VAI TRÒ CỦA THUỐC SINH HỌC TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO: XU HƯỚNG CÁ THỂ HÓA ĐIỀU TRỊ

Trần Minh Quang[1, 2]
Võ Triều Vỉ[1]
Trịnh A Nữ Vũ Quỳnh[1]
Vũ Thị Ly Ly Ngọc[1]

[1] *Bệnh viện Truyền máu Huyết học*
[2] *Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*

Tác giả chịu trách nhiệm
Trần Minh Quang
Bệnh viện Truyền máu Huyết học
Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
Email: quangtm@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 07/08/2026
Ngày phản biện: 19/10/2026
Ngày đồng ý đăng: 15/11/2026

DOI: 10.52322/jocmbmh.156.0201

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tổng quan vai trò của thuốc sinh học và xu hướng cá thể hóa điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho.

Phương pháp: Nghiên cứu tổng hợp kiến thức và các quan điểm khoa học theo hướng dẫn PRISMA, sử dụng các tài liệu thứ cấp của các tổ chức y tế uy tín và 10 nghiên cứu bằng tiếng Anh được phân tích bằng phương pháp tổng hợp tường thuật.

Kết quả: Tổng quan 10 nghiên cứu cho thấy thuốc sinh học (blinatumomab, inotuzumab, CAR-T) nâng tỷ lệ âm tính hóa MRD lên đến 93%. Phác đồ phối hợp TKI và kháng thể đơn dòng góp phần mở ra kỷ nguyên "không hóa trị" bước một cho nhóm Ph+ ALL với tỷ lệ CR đạt 98%, đồng thời công nghệ CAR-T song đích được phát triển nhằm khắc phục cơ chế kháng thuốc.

Kết luận: Thuốc sinh học đóng vai trò cách mạng và là nền tảng trong xu hướng cá thể hóa điều trị ALL hiện đại. Việc ứng dụng các liệu pháp trúng đích và tế bào tiên tiến giúp dọn sạch tế bào u ở cấp độ phân tử, biến thước đo MRD thành chỉ dấu tiên lượng sống còn quan trọng, góp phần thay thế phác đồ rập khuôn cũ.

Từ khóa: *Vai trò, thuốc sinh học, cá thể hóa, bạch cầu cấp dòng lympho.*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng lympho (ALL) là bệnh lý hệ tạo máu ác tính tiến triển nhanh. Ở người lớn hoặc nhóm tái phát/kháng trị (R/R ALL), tiên lượng thường rất xấu. Phác đồ hóa trị liều cao kết hợp ghép tủy đồng loài (allogeneic HSCT) dù là lựa chọn kinh điển, song bộc lộ nhiều hạn chế do độc tính nặng nề và bất lực trong việc xóa sạch bệnh tồn dư tối thiểu (MRD) ở cấp độ phân tử [1,2]. Khoảng 50% bệnh nhân thuyên giảm vẫn tái phát trong vòng một năm do tế bào gốc ung thư lẩn khuất [3,4].

Sự bế tắc này thúc đẩy cuộc cách mạng của các liệu pháp sinh học gồm kháng thể lưỡng đặc hiệu (BiTE), kháng thể liên hợp thuốc (ADC), liệu pháp tế bào CAR-T và thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) [1,5-7]. Chúng giúp quét sạch MRD và mở ra kỷ nguyên phác đồ không hóa chất

(Chemo-free) [8-10]. Song song đó, sự hiểu biết về tính không đồng nhất di truyền giúp đẩy mạnh xu hướng cá thể hóa, phân tầng nguy cơ động dựa trên đáp ứng phân tử sớm nhằm tối ưu hóa việc lựa chọn thuốc đúng thời điểm [7,11-13].

Tại Việt Nam, việc hệ thống hóa các bằng chứng đột phá này còn hạn chế, khiến lâm sàng gặp thách thức trong việc định hình "chân dung bệnh nhân lý tưởng" và chuẩn hóa quy trình theo dõi MRD [7,14]. Do đó, thực hiện nghiên cứu tổng quan này là cần thiết [1,15]. Nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu: Đánh giá toàn diện vai trò, cơ chế tác động và hiệu lực lâm sàng của các nhóm thuốc sinh học tiên tiến, phân tích các xu hướng và giá trị tiên lượng của việc cá thể hóa điều trị dựa trên xét nghiệm di truyền phân tử và mức độ đáp ứng tồn dư tối thiểu (MRD) của người bệnh.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu áp dụng phương pháp tổng hợp kiến thức và các quan điểm khoa học.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Nguồn tài liệu thứ cấp

- Các nghiên cứu về vai trò của thuốc sinh học trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho và xu hướng cá thể hóa điều trị trên cơ sở dữ liệu khoa học gồm PubMed, Embase, Google Scholar.

- Các báo cáo về hướng dẫn điều trị của thuốc sinh học trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho và xu hướng cá thể hóa điều trị trên cơ sở dữ liệu của National Comprehensive Cancer Network, European Hematology Association, World Health Organization (WHO).

2.2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn tài liệu

- Sử dụng các thiết kế nghiên cứu phù hợp, bao gồm nghiên cứu thực nghiệm, bán thực nghiệm, nghiên cứu quan sát (cắt ngang, theo dõi dọc) hoặc đánh giá trước và sau của các phương pháp điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho.

- Các báo cáo đánh giá, phân tích hiệu quả, vai trò hoặc xu hướng cá thể hóa trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho.

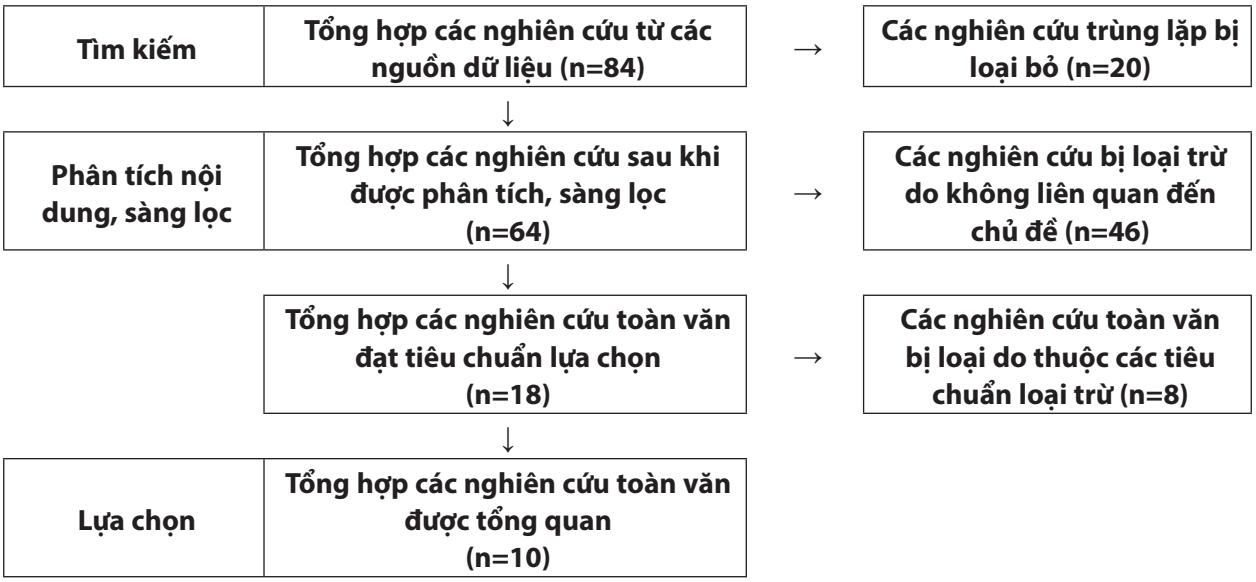
- Tài liệu được công bố bằng tiếng Anh.

