverse Events in Pediatric Osteosarcoma Patients. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2022;23(1):93-100.
- [7] Hải TTT. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tác dụng phụ của Methotrexate liều cao trong điều trị Sarcoma xương tại Bệnh viện K. Đại Học Hà Nội. Published online 2019.
- [8] Özalp Gerçek G, Yildirim BG, Arıcıoğlu Sülün A, Bektaş M, Hekimci Özdemir H, Malbora B. The effect of chemotherapy on symptoms and nutritional status in children with cancer. *Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc*. 2022;61:102206.