BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỦY: TỪ CƠ CHẾ PHÂN TỬ BCR::ABL1 ĐẾN LUI BỆNH KHÔNG CẦN ĐIỀU TRỊ

Nguyễn Văn Quang[1]
Lê Phan Minh Triết[1]
Nguyễn Đắc Duy Nghiêm[1]
Hoàng Xuân Bảo Châu[2]

[1] *Bộ môn Huyết học, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế*

[2] *Khoa Truyền máu, Bệnh viện Trung ương Huế*

Tác giả chịu trách nhiệm
Nguyễn Văn Quang
Bộ môn Huyết học, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế
Email: nvquang@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 09/08/2026
Ngày phản biện: 05/10/2026
Ngày đồng ý đăng: 28/10/2026

DOI: 10.52322/jocmbmh.155.0301

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tổng quan cơ chế phân tử của bạch cầu mạn dòng tủy (CML), cách thiết kế thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) và cơ sở của lui bệnh không cần điều trị (TFR) theo European LeukemiaNet (ELN) 2025, để làm rõ một số quyết định lâm sàng then chốt.

Phương pháp tìm kiếm và tổng quan tài liệu: Tổng quan tường thuật; tìm kiếm PubMed (01/2000–08/2026) và tìm thủ công; ưu tiên nghiên cứu nền tảng, thử nghiệm then chốt, khuyến cáo và nghiên cứu tại Việt Nam.

Kết quả: Protein BCR::ABL1 mất tự ức chế, hoạt hóa liên tục trục RAS/MAPK, JAK/STAT5 và PI3K/AKT. Sau imatinib, từng nhóm TKI khắc phục hạn chế của nhóm trước: TKI thế hệ hai, ponatinib (hiệu quả với T315I) và asciminib (ức chế dị lập thể qua túi myristoyl). Đột biến vùng kinase giúp chọn thuốc; một số đột biến gây kháng asciminib. Tế bào gốc bạch cầu ác tính (LSC) tồn lưu dù đáp ứng phân tử sâu. Khoảng 40–50% bệnh nhân đủ tiêu chuẩn ngừng thuốc duy trì được TFR; giám sát miễn dịch có thể góp phần kiểm soát bệnh tồn lưu.

Kết luận: Cơ chế phân tử giúp giải thích một số quyết định lâm sàng trong CML. Ngừng TKI chỉ an toàn khi chọn đúng bệnh nhân và theo dõi phân tử chuẩn hóa theo thang quốc tế; "chữa khỏi" vẫn mang tính xác suất.

Từ khóa: *Bạch cầu mạn dòng tủy, BCR::ABL1, thuốc ức chế tyrosine kinase, asciminib, lui bệnh không cần điều trị.*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (chronic myeloid leukemia, CML) là một trong những mô hình sớm nhất của điều trị nhắm trúng đích: bệnh do một tổn thương di truyền điều khiển, thuốc được thiết kế theo cấu trúc đích, theo dõi bằng định lượng phân tử, kháng thuốc chủ yếu do đột biến vùng kinase, và có thể ngừng thuốc khi được theo dõi chặt chẽ [1].

Nhiễm sắc thể Philadelphia được mô tả năm 1960 [2] và được xác định là chuyển đoạn tương hỗ t(9;22)(q34;q11) năm 1973 [3], tạo gene dung hợp *BCR::ABL1* [4]. Thuốc ức chế tyrosine kinase (tyrosine kinase inhibitor, TKI) đã cải thiện rõ rệt

sống còn [5] và mở ra khả năng lui bệnh không cần điều trị (treatment-free remission, TFR).

Bài này trình bày cơ sở phân tử và cách thiết kế các TKI, từ đó làm rõ cơ sở của một số quyết định lâm sàng then chốt (chọn TKI theo đột biến và bệnh đồng mắc, ngừng thuốc) theo khuyến cáo European LeukemiaNet (ELN) 2025.

2. PHƯƠNG PHÁP TỔNG QUAN

Đây là tổng quan tường thuật. Chúng tôi tìm trên PubMed/MEDLINE ngày 12/10/2026 (giai đoạn 01/2000–08/2026), kết hợp từ khóa về bệnh ("chronic myeloid leukemia", "chronic myelogenous leukemia" hoặc MeSH "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive") với từ khóa về cơ chế và điều trị ("BCR-ABL", "BCR::ABL1", "tyrosine kinase inhibitor", asciminib, ponatinib, "treatment-free remission", "leukemic stem cell", tính cả dạng số nhiều) trong tiêu đề hoặc tóm tắt; chỉ lấy tổng quan, thử nghiệm lâm sàng và khuyến cáo tiếng Anh. Riêng về Việt Nam, chúng tôi kết hợp từ khóa về bệnh với "Vietnam" hoặc "Vietnamese", không giới hạn loại bài. Chúng tôi còn tìm thủ công trong tài liệu tham khảo của khuyến cáo, tổng quan và văn bản Bộ Y tế. Ưu tiên nghiên cứu nền tảng về cơ chế bệnh và miễn dịch (kể cả trước năm 2000), thử nghiệm then chốt (lấy kết quả theo dõi dài nhất), thử nghiệm ngừng thuốc, khuyến cáo ELN 2025, hướng dẫn quốc gia và nghiên cứu tại Việt Nam; loại trừ báo cáo trùng lặp, tóm tắt hội nghị và nguồn chưa bình duyệt.