2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ tài liệu: Các bài viết hoặc ý kiến chuyên gia không đảm bảo tính tin cậy do thiếu dữ liệu thực chứng, các nội dung tóm tắt hội nghị khoa học không có toàn văn dẫn chứng, nghiên cứu trùng lặp. Các nghiên cứu tổng quan được sử dụng để tham khảo và đối chiếu nhưng không đưa vào phân tích chính.

2.2.4. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 12/2025 đến tháng 06/2026.

2.3. Phương pháp tổng quan: Nghiên cứu áp dụng phương pháp tổng hợp kiến thức và các quan điểm khoa học dựa trên hướng dẫn của phương pháp tổng quan tài liệu PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Các tài liệu được tìm kiếm theo các từ khóa liên quan đến chủ đề, phân tích nội dung và sàng lọc, cuối cùng tổng hợp theo các nhóm nội dung chính của chủ đề nghiên cứu.

2.3.1. Phương thức tìm kiếm tài liệu: Sử dụng các từ khóa kết hợp liên quan đến vai trò, hiệu quả của thuốc sinh học, các xu hướng cá thể hóa trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, như:



Sơ đồ 1. Quy trình tìm kiếm, phân tích, sàng lọc và chọn tài liệu tổng quan

("Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "ALL") AND ("Biologic therapy" OR "Biological therapy" OR "Immunotherapy" OR "Monoclonal antibody" OR "Blinatumomab" OR "Inotuzumab ozogamicin" OR "CAR-T cell therapy") AND ("Precision medicine" OR "Personalized medicine" OR "Individualized treatment").

2.3.2. Trích lọc, phân tích dữ liệu: Các tài liệu sau khi sàng lọc và lựa chọn để nghiên cứu, được quản lý bằng phần mềm EndNote X7. Dữ liệu được trích xuất theo các nội dung sau: Mã số, tác giả và năm, quốc gia, thiết kế nghiên cứu, đối tượng và cỡ mẫu, liệu pháp/thuốc sử dụng, kết quả và phát hiện chính. Sử dụng phương pháp "Tổng hợp tường thuật (Narrative Synthesis)" để tóm tắt, so sánh, diễn giải và kết nối các kết quả từ nhiều nghiên cứu bằng lời văn. Nghiên cứu dựa trên tiêu chí các báo cáo và xuất bản khoa học đã được bình duyệt để đảm bảo độ tin cậy và giá trị của các bằng chứng. Nghiên cứu không đánh giá chất lượng hệ thống các tài liệu tổng quan.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của các nghiên cứu về thuốc sinh học trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho

Tổng hợp từ các nghiên cứu trên, đặc điểm của các nghiên cứu về thuốc sinh học trong điều trị ALL phản ánh bước chuyển mình mạnh mẽ của y học chính xác, tập trung vào ba xu hướng cốt lõi: can thiệp sớm, tối ưu hóa công nghệ tế bào và lấy đáp ứng phân tử làm thước đo chính.

Trước hết, các nghiên cứu bao quát toàn bộ kim tự tháp chứng cứ từ thử nghiệm pha I/II đánh giá tính an toàn [13,17,22,23], dữ liệu thực tế khẳng định giá trị thế giới thực (nghiên cứu NEUF) [19], đến các tổng quan hệ thống và phân tích gộp [21,24]. Xu hướng nổi bật hiện nay là dịch chuyển chiến lược từ điều trị cứu vãn nhóm tái phát/kháng trị (R/R ALL) [17,18,20,22] sang can thiệp rất sớm ngay từ bước một (Upfront) hoặc giai đoạn củng cố đầu tiên [13,23]. Việc đưa thuốc sinh học lên điều trị ban đầu giúp đạt trạng thái lui bệnh sâu hơn, ngăn chặn tế bào ác tính lẩn trốn hoặc đột biến kháng thuốc [13,23].

Đáng chú ý, kỷ nguyên "không hóa trị" (Chemo-free) đang được định hình rõ nét nhờ phối hợp đa đích sinh học [23]. Sự kết hợp giữa TKI và kháng thể lưỡng đặc hiệu không chỉ nhắm trúng đột biến gen mà còn tạo ra "hiệu ứng điều hòa miễn dịch" sâu sắc [16,23]. Các nghiên cứu cho thấy thuốc sinh học có khả năng tái cấu trúc vi môi trường, kích hoạt tế bào T nội sinh tự tấn công ung thư, giảm độc tính nặng nề của hóa trị [16,23].

Bảng 1. Các nghiên cứu về vai trò của thuốc sinh học trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho

Mã số	Tác giả và năm	Quốc gia	Thiết kế nghiên cứu	Đối tượng và cỡ mẫu	Liệu pháp/Thuốc sử dụng	Kết quả và phát hiện chính
1	Ansuinelli và cs. (2026) [16]	Ý	Báo cáo thử nghiệm lâm sàng	Bệnh nhân Ph+ ALL mới chẩn đoán	Phối hợp TKI + kháng thể đơn dòng: dasatinib + blinatumomab so với ponatinib + blinatumomab	Đánh giá và so sánh hiệu ứng điều hòa miễn dịch (Immunomodulatory effect) giữa hai phác đồ phối hợp thuốc sinh học nhắm trúng đích.
2	Heng và cs. (2020) [17]	Trung Quốc	Thử nghiệm lâm sàng Pha I, 1 nhánh, nhãn mở	10 bệnh nhân ALL tái phát/kháng trị (r/r ALL)	Liệu pháp tế bào CAR-T tự thân nhân hóa kháng CD19 (hCAR-T)	100% (10/10) bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn (CR). Việc nhân hóa vùng scFv của CAR giúp giảm thiểu tính sinh miễn dịch do thành phần có nguồn gốc từ chuột, kéo dài thời gian tồn tại của tế bào CAR-T và giảm tỷ lệ tái phát.
3	Wang và cs. (2020) [18]	Trung Quốc	Nghiên cứu so sánh hồi cứu	Bệnh nhân r/r ALL	CAR-T đơn đích CD19 so với CAR-T song đích/lưỡng đặc hiệu CD19/CD22	Liệu pháp CAR-T song đích CD19/CD22 cho tỷ lệ CR tương đương CAR-T đơn đích CD19 (86,7% so với 91,4%), ít hội chứng giải phóng cytokine nặng hơn, nhưng không làm giảm tỷ lệ tái phát.
4	Boissel và cs. (2023) (Nghiên cứu NEUF) [19]	Đa quốc gia (Châu Âu: Pháp, Ý, Tây Ban Nha, Nga, Đức, Áo, v.v.)	Nghiên cứu quan sát hồi cứu trong thực tế lâm sàng (EAP)	249 bệnh nhân người lớn B-cell ALL (109 ca MRD+ và 140 ca R/R; gồm cả nhóm Ph+ và Ph-)	Kháng thể lưỡng đặc hiệu blinatumomab	Xác nhận hiệu quả cao trong thế giới thực. Nhóm MRD+: tỷ lệ đáp ứng MRD đạt 93% (Ph-) và 64% (Ph+). Nhóm R/R: tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn đạt 51% (Ph-) và 41% (Ph+).

