ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỦY KHÁNG TKI: CA LÂM SÀNG THỰC TIỄN TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH VÀ Y VĂN

Lê Vũ Hà Thanh[1]
Dương Thị Minh Nhật[1]
Nguyễn Thị Kim Ngân[1]

[1] *Bệnh viện Truyền máu Huyết học*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Chúng tôi mô tả đặc điểm của người bệnh (NB) bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT) kháng TKI (tyrosine kinase inhibitors) và cách xử trí cũng như kết quả.

Báo cáo ca bệnh: Chúng tôi báo cáo hai trường hợp BCMDT kháng imatinib sau điều trị, cách xử trí và theo dõi đến hiện tại. Các thông tin về chẩn đoán, đặc điểm lâm sàng, quá trình điều trị, đánh giá trước và sau khi thay đổi hướng điều trị với TKI được ghi nhận và mô tả trong bài báo này. Trong hai NB BCMDT kháng imatinib, một NB chuyển sang điều trị dasatinib, tiếp theo là ponatinib, hiện vẫn còn giữ được đáp ứng di truyền học tế bào hoàn toàn (CCyR); một NB chưa thực hiện ghép tế bào gốc do chưa có người cho cùng huyết thống phù hợp và hội chẩn chưa đồng ý ghép haplo, hiện đang điều trị với nilotinib và đang đạt được mức đáp ứng sinh học phân tử (SHPT) phần lớn (MMR). Cấu hình cis/trans của các đột biến chưa được xác định.

Kết luận: Việc điều trị BCMDT kháng TKI là một thách thức, lựa chọn TKI kế tiếp cần phải phù hợp tùy theo kết quả đột biến kháng thuốc (ĐBKT), bệnh sử, tình trạng của NB và mục tiêu điều trị.

Từ khóa: *BCMDT, kháng TKI, đột biến kháng thuốc, báo cáo ca bệnh.*

Tác giả chịu trách nhiệm
Dương Thị Minh Nhật
Bệnh viện Truyền máu Huyết học
Email: drminhnhat89@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/08/2026
Ngày phản biện: 23/10/2026
Ngày đồng ý đăng: 06/11/2026

DOI: 10.52322/jocmbmh.156.0304

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT) là một rối loạn tăng sinh tủy mạn tính do bất thường về tế bào gốc tạo máu. Bệnh đặc trưng bởi sự hiện diện của nhiễm sắc thể Philadelphia (NST Ph) hoặc tổ hợp gen *BCR::ABL1* [1]. Thuốc ức chế tyrosine kinase (tyrosine kinase inhibitor – TKI) là một liệu pháp điều trị nhắm trúng đích trên những người bệnh (NB) này. Các TKI là một nhóm hợp chất cạnh tranh gắn với ATP vào vị trí gắn ATP của ABL1 và qua đó ức chế khả năng của ABL1 trong việc phosphoryl hóa và hoạt hóa các protein hạ nguồn. Tiếp sau TKI thế hệ 1 (imatinib), một số hợp chất khác đã được phát triển có ái lực cao hơn với vị trí gắn ABL1 chẳng hạn như các 'TKI thế hệ 2' nilotinib, dasatinib và bosutinib, và gần đây hơn là 'TKI thế hệ 3' ponatinib hay asciminib. Ponatinib được phê chuẩn cho NB có đột biến vùng kinase hiếm gặp

là T315I, vốn không đáp ứng với bốn TKI kia, và NB BCMDT có đề kháng với ≥ 2 TKI. Mặc dù tất cả các TKI thế hệ 2 đủ điều kiện để dùng cho NB BCMDT mới chẩn đoán đã được thử nghiệm so với imatinib, nhưng hoạt tính của chúng chưa bao giờ được thử nghiệm so sánh với nhau. Do đó, không có sự đồng thuận về trình tự điều trị tối ưu của các thuốc khác nhau trong các bước điều trị và trong trường hợp thất bại điều trị hoặc không dung nạp một TKI thì TKI kế tiếp có thể được lựa chọn tùy theo kết quả đột biến kháng thuốc, bệnh sử, tình trạng của NB và mục tiêu điều trị.