3. KẾT QUẢ

Tìm được 2.670 bài (riêng Việt Nam: 21). Từ kết quả này và qua tìm thủ công, chúng tôi chọn 26 tài liệu phù hợp mục tiêu: 7 nghiên cứu nền tảng, 12 thử nghiệm lâm sàng, 1 khuyến cáo quốc tế, 1 hướng dẫn quốc gia, 2 nghiên cứu tại Việt Nam và 3 tổng quan hoặc báo cáo khác.

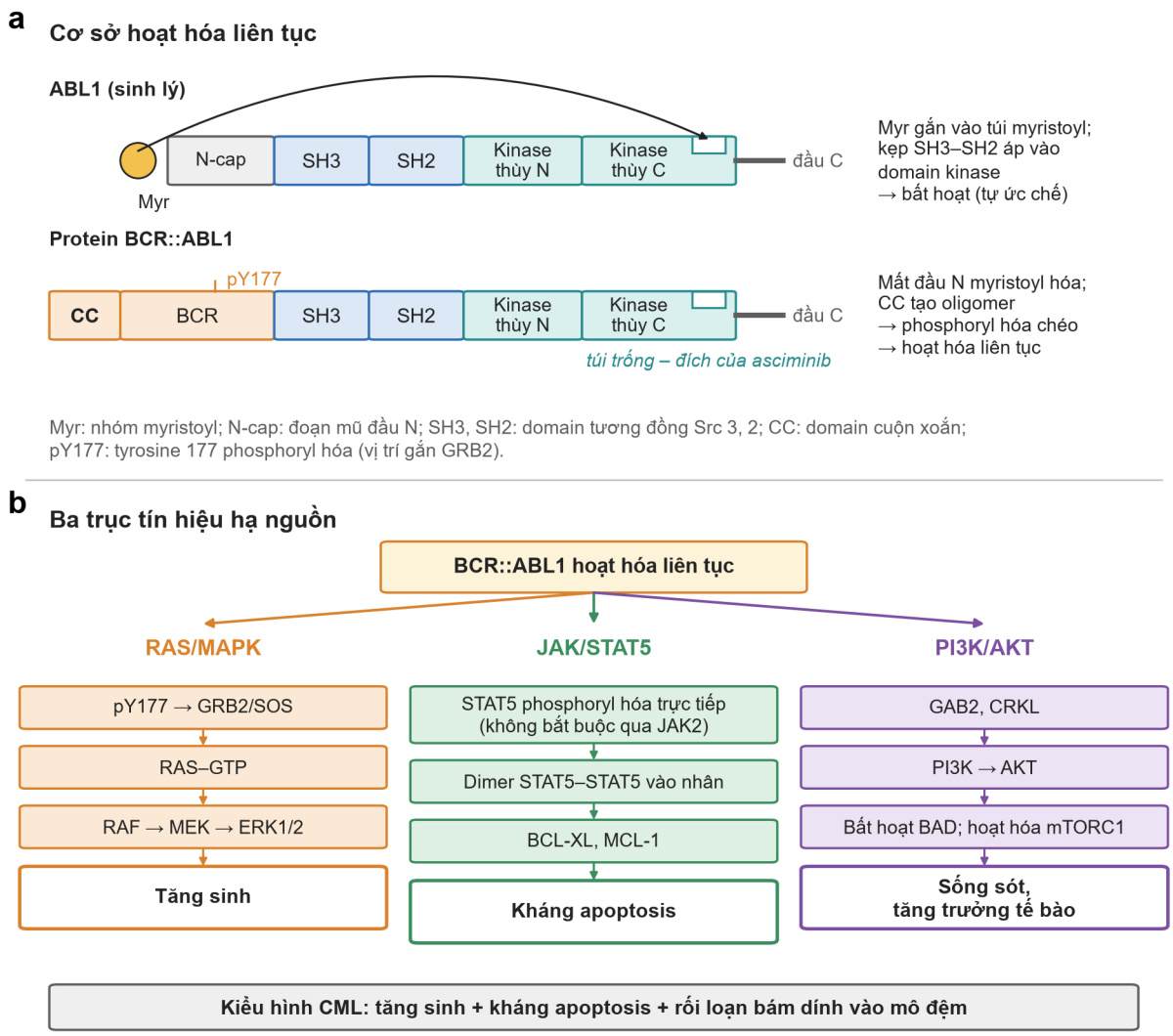
3.1. Cơ sở phân tử của BCR::ABL1 và sự tồn lưu của tế bào gốc bạch cầu ác tính

Ở trạng thái sinh lý, ABL1 (c-Abl) tự ức chế: nhóm myristoyl ở đầu N gắn vào túi myristoyl ở thùy C của domain kinase, giúp các domain SH3 và SH2 áp vào domain kinase như một "kẹp" giữ kinase bất hoạt (Hình 1a) [6].