Mã số	Tác giả và năm	Quốc gia	Thiết kế nghiên cứu	Đối tượng và cỡ mẫu	Liệu pháp/Thuốc sử dụng	Kết quả và phát hiện chính
5	An và cs. (2020) [20]	Trung Quốc	Thử nghiệm lâm sàng Pha II không ngẫu nhiên	51 bệnh nhân r/r B-ALL (47 bệnh nhân đủ điều kiện truyền tế bào)	Liệu pháp CAR-T CD19 tự thân (Sino19)	Tỷ lệ lui bệnh toàn bộ đạt 80,9%. Nghiên cứu cho thấy các đặc điểm của bệnh nhân như tổn thương ngoài tủy (EMD) và nồng độ tế bào Tregs cao trước khi truyền là các yếu tố nguy cơ độc lập làm giảm thời gian sống còn OS và RFS.
6	Bassan và cs. (2025) (Nghiên cứu GIMEMA LAL2317) [13]	Ý	Thử nghiệm lâm sàng Pha II	149 bệnh nhân người lớn (18–65 tuổi) bị Ph-B-lineage ALL	Blinatumomab sử dụng sớm (upfront consolidation) kết hợp các khối hóa trị	Việc đưa blinatumomab vào sớm giúp tăng tỷ lệ âm tính hóa MRD từ 72% (sau hóa trị) lên đến 93% (sau chu kỳ blinatumomab đầu tiên), giúp cải thiện đáng kể thời gian sống còn 3 năm của bệnh nhân.
7	Marks và cs. (2025) [21]	Đa quốc gia (Anh, Mỹ, Tây Ban Nha, Canada, Ý, Đức)	Tổng quan hệ thống văn liệu (Systematic Literature Review)	Bệnh nhân R/R ALL người lớn và trẻ em	Kháng thể liên hợp thuốc nhắm CD22: inotuzumab ozogamicin (InO)	Tổng hợp dữ liệu để phác họa và định hình chân dung bệnh nhân lý tưởng cho điều trị bằng InO, giúp đạt tỷ lệ lui bệnh rất cao ngay cả ở những nhóm bệnh nhân có tiên lượng xấu.
8	Hu và cs. (2021) [22]	Trung Quốc	Thử nghiệm lâm sàng Pha I leo liều, nhãn mở	Bệnh nhân r/r B-cell ALL	CAR-T vạn năng song đích CD19/CD22 chỉnh sửa bằng CRISPR/Cas9 (CTA101)	Cho thấy quy trình sản xuất tế bào CAR-T vạn năng "sẵn có" (off-the-shelf) an toàn và hiệu quả. Việc dùng CRISPR/Cas9 bất hoạt vùng TRAC và gen CD52 giúp tế bào CAR-T tránh được sự thải ghép của vật chủ và ngăn chặn lẩn trốn kháng nguyên.

Mã số	Tác giả và năm	Quốc gia	Thiết kế nghiên cứu	Đối tượng và cỡ mẫu	Liệu pháp/Thuốc sử dụng	Kết quả và phát hiện chính
9	Foà và cs. (2020) (Nghiên cứu GIMEMA LAL2116) [23]	Ý	Thử nghiệm lâm sàng Pha II, một nhóm đơn	63 bệnh nhân người lớn mới chẩn đoán Ph+ ALL (không giới hạn tuổi trên)	Phác đồ phối hợp TKI + kháng thể đơn dòng: dasatinib + glucocorticoid, sau đó củng cố bằng blinatumomab	Mở ra kỷ nguyên điều trị "không hóa trị" (chemotherapy-free) cho bệnh nhân Ph+ ALL. Đạt tỷ lệ đáp ứng phân tử (âm tính hóa MRD) cao, tỷ lệ sống còn toàn bộ (OS) cao và giảm thiểu độc tính nặng nề từ hóa trị truyền thống.
10	Zhang & Jang (2021) [24]	Trung Quốc	Tổng quan hệ thống văn liệu và phân tích gộp (Meta-analysis)	Bệnh nhân Ph+ ALL trong kỷ nguyên sử dụng thuốc TKI	Thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) và mối liên quan với MRD	Chứng minh định lượng rằng tình trạng đáp ứng MRD âm tính có mối liên quan mật thiết với việc kéo dài thời gian sống còn (OS, EFS, DFS) của bệnh nhân Ph+ ALL, khẳng định vai trò tiên lượng quan trọng của MRD.

Đối với liệu pháp tế bào CAR-T, đặc điểm của các nghiên cứu mới nhất là tập trung giải quyết rào cản kỹ thuật của thế hệ cũ. Các tác giả đi sâu vào việc "nhân hóa" cấu trúc CAR để kéo dài thời gian tồn tại của tế bào [17], phát triển cấu trúc song đích CD19/CD22 chống lẩn trốn kháng nguyên [18,22], và ứng dụng công nghệ CRISPR/Cas9 sản xuất tế bào vạn năng "off-the-shelf" nhằm giúp bệnh nhân tiếp cận điều trị ngay lập tức [22]. Song song đó, việc sàng lọc đặc điểm nền (như tổn thương ngoài tủy hay nồng độ tế bào T-reg) được chú trọng để tiên lượng cá thể hóa [20,21].

Cuối cùng, đặc điểm chung mang tính "kim chỉ nam" của toàn bộ các nghiên cứu là lấy đáp ứng tồn dư tối thiểu (MRD) làm tiêu chí đánh giá chính [13,19,23]. Các phân tích khẳng định vị thế âm tính hóa MRD là yếu tố tiên lượng quan trọng đối với thời gian sống còn toàn bộ (OS) và sống còn không biến cố (EFS) [24]. Thuốc sinh học có năng lực vượt trội trong việc dọn sạch tế bào u ở cấp độ phân tử, biến MRD thành mục tiêu quan trọng trong các phác đồ ALL hiện đại [13,19,23,24].

3.2. Tổng quan về vai trò của thuốc sinh học trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho

3.2.1. Gánh nặng bệnh và hạn chế điều trị truyền thống

Bạch cầu cấp dòng lympho (ALL) là bệnh lý hệ tạo máu ác tính tiến triển nhanh, đặc biệt là ở người lớn và nhóm tái phát/kháng trị (R/R ALL) [17,20]. ALL người lớn là gánh nặng y tế lớn do tiên lượng rất xấu. Nghiên cứu của An và cs. (2020) chỉ ra các yếu tố nội tại như tổn thương ngoài tủy (EMD) hay nồng độ tế bào T điều hòa (T_{regs}) cao là những rào cản sinh học khiến bệnh tiến triển ác tính và kháng trị [20]. Nếu không can thiệp trúng đích, bệnh nhân sẽ nhanh chóng tử vong do suy tủy, nhiễm trùng hoặc xuất huyết [8].

Nhiều thập kỷ qua, hóa trị đa hóa chất liều cao kết hợp ghép tủy đồng loài (allogeneic HSCT) là lựa chọn kinh điển, song bộc lộ nhiều hạn chế cốt lõi: Độc tính hệ thống: Hóa trị diệt cả tế bào lành, gây suy tủy kéo dài và độc tính gan, thận nặng. Ở bệnh nhân lớn tuổi hoặc thể trạng yếu, hóa trị liều cao dễ dẫn đến tử vong do độc tính điều trị trước khi kiểm soát được bệnh. Bất lực trong việc xóa sạch tồn dư tối thiểu (MRD): Hóa trị chỉ giải quyết khối u trên bề mặt hình thái học (đạt thuyên giảm hoàn toàn - CR). Tổng quan của Zhang & Jang (2021) chỉ ra các tế bào gốc ung thư lẩn khuất ở cấp độ phân tử (MRD) vẫn tồn tại và là nguyên nhân gốc rễ gây tái phát [24]. Hiệu quả thấp khi tái phát: Khi bước vào giai đoạn R/R ALL, hóa trị cứu vãn đem lại hiệu quả hạn chế do tế bào leukemia đã kháng thuốc [8,9,12].