Tuy nhiên, NB BCMDT giai đoạn mạn tính và thất bại với ≥ 2 điều trị trước đó vẫn có tiên lượng kém, với tỉ lệ thất bại điều trị lên đến 75% ở bước 3 và thời gian sống thêm tổng thể giảm đáng kể [2]. Asciminib là thuốc ức chế đặc hiệu của BCR::ABL1 có cơ chế tác động khác với tất cả các TKI hiện có. Asciminib là hợp chất hướng đích chuyên biệt vào túi myristoyl của ABL1 (viết tắt là STAMP) [3], nó ức chế hoạt tính ABL1 kinase bằng cách tương tác với vị trí gắn myristoyl và ổn định cấu hình không hoạt động của enzyme này. Asciminib có chỉ định trên NB BCMDT đã thất bại với ≥ 2 TKI trước đó, với 48% số NB đạt đáp ứng sinh học phân tử phần lớn (MMR) trong quần thể đã điều trị trước trong nghiên cứu pha I CABL001X2101 [4].

Trong bài báo này chúng tôi mô tả 2 trường hợp thất bại với imatinib và hướng xử trí sau đó cũng như khuyến cáo theo các y văn.

2. BÁO CÁO CA BỆNH

2.1. Trường hợp 1

NB nam, sinh năm 1961, vào viện ngày 04/09/2019 (58 tuổi lúc chẩn đoán). NB được chẩn đoán BCMDT Ph(+) nguy cơ trung gian theo ELTS (EUTOS long-term survival score), kèm alpha thalassemia. NB được điều trị với imatinib 400 mg/ngày, đạt đáp ứng di truyền học tế bào phần lớn sau khoảng 6 tháng điều trị (02/2020). Khoảng 08/2020 NB mất đáp ứng huyết học (sau gần 1 năm điều trị), lúc này làm xét nghiệm đột biến kháng thuốc (ĐBKT) lần 1 thì phát hiện đột biến (ĐB) điểm F359V kháng imatinib, nilotinib, nhạy dasatinib và bosutinib [5] bằng phương pháp giải trình tự gen Sanger (9/2020). Tháng 10/2020 bắt đầu điều trị dasatinib 100 mg/ngày, NB sau đó đạt MMR và đáp ứng sinh học phân tử (SHPT) sâu (DMR: tháng 2/2021, 0,006%, đạt MR 4,22 bằng kỹ thuật PCR kỹ thuật số – dPCR) trong khoảng 2 năm. Trong khoảng thời gian này, tần suất làm xét nghiệm gen của NB không theo đúng hướng dẫn của Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) vì NB không đủ điều kiện. Ngày 03/07/2023 NB mất đáp ứng huyết học lần 2 và được làm ĐBKT lặp lại (lần 2, ngày 11/07/2026). Lần này NB xuất hiện ĐB điểm T315I (F359V không còn phát hiện). Hai kết quả ở hai thời điểm (F359V năm 2020, T315I năm 2023) chưa chứng minh sự đồng tồn tại, càng chưa chứng minh cấu hình cis (cùng phân tử BCR::ABL1); do đó chúng tôi ghi nhận tiền sử F359V, sau đó phát hiện T315I, chưa xác định phức hợp ĐB. T315I kháng các TKI thế hệ 1–2 (imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib); trong các thuốc tiếp cận được tại thời điểm đó, ponatinib là lựa chọn có hoạt tính trên T315I. Olverembatinib (HQP1351) mới được chấp nhận điều trị tại Trung Quốc trên bệnh BCMDT, và NB cũng chỉ tiếp cận được ponatinib generic theo hướng tự túc. Vì kinh tế hạn chế nên NB chưa thực hiện ghép tủy. Sau một thời gian điều trị ponatinib 30–45 mg/ngày từ 08/2023 đến nay, hiện NB đã đạt được đáp ứng di truyền học tế bào hoàn toàn (CCyR). Diễn tiến theo thời gian được tóm tắt ở Bảng 1.