Trong protein BCR::ABL1, trình tự BCR thay thế đầu N mang vị trí myristoyl hóa nên "kẹp" này không còn; domain cuộn xoắn của BCR tạo oligomer, giúp các domain kinase phosphoryl hóa chéo và ổn định ở hình thể hoạt động [6,7]. Điểm gãy ở M-bcr tạo p210 (transcript e13a2/e14a2), gặp ở khoảng 98% bệnh nhân CML [1]; điểm gãy ở m-bcr và μ-bcr lần lượt tạo p190 và p230 [7] (Hình 2a).

Kinase hoạt động liên tục kích hoạt ba trục tín hiệu: RAS/MAPK (qua phospho-Y177 huy động GRB2/SOS) thúc đẩy tăng sinh; JAK/STAT5 (STAT5 được phosphoryl hóa trực tiếp) điều khiển các gene kháng apoptosis như *BCL2L1* và *MCL1*; PI3K/AKT (qua GAB2 và CRKL) củng cố khả năng sống sót (Hình 1b) [7].

Tuy nhiên, quần thể nhỏ tế bào gốc bạch cầu ác tính (leukemic stem cell, LSC) $CD34^{+}CD38^{-}$ ở trạng thái nghỉ vẫn sống sót khi tiếp xúc imatinib nồng độ cao [8], được cho là nhờ các con đường sống còn thay thế và sự bảo vệ của vi môi trường tủy; vì vậy TKI thường không loại bỏ hoàn toàn LSC (Hình 2b).



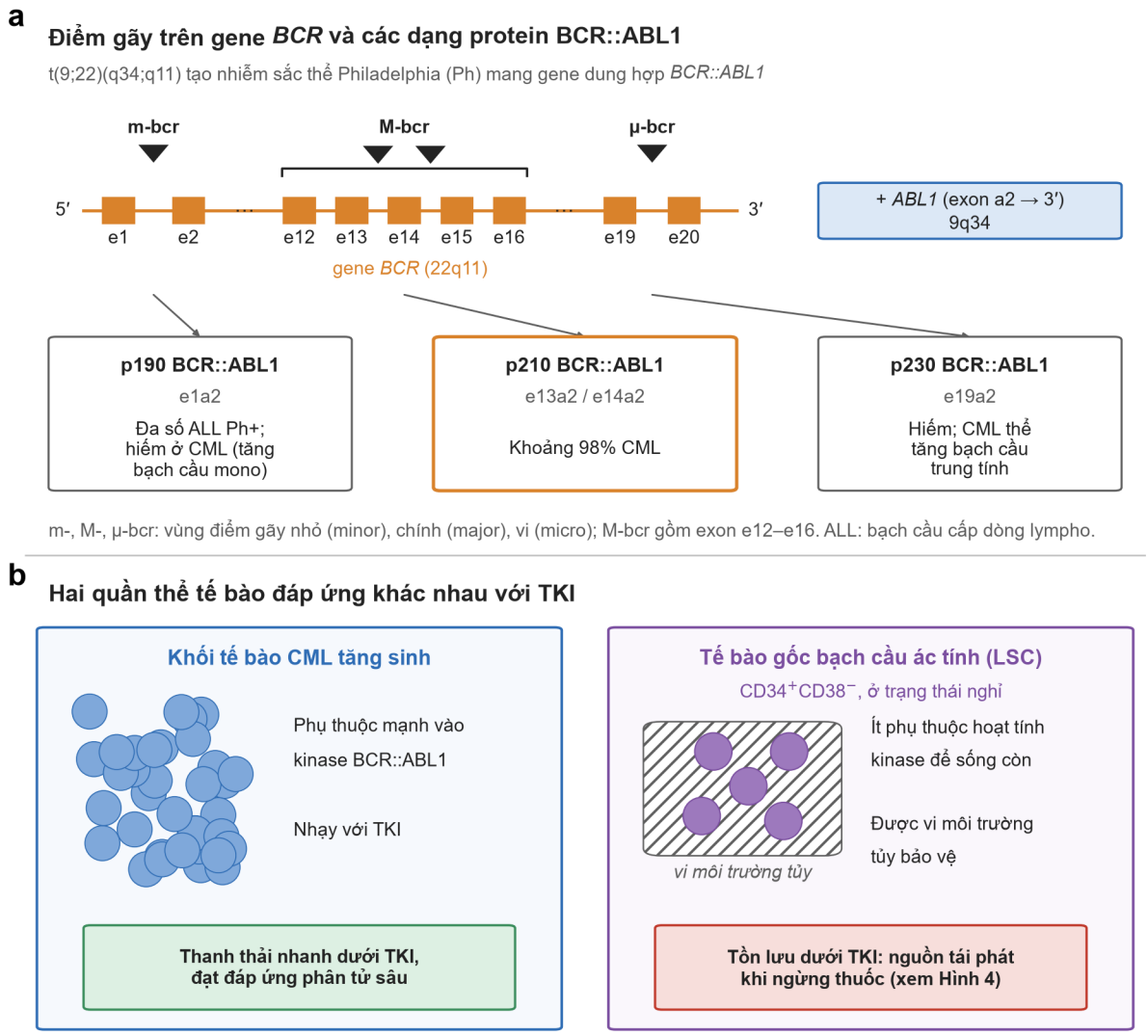
Hình 1. Cơ chế hoạt hóa BCR::ABL1 (a) và ba trục tín hiệu hạ nguồn (b). Sơ đồ do nhóm tác giả thiết kế dựa trên [1,6,7].