3.2.2. Lý do cần thuốc sinh học và cá thể hóa điều trị

Sự bế tắc của hóa trị truyền thống thúc đẩy sự ra đời của các thuốc sinh học gồm kháng thể đơn dòng, kháng thể lưỡng đặc hiệu, TKI và liệu pháp tế bào CAR-T [25,26]. Dữ liệu lâm sàng thực tế cho thấy nhóm thuốc này có vai trò quan trọng nhờ khả năng kích hoạt hệ miễn dịch nội sinh để quét sạch MRD ở cấp độ phân tử [3,5,8,25-28]. Thử nghiệm pha II GIMEMA LAL2317 cho thấy việc đưa blinatumomab vào giai đoạn củng cố sớm cho nhóm Ph^- B-ALL giúp tăng tỷ lệ âm tính MRD từ 72% lên 93% [13]. Tương tự, nghiên cứu thế giới thực NEUF ghi nhận 93% bệnh nhân Ph^- và 64% bệnh nhân Ph^+ nhóm MRD+ (đánh giá được MRD) đạt đáp ứng MRD ngay trong chu kỳ đầu tiên, gợi ý khả năng ngăn ngừa tái phát [13,19,24]. Thuốc sinh học cũng mở ra kỷ nguyên "không hóa trị" (Chemo-free). Thử nghiệm của Foà và cs. sử dụng phác đồ dasatinib kết hợp blinatumomab điều trị bước một cho bệnh nhân Ph^+ ALL đạt tỷ lệ thuyên giảm phân tử bền vững cao mà không cần hóa trị độc tế bào [23]. Ansuinelli (2026) giải thích cơ chế này tạo ra "hiệu ứng điều hòa miễn dịch" mạnh mẽ, tối ưu hóa hoạt lực tế bào T hiệu năng nội sinh [16].

Đối với nhóm R/R ALL kháng thuốc, công nghệ tế bào là giải pháp cứu vãn quan trọng. Thử nghiệm của Heng và cs. sử dụng hCAR-T kháng CD19 nhân hóa giúp 100% bệnh nhân đạt thuyên giảm hoàn toàn (CR) và kéo dài thời gian tồn tại của tế bào CAR [17]. Để chống hiện tượng lẩn trốn kháng nguyên (mất CD19), Wang và Hu đã phát triển CAR-T song đích CD19/CD22 nhằm hạn chế khả năng thoát của tế bào bệnh [18,22]. Đặc biệt, nghiên cứu sản phẩm CTA101 ứng dụng CRISPR/Cas9 của Hu mở ra cơ hội dùng tế bào vạn năng "off-the-shelf" sản xuất sẵn, giúp bệnh nhân nguy kịch có thuốc dùng ngay mà không cần chờ 2-3 tuần sản xuất tự thân [22]. Do ALL phân hóa sâu sắc ở cấp độ gen, cá thể hóa phác đồ là chìa khóa tối ưu hiệu quả. Nhóm Ph^+ cần phối hợp TKI thế hệ mới (dasatinib, ponatinib) và thuốc sinh học [16,23,24], trong khi nhóm Ph^- cần tối ưu lịch trình dùng blinatumomab upfront để nâng cao tỷ lệ sống còn [13]. Marks và cs. phác họa inotuzumab ozogamicin đạt hiệu quả cao nhất trên bệnh nhân CD22 dương tính mạnh ở đợt cứu vãn đầu [21]. Ngược lại, An cảnh báo bệnh nhân có nồng độ T-reg nền cao hoặc tổn thương ngoài tủy cần chuẩn bị CAR-T kỹ lưỡng hơn do nguy cơ đáp ứng kém dài hạn [20].

Sự kết hợp giữa sức mạnh trúng đích của thuốc sinh học và tư duy phân tầng cá thể hóa chính xác là hướng đi quan trọng giúp dọn sạch MRD, kéo dài thời gian sống còn toàn bộ (OS) trong kỷ nguyên y học hiện đại [13,17,19-21,23,24].

3.3. Thuốc sinh học trong điều trị ALL

3.3.1. Kháng thể đơn dòng (monoclonal antibodies)

Kháng thể đơn dòng giúp giảm thiểu hóa trị nhờ nhận diện đặc hiệu kháng nguyên bề mặt CD19, CD22. Hai tác nhân tiêu biểu hiện nay gồm [1]: Blinatumomab (BiTE): Tạo cầu nối giữa CD19 trên tế bào ALL và CD3 trên tế bào T để kích hoạt hệ miễn dịch [3,27,29]. Thử nghiệm GIMEMA LAL2317 cho thấy khi dùng củng cố bước một cho nhóm Ph^- B-ALL, tỷ lệ âm tính MRD tăng từ 72% lên 93% ở chu kỳ đầu, giúp OS sau 3 năm đạt 71% [13]. Dữ liệu nghiên cứu NEUF ghi nhận 93% bệnh nhân Ph^- và 64% bệnh nhân Ph^+ nhóm MRD+ đạt đáp ứng MRD trong chu kỳ đầu; ở nhóm R/R ALL, tỷ lệ CR/CRh/CRi đạt 51% ở nhóm Ph^- và 41% ở nhóm Ph^+ [19]. Inotuzumab ozogamicin (ADC): Nhắm vào CD22 để giải phóng chất độc calicheamicin nội bào. Tổng quan của Marks và cs. (2025) xác định thuốc đạt hiệu quả cao nhất ở bệnh nhân CD22 dương tính mạnh, tại đợt cứu vãn đầu tiên, giúp kiểm soát u và làm "cầu nối" tối ưu trước ghép tủy (HSCT) [5,21].

3.3.2. Liệu pháp CAR-T cell

Liệu pháp tế bào CAR-T là vũ khí cứu vãn quan trọng cho bệnh nhân ALL kháng trị. Các nghiên cứu hiện nay tập trung nâng cấp công nghệ CAR-T nhằm cải thiện độ bền vững và khắc phục hiện tượng kháng thuốc [6,15,26,30]. CAR-T kháng CD19 nhân hóa (hCAR-T): Sử dụng vùng scFv nhân hóa giúp khắc phục tình trạng bị đào thải (do gốc chuột). Nghiên cứu của Heng và cs. (2020) ghi nhận 100% bệnh nhân đạt CR trong 1 tháng, PFS 12 tháng đạt 60%, cho thấy cấu trúc nhân hóa giúp tế bào CAR-T tồn tại bền vững lâu dài [17].

CAR-T song đích CD19/CD22: Wang và cs. (2020) ghi nhận CAR-T song đích đạt tỷ lệ CR 86,7% ở nhóm R/R ALL, tương đương CAR-T đơn đích CD19 (91,4%), ít hội chứng giải phóng cytokine nặng hơn nhưng chưa làm giảm tỷ lệ tái phát [18]. CAR-T vạn năng ("Off-the-shelf"): Sản phẩm CTA101 từ nghiên cứu của Hu và cs. (2021) ứng dụng CRISPR/Cas9 bất hoạt vùng TRAC và gen CD52 trên tế bào T người hiến khỏe mạnh, đạt tỷ lệ CR/CRi 83,3%, cho phép truyền ngay lập tức mà không cần chờ 2–3 tuần sản xuất tự thân [22].

3.3.3. Thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs)

Đối với bệnh nhân Ph^+ ALL (chiếm 25–30% người lớn), protein lai BCR-ABL1 đóng vai trò là oncogene thúc đẩy u tăng sinh mạnh. Do đó, thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) là nền tảng điều trị bắt buộc để khóa chặt đích phân tử này [1,2,4]. Phân tích gộp của Zhang & Jang (2021) cho thấy trong kỷ nguyên TKI, đạt âm tính MRD là yếu tố tiên lượng quan trọng, liên quan đến sống còn không biến cố và sống còn toàn bộ tốt hơn [24]. Sự dịch chuyển từ TKI thế hệ 1 (imatinib) sang thế hệ 2 (dasatinib) và thế hệ 3 (ponatinib) giúp tăng mạnh khả năng ức chế tế bào ung thư; đặc biệt, ponatinib có thể vượt qua đột biến kháng thuốc T315I nguy hiểm.

3.3.4. Thuốc điều hòa miễn dịch/liệu pháp đích khác

Xu hướng hiện đại trong điều trị ALL là phối hợp các thuốc đích sinh học khác nhau nhằm tạo hiệu ứng cộng hưởng, hướng tới phác đồ "Chemo-free" (không hóa trị) bước một [1,2,7,9,10]. Thử nghiệm pha II của Foà và cs. (2020) trên tạp chí NEJM kết hợp dasatinib và blinatumomab cho bệnh nhân Ph^+ ALL mới chẩn đoán đạt tỷ lệ CR 98% và OS 18 tháng đạt 95% mà không gây độc tính hóa trị [23]. Về cơ chế, Ansuinelli (2026) cho thấy sự kết hợp này tạo "hiệu ứng điều hòa miễn dịch" sâu sắc: kích thích phục hồi, tăng sinh mạnh mẽ các tế bào T hiệu

năng nội sinh ($CD4^+$, $CD8^+$ effector memory), đồng thời ức chế tế bào T điều hòa (T_{regs}) dung nạp u, góp phần tiêu diệt tế bào ung thư [16,23].

3.4. Xu hướng cá thể hóa điều trị

3.4.1. Vai trò của xét nghiệm gen và dấu ấn sinh học

Hồ sơ di truyền phân tử: Xác định các biến đổi cấu trúc nhiễm sắc thể, đặc biệt là gen lai BCR-ABL1 (Ph^+ ALL), giúp phân tầng bệnh nhân vào các nhánh điều trị có tiên lượng và phác đồ khác biệt [13,23]. Ngoài ra, việc phát hiện phân nhóm nguy cơ cao BCR-ABL1-like (Ph-like ALL) đóng vai trò then chốt để tìm kiếm các mục tiêu điều trị đích tiềm năng mới [12].

Mật độ biểu hiện dấu ấn bề mặt: Định lượng các kháng nguyên dòng lympho B như CD19, CD22 bằng phương pháp đo dòng tế bào là điều kiện tiên quyết để dự đoán khả năng đáp ứng điều trị [17,18,21,22]. Marks và cs. (2025) nhấn mạnh mức độ biểu hiện đậm đặc, đồng đều của CD22 quyết định hoạt lực ly giải u của inotuzumab ozogamicin [21]. Với dòng lympho T, CD7 là dấu ấn lý tưởng hàng đầu định hướng cho liệu pháp miễn dịch tế bào [25,31].

Hồ sơ tế bào học nền: An và cs. (2020) phát hiện nồng độ tế bào T điều hòa (T_{regs}) ức chế miễn dịch nền liên quan mật thiết đến khả năng tăng sinh và độ bền vững của tế bào CAR-T [20]. Yếu tố động học tế bào này ảnh hưởng trực tiếp đến kết cục lâm sàng dài hạn [11].

3.4.2. Phân tầng nguy cơ bệnh nhân

Dựa trên đáp ứng phân tử sớm: Thử nghiệm GIMEMA LAL2317 (Bassan 2025) đánh giá MRD sau hóa trị ban đầu cho nhóm Ph^- B-ALL người lớn. Bệnh nhân có MRD dương tính dai dẳng được phân vào nhóm nguy cơ cao, chỉ định dùng blinatumomab sớm hoặc ghép tủy đồng loài (allogeneic HSCT) ngay trong giai đoạn thuyên giảm lần đầu (CR1) [13].

Dựa trên đặc điểm lâm sàng biệt lập: An và cs. (2020) cho thấy tổn thương ngoài tủy (EMD) nền là yếu tố phân tầng độc lập cho liệu pháp CAR-T. Nhóm có EMD có RFS 1 năm thấp hơn rõ rệt (21,1% so với 63,8%, p = 0,009), đòi hỏi phác đồ phối hợp mạnh hơn hoặc xạ trị đích bổ trợ [20].

3.4.3. Lựa chọn thuốc sinh học theo đột biến

Nhóm đột biến gen lai BCR-ABL1 (Ph^+ ALL): Lựa chọn bắt buộc là các TKIs để khóa protein sinh ung [23,24]. Phác đồ tiên tiến hiện nay là phối hợp TKI thế hệ mới (dasatinib, ponatinib) với blinatumomab nhằm dọn sạch tế bào u mà không cần hóa trị [16,23]. Nghiên cứu của Ansuinelli (2026) chỉ ra rằng việc lựa chọn loại TKI phối hợp (dasatinib thế hệ 2 hay ponatinib thế hệ 3) cần căn cứ vào hồ sơ đột biến điểm (như đột biến T315I) nhằm tối ưu hóa hiệu ứng điều hòa miễn dịch phục hồi tế bào T hiệu năng [16].

Nhóm R/R ALL kháng thuốc và hiện tượng lẩn trốn kháng nguyên: Đối với bệnh nhân đã thất bại với phác đồ CAR-T đơn đích CD19 do tế bào ung thư đột biến mất biểu hiện CD19, lựa chọn cá thể hóa tiếp theo có thể là CAR-T song đích CD19/CD22 (Wang 2020, Hu 2021) nhằm tác động đồng thời lên hai kháng nguyên, hạn chế khả năng trốn thoát của dòng tế bào leukemia tái phát [18,22]. Xu hướng sử dụng các cấu trúc CAR-T song đích có độ nhạy siêu cao đối với CD22 đang cho thấy tiềm năng bảo vệ kép, hạn chế hiện tượng trốn thoát kháng nguyên [32,33]. Đối với nhóm bệnh nhân tái phát sau ghép tủy đồng loài (allogeneic HSCT), việc ứng dụng tế bào CAR-T có nguồn gốc từ người hiến (donor-derived hCAR-T) cung cấp một giải pháp

cá thể hóa an toàn, giảm thiểu nguy cơ bùng phát bệnh ghép chống chủ [34]. Đặc biệt, đối với dòng T-ALL kháng thuốc, công nghệ CAR-T vạn năng ứng dụng kỹ thuật chỉnh sửa hệ gen gốc (Base-edited) nhắm mục tiêu CD7 mở ra hy vọng mới [25,31].

Định hình chân dung bệnh nhân lý tưởng cho inotuzumab ozogamicin (InO): Theo tổng quan hệ thống của Marks (2025), việc lựa chọn InO cần được cá thể hóa cho nhóm bệnh nhân R/R ALL có biểu hiện CD22 mạnh, đang ở đợt cứu vãn đầu tiên (first salvage), có chức năng gan bình thường và có kế hoạch ghép tủy rõ ràng. Việc lựa chọn đúng đối tượng này giúp tối đa hóa tỷ lệ đạt CR phân tử, đồng thời giảm thiểu biến chứng tắc mạch xoang gan (VOD/SOS) nguy hiểm [21]. Dữ liệu đối đầu từ thử nghiệm pha III cho thấy InO vượt trội so với hóa trị chuẩn về khả năng dọn sạch tế bào ác tính trước ghép [5].