3.2. Tiến hóa của các thế hệ TKI

Mỗi nhóm TKI sau khắc phục một hạn chế của nhóm trước (Bảng 1). Imatinib cạnh tranh với adenosine triphosphate (ATP) và gắn hình thể không hoạt động (DFG-out) [6]; trong thử nghiệm IRIS, sống còn toàn bộ (overall survival, OS) ước tính 10 năm là 83,3% [5]. Các TKI thế hệ hai (dasatinib, nilotinib, bosutinib) có hoạt lực cao hơn, cho đáp ứng phân tử chính (major molecular response, MMR) nhanh và sâu hơn imatinib [9-11], nhưng chưa chứng minh lợi ích sống còn và không hiệu quả với T315I [1].

Ponatinib được thiết kế cho T315I: liên kết ba carbon–carbon (nhóm ethynyl) giúp phân tử vượt qua chuỗi bên isoleucine ở vị trí gác cổng [12]; do biến cố tắc động mạch phụ thuộc liều, thực hành hiện nay ưu tiên giảm liều khi đã đạt đáp ứng [1]. Asciminib là chất ức chế STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket), gắn vào túi myristoyl, tái lập trạng thái tự ức chế,

cho tỷ lệ MMR cao hơn bosutinib ở bệnh nhân đã dùng ít nhất hai TKI (ASCEMBL) [13] và cao hơn TKI do nghiên cứu viên lựa chọn ở bệnh nhân mới chẩn đoán (ASC4FIRST) [14] (Bảng 1). Với T315I, asciminib liều 200 mg × 2 lần/ngày đạt MMR ở 53,3% bệnh nhân đánh giá được (thời gian dùng thuốc trung vị 3,5 năm) [15].



Hình 2. Điểm gãy trên gene *BCR* và các dạng protein BCR::ABL1 (a); khác biệt đáp ứng với TKI giữa khối tế bào tăng sinh và LSC (b). Sơ đồ do nhóm tác giả thiết kế dựa trên [1-4,7,8].

ELN 2025 khuyến cáo chọn TKI dòng một theo mục tiêu điều trị (sống còn hay TFR), nguy cơ theo thang ELTS (EUTOS long-term survival) và bệnh đồng mắc: tránh dasatinib khi có bệnh phổi; cân nhắc tránh bosutinib khi có bệnh tiêu hóa, gan hoặc thận; tránh nilotinib khi có đái tháo đường, nguy cơ tim mạch cao hoặc tiền sử viêm tụy; khi có độc tính, ưu tiên giảm liều trước khi đổi thuốc. Mốc đáp ứng thuận lợi là *BCR::ABL1* theo thang quốc tế (International Scale, IS) ≤ 10% ở tháng 3, ≤ 1% ở tháng 6 và ≤ 0,1% ở tháng 12; ở mức cảnh báo có thể cần

đổi thuốc, ở mức không thuận lợi (như > 10% ở tháng 6, mất đáp ứng) hoặc có đột biến kháng thuốc thì nên đổi TKI [1].