3.4.4. Theo dõi đáp ứng điều trị (MRD – minimal residual disease)

Theo dõi tồn dư tối thiểu của bệnh (MRD) ở cấp độ sinh học phân tử (bằng phương pháp RT-qPCR hoặc Next-Generation Sequencing) đã trở thành "kim chỉ nam", bổ sung cho tiêu chuẩn thuyên giảm hình thái học truyền thống trong quản lý bệnh ALL [1,15].

Thước đo hiệu lực của thuốc sinh học: MRD là tiêu chí đánh giá chính để khẳng định sức mạnh của các liệu pháp sinh học hiện đại. Dữ liệu từ nghiên cứu NEUF (Boissel 2023) cho thấy blinatumomab đạt tỷ lệ đáp ứng MRD 93% ở bệnh nhân Ph^- và 64% ở bệnh nhân Ph^+ ngay trong chu kỳ đầu tiên [19]. Tương tự, nghiên cứu GIMEMA LAL2317 (Bassan 2025) cho thấy blinatumomab nâng tỷ lệ âm tính MRD từ 72% lên 93%, thiết lập một nền tảng thuyên giảm sâu trước khi bệnh nhân bước vào các giai đoạn tiếp theo [13]. Các nghiên cứu bản lề trước đó (thử nghiệm BLAST) cũng như dữ liệu theo dõi dài hạn khẳng định việc sử dụng blinatumomab làm liệu pháp củng cố sớm giúp chuyển đổi hiệu quả trạng thái MRD dương tính dai dẳng thành âm tính, trực tiếp mang lại lợi ích sống còn kéo dài bền vững [3,8,27,29].

Tuy nhiên, trong quá trình truyền các tác nhân miễn dịch mạnh này, việc theo dõi sát sao và quản lý hội chứng giải phóng cytokine (CRS) là một phần bắt buộc của quy trình cá thể hóa để đảm bảo an toàn cho người bệnh [6,30,35].

Yếu tố tiên lượng quan trọng đối với sống còn: Phân tích gộp quy mô lớn của Zhang & Jang (2021) trên nhóm bệnh nhân Ph^+ ALL trong kỷ nguyên TKI đã đưa ra bằng chứng y học vững chắc: trạng thái âm tính MRD liên quan với việc kéo dài thời gian sống còn toàn bộ (OS) và sống còn không biến cố (EFS) [24]. Bệnh nhân đạt âm tính MRD phân tử có tiên lượng vượt trội và tỷ lệ tái phát thấp hơn rõ rệt so với những bệnh nhân vẫn còn tồn dư tế bào ác tính, biến mục tiêu âm tính hóa MRD thành đích đến quan trọng của các phác đồ điều trị ALL cá thể hóa hiện đại [13,19,24]. Để tối ưu hóa độ chính xác, công nghệ đo lường MRD đang dịch chuyển mạnh mẽ từ phương pháp đo dòng tế bào (Flow Cytometry - độ nhạy 10^{-4}) sang Giải trình tự gen thế hệ mới (Next-Generation Sequencing - NGS với độ nhạy tiệm cận 10^{-6}), giúp phát hiện tế bào ác tính ở ngưỡng siêu thấp nhằm dự báo nguy cơ tái phát sớm một cách chính xác vượt trội [2,4,7,14,28].

4. BÀN LUẬN

4.1. Giá trị của các nghiên cứu

Giá trị khoa học lớn nhất của chuỗi nghiên cứu này là việc nâng tầm vai trò của MRD từ một công cụ theo dõi thông thường trở thành tiêu chí tiên lượng sống còn quan trọng trong

ALL [1,2]. Phân tích gộp quy mô lớn của Zhang & Jang (2021) thiết lập bằng chứng vững chắc rằng trong kỷ nguyên đích TKI, việc âm tính hóa MRD liên quan với kéo dài thời gian sống còn toàn bộ (OS) và sống còn không biến cố (EFS) [24]. Dữ liệu từ nghiên cứu thế giới thực NEUF (Boissel 2023) khẳng định hiệu quả thực tế lâm sàng khi blinatumomab giúp 93% bệnh nhân Ph^- và 64% bệnh nhân Ph^+ nhóm MRD+ đạt đáp ứng MRD ngay trong chu kỳ đầu tiên [19]. Sự đồng thuận này cung cấp cho các nhà lâm sàng một "kim chỉ nam" động cho phép can thiệp sinh học sớm dựa trên tải lượng tế bào u phân tử trước khi bệnh bùng phát trở lại trên phương diện hình thái [3,8,27,29].

Mở ra kỷ nguyên "không hóa trị" (Chemo-free Era) trong điều trị bước một: Thử nghiệm lâm sàng pha II mang tính bước ngoặt của Foà và cs. (2020) đăng tải trên tạp chí The New England Journal of Medicine có giá trị lớn khi cho thấy phác đồ phối hợp không hóa trị (dasatinib + blinatumomab) đạt tỷ lệ thuyên giảm hoàn toàn (CR) 98% và OS 18 tháng đạt 95% trên bệnh nhân Ph^+ ALL người lớn [23]. Kết quả này thách thức quan niệm truyền thống cho rằng ALL bắt buộc phải điều trị bằng hóa chất độc tế bào liều cao. Cơ chế "hiệu ứng điều hòa miễn dịch" được làm rõ bởi Ansuinelli (2026) cho thấy sự kết hợp này kích thích sự phục hồi mạnh mẽ của tế bào T hiệu năng nội sinh (CD4+, CD8+) để tự diệt ung thư [16]. Sự dịch chuyển chiến lược này giúp bảo tồn chất lượng sống của người bệnh và giảm tỷ lệ tử vong liên quan đến độc tính hóa trị [1,4,7,14,28].

Nâng cấp công nghệ tế bào và khắc phục các cơ chế kháng thuốc: Nhóm nghiên cứu về liệu pháp CAR-T đóng góp giá trị kỹ thuật lớn trong việc giải quyết các điểm nghẽn của liệu pháp thế hệ cũ [15,26]. Nghiên cứu của Heng (2020) với cấu trúc CAR nhân hóa (hCAR-T) giúp khắc phục tính sinh miễn dịch, kéo dài thời gian tồn tại của tế bào để đạt CR 100% và PFS 12 tháng đạt 60% [17]. Nhằm chống hiện tượng lẩn trốn kháng nguyên (tế bào ALL đột biến mất CD19), nghiên cứu của Wang (2020) và Hu (2021) về cấu trúc song đích CD19/CD22 hướng tới giải pháp hạn chế khả năng thoát của tế bào bệnh [18,22]. Đặc biệt, thử nghiệm sản phẩm CTA101 ứng dụng chỉnh sửa gen CRISPR/Cas9 của Hu (2021) sở hữu giá trị mở đường cho dòng sản phẩm CAR-T vạn năng "off-the-shelf" sản xuất sẵn, giải quyết bài toán thời gian (vốn mất 2-3 tuần của CAR-T tự thân), giúp bệnh nhân nguy kịch được tiếp cận điều trị ngay lập tức [22].

Xây dựng mô hình phân tầng cá thể hóa và chân dung lâm sàng sắc bén: Chuỗi nghiên cứu cung cấp giá trị dự báo lâm sàng thông qua việc định hình mối tương quan giữa đặc điểm nền và hiệu lực thuốc [1,5,11]. Nghiên cứu của An (2020) chỉ ra tổn thương ngoài tủy (EMD) làm sụt giảm nghiêm trọng RFS 1 năm từ 63,8% xuống còn 21,1% sau truyền CAR-T, giúp bác sĩ nhận diện để bổ sung phác đồ gia tăng cường độ [20]. Tổng quan hệ thống của Marks (2025) vẽ nên cấu trúc "chân dung bệnh nhân lý tưởng" cho inotuzumab ozogamicin (InO) nhằm tối ưu hóa tỷ lệ CR phân tử và kiểm soát biến chứng tắc mạch xoang gan (VOD) [21]. Song song đó, việc đưa blinatumomab lên upfront dựa trên phản ứng MRD sớm trong thử nghiệm GIMEMA LAL2317 (Bassan 2025) góp phần thay thế tư duy điều trị rập khuôn cũ [13].