Bảng 1. Các thế hệ TKI ức chế BCR::ABL1 trong điều trị CML

Thế hệ	Thuốc	Cơ chế / kiểu gắn	Thử nghiệm then chốt	Hiệu quả tiêu biểu	T315I	Tác dụng phụ chính
1	Imatinib	Cạnh tranh với ATP; gắn hình thể không hoạt động (DFG-out)	IRIS (10 năm) [5]	OS ước tính 10 năm 83,3%; CCyR tích lũy 82,8%	Không	Phù, giảm tế bào máu, rối loạn tiêu hóa
2	Dasatinib	Ức chế kép SRC/ABL; gắn hình thể hoạt động	DASISION (5 năm) [9]	MMR 5 năm 76% so với 64%; OS 5 năm 91%	Không	Tràn dịch màng phổi, tăng áp phổi, tăng LGL
2	Nilotinib	Dẫn chất imatinib; chọn lọc ABL	ENESTnd (10 năm) [10]	MMR tích lũy 10 năm 77,7%† so với 62,5%	Không	Tim mạch – chuyển hóa, kéo dài QT, tăng đường huyết
2	Bosutinib	Ức chế kép SRC/ABL; ít ức chế KIT/PDGFR	BFORE (5 năm) [11]	MMR tích lũy 5 năm 73,9% so với 64,6%	Không	Tiêu chảy, tăng men gan
3	Ponatinib	Cạnh tranh với ATP; liên kết ba (ethynyl) vượt qua T315I	PACE (5 năm) [12]	MCyR 60% (CML pha mạn); OS 5 năm 73%	Có	Biến cố tắc động mạch phụ thuộc liều
4	Asciminib	Dị lập thể (STAMP); gắn túi myristoyl	ASCEMBL [13]; ASC4FIRST [14]	MMR: ASCEMBL tuần 156 33,8% so với 10,5% (bosutinib); ASC4FIRST tuần 96 74,1% so với 52,0% (nhóm chứng)	Có‡ [15]	Giảm tiểu cầu, tăng lipase, tăng huyết áp [1]

Chú thích: *so sánh với imatinib nếu không ghi khác; ASCEMBL, PACE: đã dùng TKI; còn lại: mới chẩn đoán. OS: sống còn toàn bộ; CCyR/MCyR: đáp ứng di truyền tế bào hoàn toàn/chính; MMR: đáp ứng phân tử chính (BCR::ABL1^{IS} ≤ 0,1%); nhóm chứng của ASC4FIRST: TKI do nghiên cứu viên lựa chọn (imatinib hoặc TKI thế hệ hai); LGL: tế bào lympho hạt lớn. †Nilotinib 300 mg × 2 lần/ngày. ‡Asciminib 200 mg × 2 lần/ngày.*

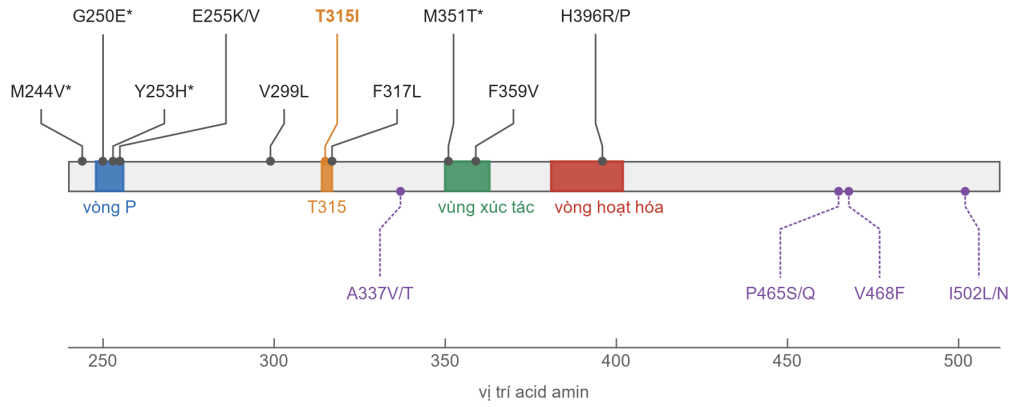
3.3. Cơ chế kháng thuốc và hệ quả lâm sàng

Kháng phụ thuộc BCR::ABL1 chủ yếu do đột biến điểm vùng kinase (vòng P, vị trí gác cổng T315, vòng hoạt hóa) (Hình 3a). T315I gây kháng imatinib và TKI thế hệ hai do mất liên kết hydro và cản trở không gian [16]. Mỗi TKI có phổ đột biến kháng thuốc riêng nên xét nghiệm đột biến giúp chọn thuốc (Hình 3b) [1]. Đột biến ở hoặc gần túi myristoyl (như A337V/T, P465S/Q, V468F) gây kháng asciminib nhưng còn nhạy TKI cạnh tranh với ATP; M244V và F359V/I/C cũng làm giảm hiệu quả của asciminib; đột biến phức hợp có T315I có thể kháng cả ponatinib và asciminib [1]. Tại Việt Nam, đột biến vùng kinase gặp ở 35,5% trong số 488 bệnh nhân kháng imatinib, thường nhất là G250E, Y253H, M351T và M244V [17].

ELN 2025 chỉ định xét nghiệm đột biến khi kháng thuốc, có dấu hiệu cảnh báo hoặc ở pha cơn nguyên bào; không làm thường quy lúc chẩn đoán pha mạn, cũng không làm khi mất MMR sau ngừng thuốc; ưu tiên giải trình tự thế hệ mới (next-generation sequencing, NGS) trên cDNA, nếu chưa có NGS thì có thể dùng Sanger [1]. Kháng độc lập với BCR::ABL1 do tổn thương di truyền bổ sung (*ASXL1*, *RUNX1*, *IKZF1*, *TP53*) thường không giải quyết được nếu chỉ đổi TKI [1].

a **Vị trí một số đột biến trên vùng kinase BCR::ABL1**

Phía trên: đột biến điểm thường gặp; phía dưới (tím): đột biến ở hoặc gần túi myristoyl; * thường gặp tại Việt Nam.



b **TKI được ELN 2025 khuyến cáo theo đột biến**

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib	Asciminib
M244V	✗	✓	✓	✓	✓	✗
Y253H	✗	✓	✗	✓	✓	✓
E255K/V	✗	✓	✗	✗	✓	✓
V299L	✗	✗	✓	✗	✓	✓
T315I	✗	✗	✗	✗	✓	✓[a]
F317L/V/I/C, T315A	✗	✗	✓	✓	✓	✓
F359V/I/C	✗	✓	✗	✗	✓	✗
Túi myristoyl (A337V/T, P465S/Q…)	✓	✓	✓	✓	✓	✗
G250E, M351T, H396R/P	–	–	–	–	–	–

✓ được khuyến cáo ✗ không nằm trong khuyến cáo – không có trong bảng ELN 2025

[a] Asciminib liều 200 mg × 2 lần/ngày. Phần lớn dữ liệu độ nhạy theo đột biến xuất phát từ mô hình *in vitro*.

NGS trên cDNA được ưu tiên; Sanger chấp nhận được khi chưa có NGS.

Hình 3. Đột biến vùng kinase BCR::ABL1: vị trí (a) và các TKI được ELN 2025 khuyến cáo theo đột biến (b). Sơ đồ do nhóm tác giả thiết kế dựa trên [1,15,17].

3.4. Lui bệnh không cần điều trị

Trong gần một thập kỷ đầu của kỷ nguyên imatinib (2001–2010), TKI được dùng vô thời hạn. Trong thử nghiệm STIM (2010), ở bệnh nhân có bệnh tồn lưu không phát hiện được ≥ 2 năm, khoảng 40% chưa tái phát phân tử sau 12

tháng ngừng imatinib [18]. Phân tích cuối của EURO-SKI (728 bệnh nhân) ghi nhận 61% và 46% còn duy trì MMR tại tháng 6 và tháng 36 [19]; sau TKI thế hệ hai, tỷ lệ duy trì TFR ở năm thứ 5 là 42,6% với nilotinib (ENESTfreedom) [20] và 44% với dasatinib (DASFREE) [21]. Như vậy, khoảng 40–50% bệnh nhân đủ tiêu chuẩn duy trì được TFR; hơn 80% trường hợp mất MMR xảy ra trong 6–8 tháng đầu, 90–95% đạt lại đáp ứng sâu khi điều trị lại, nguy cơ chuyển cấp ≤ 0,1% [1]. Khả năng duy trì TFR cao hơn khi dùng TKI lâu hơn, duy trì đáp ứng phân tử sâu (deep molecular response, DMR) lâu hơn và khi transcript là e14a2 [1,19].

Theo ELN 2025 [1], điều kiện bắt buộc là CML pha mạn lần đầu, bệnh nhân muốn ngừng thuốc và đồng ý theo dõi sát, phòng xét nghiệm định lượng theo IS có chất lượng cao và trả kết quả nhanh. Mức tối thiểu cho phép ngừng thuốc: điều trị dòng một, hoặc dòng hai nếu đổi thuốc do không dung nạp hoặc do kháng vì đột biến còn nhạy với TKI khác; transcript e13a2 hoặc e14a2; dùng TKI trên 5 năm (trên 4 năm với TKI thế hệ hai) và DMR (MR4: *BCR::ABL1*^{IS} ≤ 0,01%; MR4.5: ≤ 0,0032%) trên 2 năm. Mức tối ưu là dùng TKI trên 5 năm và DMR trên 3 năm (MR4) hoặc trên 2 năm (MR4.5). Sau ngừng thuốc, định lượng *BCR::ABL1* mỗi 6–8 tuần trong 6 tháng đầu, mỗi 2 tháng đến tháng 12, sau đó mỗi 3–6 tháng; điều trị lại khi mất MMR.