4.2. Tính khả thi và thách thức trong triển khai thuốc sinh học

Mặc dù các liệu pháp sinh học như blinatumomab và CAR-T mang lại nhiều triển vọng trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (ALL), việc triển khai rộng rãi vẫn gặp những thách thức về chi phí, khả năng chi trả và năng lực chuyên môn. Đặc biệt, CAR-T đòi

hỏi quy trình sản xuất, kiểm soát chất lượng tế bào và hệ thống theo dõi, xử trí các biến chứng nghiêm trọng như hội chứng giải phóng cytokine (CRS) tại cơ sở đủ điều kiện [6,15,35,36]. Vì vậy, tại Việt Nam và các hệ thống y tế có nguồn lực hạn chế, cần đánh giá chi phí – hiệu quả, củng cố năng lực quản lý độc tính và xây dựng mạng lưới chuyển tuyến phù hợp nhằm từng bước mở rộng khả năng tiếp cận các liệu pháp này [6,15,35,36].

4.3. Hạn chế của các nghiên cứu

Thiết kế một nhánh và thiếu đối chứng ngẫu nhiên: Phần lớn các thử nghiệm then chốt về thuốc sinh học và liệu pháp CAR-T đều là nghiên cứu pha I/II nhãn mở, một nhánh, thiếu nhóm chứng đối đầu trực tiếp với phác đồ chuẩn (như Foà 2020 [23], Heng 2020 [17], Hu 2021 [22], Bassan 2025 (13)). Điều này làm giảm mức độ mạnh của bằng chứng y học khi đưa vào các khuyến cáo quốc tế. Quy mô cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi ngắn: Do rào cản chi phí và kỹ thuật, các thử nghiệm CAR-T tiên tiến có cỡ mẫu rất hạn chế (chỉ 10 bệnh nhân ở nghiên cứu của Heng 2020 (17) và 6 bệnh nhân ở nghiên cứu Hu 2021 (22)). Đồng thời, thời gian theo dõi trung vị tương đối ngắn (chỉ 12–18 tháng) [17,20,23], chưa đủ để đánh giá độc tính nghiêm trọng lâu dài hoặc khẳng định khả năng chữa khỏi hoàn toàn (cure).

Sai lệch từ dữ liệu hồi cứu và thế giới thực: Nghiên cứu so sánh CAR-T của Wang (2020) mang tính chất hồi cứu, dễ mắc sai lệch lựa chọn (selection bias) [18]. Với dữ liệu thế giới thực NEUF [19], việc thu thập qua chương trình mở rộng tiếp cận (EAP) dẫn đến tình trạng khuyết thiếu thông tin biến cố bất lợi và thiếu tính đồng bộ giữa các trung tâm.

Thiếu chuẩn hóa trong đo lường MRD: Ngưỡng định nghĩa âm tính MRD phân tử không đồng nhất giữa các thử nghiệm, dao động từ đo dòng tế bào (độ nhạy 10^{-4}) [20] đến RT-qPCR/dPCR (độ nhạy 10^{-5} đến 10^{-6}) [13,24], gây khó khăn cho việc so sánh gián tiếp hiệu lực giữa các phác đồ.

5. KẾT LUẬN

Tổng quan từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy thuốc sinh học đóng vai trò cách mạng và là nền tảng cho xu hướng cá thể hóa điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (ALL). Sự tích hợp giữa kháng thể đơn dòng (blinatumomab, inotuzumab ozogamicin) và liệu pháp tế bào tiên tiến (CAR-T, CRISPR/Cas9) mang lại hiệu quả vượt trội trong việc dọn sạch tế bào u ở cấp độ phân tử, nâng tỷ lệ âm tính hóa bệnh tồn dư tối thiểu (MRD) lên đến 93%. Thành tựu này không chỉ mở ra kỷ nguyên điều trị "không hóa trị" (Chemo-free) bước một cho nhóm Ph+ ALL giúp bảo tồn chất lượng sống, mà còn mở ra hướng khắc phục các cơ chế kháng thuốc, lẩn trốn kháng nguyên ở nhóm tái phát/kháng trị nhờ cấu trúc song đích CD19/CD22. Thước đo MRD trở thành chỉ dấu tiên lượng sống còn quan trọng, góp phần thay thế tư duy điều trị rập khuôn cũ bằng mô hình phân tầng nguy cơ động và cá thể hóa chính xác theo đặc điểm sinh học của từng người bệnh.

Ứng dụng lâm sàng rộng rãi: Cần sớm đưa các phác đồ phối hợp thuốc sinh học nhắm trúng đích lên điều trị bước một hoặc củng cố sớm nhằm tối ưu hóa khả năng dọn sạch phân tử trước khi hình thái học tái phát.

Chuẩn hóa kỹ thuật đo lường: Định hướng xây dựng quy trình đồng bộ quốc gia về xét nghiệm MRD bằng các phương pháp có độ nhạy cao (như RT-qPCR hoặc dPCR với độ nhạy 10^{-5} đến 10^{-6}), từng bước cập nhật và ứng dụng NGS phù hợp với điều kiện thực tiễn. Đồng thời, thiết lập hệ thống bảo đảm chất lượng tại các

phòng xét nghiệm lâm sàng, bao gồm chuẩn hóa quy trình xét nghiệm, thẩm định hiệu năng phương pháp, kiểm soát ô nhiễm chéo và nguy cơ dương tính giả, sử dụng mẫu chứng phù hợp và tham gia chương trình ngoại kiểm. Đặc biệt, cần xác định giới hạn phát hiện của xét nghiệm, đồng thời đánh giá độ đặc hiệu và khả năng tái lập của kết quả, nhằm bảo đảm độ tin cậy của việc phát hiện MRD ở mức 10^{-5} đến 10^{-6}, phục vụ phân tầng nguy cơ và định hướng điều trị người bệnh.

Phát triển nghiên cứu tương lai: Khuyến khích triển khai các thử nghiệm pha III ngẫu nhiên, đối chứng đa trung tâm với thời gian theo dõi dài hạn để khẳng định tính an toàn và giá trị chữa khỏi bền vững của thuốc sinh học tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kantarjian H, Jain N, Litzow MR, et al. The evolving therapeutic revolution in adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2025;131(10):e35872. doi:10.1002/cncr.35872
2. Wang M, Li J. Measurable residual disease detection in acute leukemia: technological advances and clinical translation. *Leuk Res*. 2026;163:108197. doi:10.1016/j.leukres.2026.108197
3. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131(14):1522-1531. doi:10.1182/blood-2017-08-798322
4. Yaseen A, Abusalim E, Harb M, et al. Measurable residual disease in adult acute B-lymphoblastic leukemia: methods, guidelines, and emerging actionability at ultra-low-level. *Cancers (Basel)*. 2026;18(9):1331. doi:10.3390/cancers18091331
5. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375(8):740-753. doi:10.1056/NEJMoa1509277
6. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-448. doi:10.1056/NEJMoa1709866
7. Ștefan AI, Radu LE, Jardan D, Coliță A. The emerging role of next-generation sequencing in minimal residual disease assessment in acute lymphoblastic leukemia: a systematic review of current literature. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1570041. doi:10.3389/fmed.2025.1570041
8. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-847. doi:10.1056/NEJMoa1609783
9. Jabbour E, Kantarjian HM, Aldoss I, et al. Ponatinib vs imatinib in frontline Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2024;331(21):1814-1823. doi:10.1001/jama.2024.4783
10. Jabbour E, Short NJ, Jain N, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(1):e24-e34. doi:10.1016/S2352-3026(22)00319-2
11. Liang EC, Albittar A, Huang JJ, et al. Factors associated with long-term outcomes of CD19 CAR T-cell therapy for relapsed/refractory CLL. *Blood Adv*. 2023;7(22):6990-7005. doi:10.1182/bloodadvances.2023011399