Một số bệnh nhân giữ được TFR dù vẫn phát hiện *BCR::ABL1* ở mức thấp, gợi ý giám sát miễn dịch có thể góp phần kiểm soát bệnh tồn lưu. Tỷ lệ tế bào diệt tự nhiên (natural killer, NK) trưởng thành cao lúc ngừng thuốc liên quan với duy trì TFR [22]. Ở bệnh nhân đạt DMR, tế bào T hiệu ứng được phục hồi, biểu hiện PD-1 (programmed cell death protein 1) giảm, tế bào T điều hòa (Treg) và tế bào ức chế có nguồn gốc tủy (MDSC) cũng giảm [23]. Tuy nhiên, đây chủ yếu là mối liên quan ở nhóm nhỏ, chưa có dấu ấn miễn dịch chuẩn hóa để quyết định ngừng thuốc ở từng bệnh nhân (Hình 4b).

Khoảng 20–30% bệnh nhân có hội chứng ngừng TKI (đau cơ xương khớp), không dự báo tái phát và đáp ứng với thuốc chống viêm không steroid hoặc corticosteroid ngắn ngày [1,24].

4. BÀN LUẬN

Hơn sáu thập kỷ, từ nhiễm sắc thể Philadelphia (1960) đến asciminib (2021), CML cho thấy sinh học phân tử đã đi vào thực hành điều trị: chọn TKI theo phổ đột biến, dùng ponatinib hoặc asciminib khi có T315I, ngừng thuốc khi gánh nặng bệnh tồn lưu đủ thấp. Tuy vậy, vẫn còn nhiều điều chưa rõ.

Khoảng một nửa số bệnh nhân được chọn lọc kỹ vẫn tái phát sau ngừng thuốc. Sự tồn lưu của LSC giải thích vì sao TKI khó loại bỏ hết bệnh, còn việc một số bệnh nhân giữ được TFR dù vẫn phát hiện *BCR::ABL1* gợi ý vai trò kiểm soát của vật chủ. Hai yếu tố này cùng liên quan đến TFR nhưng chưa đánh giá được ở từng bệnh nhân, nên tiêu chí ngừng thuốc vẫn áp dụng chung cho mọi người. Cần thêm công cụ tiên lượng cho từng người, dựa trên động học *BCR::ABL1* và kiểu hình miễn dịch.

Tại Việt Nam, CML được quản lý theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y tế [25]. Một nghiên cứu tại Thành phố Hồ Chí Minh ghi nhận, trong 93 bệnh nhân pha mạn đã đạt MMR với imatinib, 60,2% đủ tiêu chí ngừng thuốc của National Comprehensive Cancer Network 2019 sau trung vị 71 tháng [26]. Muốn ngừng TKI an toàn, cần xét nghiệm *BCR::ABL1* chuẩn hóa theo IS, đủ nhạy MR4.5, trả kết quả nhanh, và cần tiếp cận được TKI mới cùng xét nghiệm đột biến.



Hình 4. TFR trong CML: (a) các thử nghiệm ngừng thuốc then chốt; (b) mô hình giả thuyết về vai trò miễn dịch; (c) sơ đồ minh họa động học tái phát hai pha, không phải dữ liệu của một thử nghiệm cụ thể. Sơ đồ do nhóm tác giả thiết kế dựa trên [1,18-23].

Bài có một số hạn chế: tài liệu do chúng tôi tự chọn nên có thể thiên lệch; các tạp chí tiếng Việt ngoài PubMed chưa được tìm có hệ thống; định nghĩa tái phát khác nhau giữa các thử nghiệm (STIM tính khi bệnh phát hiện lại được, EURO-SKI tính khi mất MMR) nên con số 40–50% chỉ là ước lượng; dữ liệu miễn dịch chủ yếu là mối liên quan ở nhóm nhỏ.

5. KẾT LUẬN

Hiểu biết về cơ chế BCR::ABL1 cùng các thế hệ TKI đã biến CML thành bệnh mạn tính kiểm soát được và giúp giải thích một số quyết định

trong điều trị. Ngừng TKI có thể an toàn ở bệnh nhân đủ tiêu chuẩn khi được theo dõi phân tử chuẩn hóa theo thang quốc tế. Do LSC còn tồn lưu và chưa có dấu ấn miễn dịch chuẩn hóa, "chữa khỏi" vẫn mang tính xác suất.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả cảm ơn các đồng nghiệp đã góp ý cho bài tổng quan. Chúng tôi có dùng công cụ trí tuệ nhân tạo để hỗ trợ biên tập và dựng hình, và chịu trách nhiệm toàn bộ nội dung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2025;39(8):1797-1813. doi:10.1038/s41375-025-02664-w
2. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*. 1960;132(3438):1497.
3. Rowley JD. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243(5405):290-293. doi:10.1038/243290a0
4. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell*. 1984;36(1):93-99. doi:10.1016/0092-8674(84)90077-1
5. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917-927. doi:10.1056/NEJMoa1609324
6. Nagar B, Hantschel O, Young MA, et al. Structural basis for the autoinhibition of c-Abl tyrosine kinase. *Cell*. 2003;112(6):859-871. doi:10.1016/s0092-8674(03)00194-6
7. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3343-3356. doi:10.1182/blood.v96.10.3343
8. Graham SM, Jørgensen HG, Allan E, et al. Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro. *Blood*. 2002;99(1):319-325. doi:10.1182/blood.v99.1.319
9. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333-2340. doi:10.1200/JCO.2015.64.8899
10. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021;35(2):440-453. doi:10.1038/s41375-020-01111-2
11. Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia*. 2022;36(7):1825-1833. doi:10.1038/s41375-022-01589-y
12. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404. doi:10.1182/blood-2016-09-739086

13. Mauro MJ, Minami Y, Hochhaus A, et al. Asciminib remained superior vs bosutinib in late-line CML-CP after nearly 4 years of follow-up in ASCEMBL. *Blood Adv*. 2025;9(16):4248-4259. doi:10.1182/bloodadvances.2025016042

14. Cortes JE, Hughes TP, Wang J, et al. Asciminib demonstrates superior efficacy and safety in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the ASC4FIRST trial. *Blood*. 2026;147(13):1433-1446. doi:10.1182/blood.2025029210

15. Cortes JE, Rea D, Mauro MJ, et al. Asciminib monotherapy in patients with BCR::ABL1 T315I-mutated chronic-phase chronic myeloid leukemia: phase 1 trial final results. *Leukemia*. 2026;40(9):1893-1900. doi:10.1038/s41375-026-02972-9

16. O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;110(7):2242-2249. doi:10.1182/blood-2007-03-066936

17. Dung PC, Phu HDV, Van Dong C, et al. Characteristics of BCR::ABL1 kinase domain mutations in Vietnamese chronic myeloid leukemia patients. *Leuk Res Rep*. 2025;23:100512. doi:10.1016/j.lrr.2025.100512

18. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1029-1035. doi:10.1016/S1470-2045(10)70233-3

19. Mahon FX, Pfirrmann M, Dulucq S, et al. European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial (EURO-SKI) in chronic myeloid leukemia: final analysis and novel prognostic factors for treatment-free remission. *J Clin Oncol*. 2024;42(16):1875-1880. doi:10.1200/JCO.23.01647

20. Radich JP, Hochhaus A, Masszi T, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: 5-year update of the ENESTfreedom trial. *Leukemia*. 2021;35(5):1344-1355. doi:10.1038/s41375-021-01205-5

21. Shah NP, García-Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, et al. Treatment-free remission after dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase with deep molecular response: final 5-year analysis of DASFREE. *Br J Haematol*. 2023;202(5):942-952. doi:10.1111/bjh.18883

22. Ilander M, Olsson-Strömberg U, Schlums H, et al. Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2017;31(5):1108-1116. doi:10.1038/leu.2016.360

23. Hughes A, Clarson J, Tang C, et al. CML patients with deep molecular responses to TKI have restored immune effectors and decreased PD-1 and immune suppressors. *Blood*. 2017;129(9):1166-1176. doi:10.1182/blood-2016-10-745992

24. Richter J, Söderlund S, Lübking A, et al. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2821-2823. doi:10.1200/JCO.2014.55.6910

25. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học (ban hành kèm theo

Quyết định số 1832/QĐ-BYT ngày 01/7/2022). Hà Nội: Bộ Y tế; 2022.

26. Dung PC, Ha CT, Thy TNX, et al. Characteristics of chronic myeloid leukemia patients achieving deep molecular response in Vietnam. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(17):e42020. doi:10.1097/MD.0000000000042020

ABSTRACT

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: FROM BCR::ABL1 MOLECULAR MECHANISMS TO TREATMENT-FREE REMISSION

Objective: To review the molecular mechanisms of chronic myeloid leukemia (CML), the design of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and the basis of treatment-free remission (TFR) under the 2025 European LeukemiaNet (ELN) recommendations, to explain several key clinical decisions.

Search and review methods: Narrative review; PubMed search (January 2000–August 2026) supplemented by manual searching; prioritizing foundational mechanistic studies, pivotal trials, recommendations and Vietnamese studies.

Results: The BCR::ABL1 protein loses autoinhibition and constitutively activates the RAS/MAPK, JAK/STAT5 and PI3K/AKT axes. After imatinib, successive TKI classes overcame earlier limitations: second-generation TKIs, ponatinib (active against T315I) and asciminib (allosteric inhibition via the myristoyl pocket). Kinase domain mutations guide drug selection; some confer resistance to asciminib. Leukemic stem cells (LSCs) persist despite deep molecular response. About 40–50% of patients eligible for discontinuation maintain TFR; immune surveillance may contribute to control of residual disease.

Conclusion: Molecular mechanisms help explain several clinical decisions in CML. TKI discontinuation is safe only with appropriate patient selection and molecular monitoring standardized to the International Scale; "cure" remains probabilistic.

Keywords: *Chronic myeloid leukemia, BCR::ABL1, tyrosine kinase inhibitors, asciminib, treatment-free remission.*