12. Płotka A, Przybyłowicz-Chalecka A, Korolczuk M, et al. BCR::ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia: a single institution experience on identification of potentially therapeutic targetable cases. *Mol Cytogenet*. 2023;16(1):14. doi:10.1186/s13039-023-00645-1

13. Bassan R, Chiaretti S, Della Starza I, et al. Up-front blinatumomab improves MRD clearance and outcome in adult Ph- B-lineage ALL: the GIMEMA LAL2317 phase 2 study. *Blood*. 2025;145(21):2447-2459. doi:10.1182/blood.2024027500

14. Yan N, Wang ZL, Wang XJ, et al. Measurable residual disease testing by next generation sequencing is more accurate compared with multiparameter flow cytometry in adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Lett*. 2024;598:217104. doi:10.1016/j.canlet.2024.217104

15. Dreyzin A, Gava F, Lamplugh C, Ma J, Silbert SK. The evolving landscape of CAR T cell therapy in children and young adults with B cell acute lymphoblastic leukemia. *Mol Ther Oncol*. 2026;34(2):201171. doi:10.1016/j.omton.2026.201171

16. Ansuinelli M, Peragine N, De Propris MS, et al. Immunomodulatory effect of dasatinib plus blinatumomab versus ponatinib plus blinatumomab in newly diagnosed Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2026;40(3):577-586. doi:10.1038/s41375-025-02855-5

17. Heng G, Jia J, Li S, et al. Sustained therapeutic efficacy of humanized anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res*. 2020;26(7):1606-1615. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-1339

18. Wang Y, Yang Y, Hong R, et al. A retrospective comparison of CD19 single and CD19/CD22 bispecific targeted chimeric antigen receptor T cell therapy in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2020;10(10):105. doi:10.1038/s41408-020-00371-6

19. Boissel N, Chiaretti S, Papayannidis C, et al. Real-world use of blinatumomab in adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia in clinical practice: results from the NEUF study. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):2. doi:10.1038/s41408-022-00766-7

20. An F, Wang H, Liu Z, et al. Influence of patient characteristics on chimeric antigen receptor T cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Commun*. 2020;11(1):5928. doi:10.1038/s41467-020-19774-x

21. Marks DI, Cassaday RD, Ribera JM, et al. Characterizing the ideal patient for treatment with inotuzumab ozogamicin for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a systematic literature review. *Expert Rev Hematol*. 2025;18(1):91-103. doi:10.1080/17474086.2025.2450223

22. Hu Y, Zhou Y, Zhang M, et al. CRISPR/Cas9-engineered universal CD19/CD22 dual-targeted CAR-T cell therapy for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res*. 2021;27(10):2764-2772. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-3863

23. Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med*. 2020;383(17):1613-1623. doi:10.1056/NEJMoa2016272

24. Zhang W, Jang E. Association of minimal residual disease with clinical outcomes in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in the tyrosine

kinase inhibitor era: a systemic literature review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(8):e0256801. doi:10.1371/journal.pone.0256801

25. Chiesa R, Georgiadis C, Rashed H, et al. Universal base-edited CAR7 T cells for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2026;394(2):152-165. doi:10.1056/NEJMoa2505478
26. Rampotas A, Roddie C. The present and future of CAR T-cell therapy for adult B-cell ALL. *Blood*. 2025;145(14):1485-1497. doi:10.1182/blood.2023022922
27. Litzow M, Sun Z, Mattison R, et al. S115: Consolidation with blinatumomab improves overall and relapse-free survival in patients with newly diagnosed B-cell acute lymphoblastic leukemia: impact of age and MRD level in ECOG-ACRIN E1910. *Hemasphere*. 2023;7(suppl 3):e1944062. doi:10.1097/01.HS9.0000967372.19440.62
28. Pulsipher MA, Han X, Maude SL, et al. Next-generation sequencing of minimal residual disease for predicting relapse after tisagenlecleucel in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Discov*. 2022;3(1):66-81. doi:10.1158/2643-3230.BCD-21-0095
29. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, et al. Long-term survival of patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Cancer*. 2021;127(4):554-559. doi:10.1002/cncr.33298
30. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet*. 2021;398(10299):491-502. doi:10.1016/S0140-6736(21)01222-8
31. Xie L, Ma L, Liu S, Chang L, Wen F. Chimeric antigen receptor T cells targeting CD7 in a child with high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Int Immunopharmacol*. 2021;96:107731. doi:10.1016/j.intimp.2021.107731
32. Kokalaki E, Ma B, Ferrari M, et al. Dual targeting of CD19 and CD22 against B-ALL using a novel high-sensitivity aCD22 CAR. *Mol Ther*. 2023;31(7):2089-2104. doi:10.1016/j.ymthe.2023.03.020
33. Mast AS, Lang P, Schlegel P, et al. Human CART22.19 therapy in refractory pediatric B-ALL: insights from a named-patient cohort. medRxiv. Preprint posted online September 15, 2025. doi:10.1101/2025.09.09.25335341
34. Luo Y, Gao L, Liu J, et al. Donor-derived anti-CD19 CAR T cells GC007g for relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic HSCT: a phase 1 trial. *EClinicalMedicine*. 2024;67:102377. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102377
35. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):56. doi:10.1186/s40425-018-0343-9
36. Soliman R, Heneghan C, Bolous NS, et al. Systematic review of costs and cost-effectiveness of treatment for relapsed/refractory acute leukemia in children and young adults. *Expert Rev Hematol*. 2022;15(4):345-357. doi:10.1080/17474086.2022.2069096

ABSTRACT

THE ROLE OF BIOLOGICAL DRUGS IN THE TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: THE TREND OF INDIVIDUALIZED TREATMENT

Objective: An overview of the role of biologics and the trend towards individualized treatment of acute lymphoblastic leukemia.

Methods: This study synthesizes scientific knowledge and perspectives according to PRISMA guidelines, using secondary literature from reputable health organizations and 10 English-language studies analyzed using narrative synthesis.

Results: A comprehensive review of 10 studies shows that biologic agents (blinatumomab, inotuzumab ozogamicin, and CAR-T cell therapy) improve the rate of minimal residual disease (MRD) negativity, reaching up to 93%. Combination regimens incorporating tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and monoclonal antibodies have opened the way to a chemotherapy-free paradigm as frontline therapy for Philadelphia chromosome-positive (Ph+) ALL, achieving complete remission (CR) rates of 98%. Furthermore, dual-targeting CAR-T technology has been developed to overcome drug resistance mechanisms.

Conclusion: Biologic therapies represent a revolutionary advancement and serve as the cornerstone of the modern trend toward personalized treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL). The application of targeted therapies and advanced cellular approaches enables the eradication of leukemic cells at the molecular level, establishing MRD assessment as an important prognostic marker for survival and helping to replace the previous one-size-fits-all chemotherapy regimens.

Keywords: *Role, biological drugs, individualization, acute lymphoblastic leukemia.*