Bảng 1. Diễn tiến điều trị và đáp ứng – Trường hợp 1

Thời điểm	Thuốc/liều	Huyết đồ	FISH	*BCR::ABL1* %IS / NST	Biến thể (ĐBKT)	Lý do đổi thuốc / ghi chú
09/2019	imatinib 400 mg/ngày	Hb: 9,5 g/dL, PLT: 3.135 G/L, WBC: 37 G/L, blast: 8%, basophil: 0,05 G/L	Tỷ lệ t(9;22) chiếm 95%	-	–	-
02/2020	Imatinib 400 mg/ngày	Hb: 12,4 g/dL, PLT: 109 G/L và WBC: 8 G/L	Tỷ lệ t(9;22) chiếm 2%: đáp ứng di truyền tế bào phần lớn	-	–	Sau khoảng 6 tháng điều trị
10/2020	Imatinib 400 mg/ngày	Hb: 11,5 g/dL, PLT: 667 G/L và WBC: 11 G/L (mất đáp ứng huyết học lần 1)		-	F359V (ĐBKT lần 1); giải trình tự bằng phương pháp Sanger	Đổi sang dasatinib: F359V kháng imatinib/ nilotinib theo [5]; không có bệnh phổi/ hô hấp nền→ chuyển dasatinib
10/2020 – 6/2023	Dasatinib 100 mg/ngày	Hb: 11,5 g/dL, PLT: 117 G/L và WBC: 10 G/L		tháng 2/2021: 0,006%, đạt MR 4,22 bằng kỹ thuật dPCR	–	-
11/08/2023	Dasatinib 100 mg/ngày	Hb: 12 g/dL, PLT: 2.080 G/L và WBC: 10 G/L (mất đáp ứng huyết học lần 2)		-	T315I (ĐBKT lần 2); F359V không còn xuất hiện	Đổi thuốc do T315I; ponatinib generic tự túc
11/08/2023 – 10/2023	Ponatinib 45 mg/ngày	Hb: 12 g/dL, PLT: 126 G/L và WBC: 7 G/L		-	–	
05/11/2024	Ponatinib 30 mg/ngày	Hb: 8 g/dL, PLT: 106 G/L và WBC: 7 G/L		-	-	→giảm liều ponatinib 30 mg
	Ponatinib 30 mg/ngày	Hb: 10 g/dL, PLT: 138 G/L và WBC: 9 G/L		*BCR::ABL1* 0,05% đạt MMR bằng kỹ thuật dPCR	–	Khoảng 6 tháng sau khi bắt đầu ponatinib
23/05/2025	Ponatinib 30 mg/ngày	Hb: 11 g/dL, PLT: 126 G/L và WBC: 6 G/L		Mất MMR (*BCR::ABL1* 0,2539%, đạt MR 2,6 bằng kỹ thuật dPCR)	-	ghép chưa thực hiện do chi phí

2.2. Trường hợp 2

NB nữ, sinh năm 1991, nhập viện vào 09/2023 (32 tuổi), được chẩn đoán BCMDT Ph(+) nguy cơ thấp theo ELTS, điều trị imatinib 400 mg/ngày từ 09/2023. Sau 1 năm, đến 09/2024 NB đạt được đáp ứng sinh học phân tử phần lớn (MMR), nhưng khi tiếp tục theo dõi 6 tháng sau đó, đến 03/2025 NB mất đáp ứng MMR. Lúc này cho NB làm ĐBKT thì thấy xuất hiện 2 đột biến: G250E và một đột biến điểm khác: c.1089T>G: giải trình tự gen bằng phương pháp Sanger; biến thể c.1089T>G chưa thấy xuất hiện trong bảng đột biến kháng thuốc tham khảo. Theo bảng ĐBKT trong tài liệu [5], G250E được xếp mức độ trung bình (màu vàng) đối với các TKI thế hệ 2 và ponatinib, không luôn dự báo đáp ứng trên người; dữ liệu này áp dụng cho biến thể đơn, chưa áp dụng cho trường hợp có thêm một biến thể chưa rõ ý nghĩa, và không chứng minh NB đã kháng một thuốc chưa sử dụng. Xuất hiện hai đột biến *BCR::ABL1* trong quá trình điều trị là tiêu chí tạm thời về đáp ứng với TKI của WHO 2016 cho giai đoạn tiến triển; tiêu chí này không đòi hỏi các đột biến cùng cấu hình cis. Do đó NB được cân nhắc chỉ định ghép. Tuy nhiên khi làm HLA của người anh trai thì NB chỉ phù hợp 1/10 (NB chỉ có 01 người anh ruột), HLA của mẹ NB phù hợp 5/10. Khi hội chẩn bệnh viện để xin ý kiến ghép haplo từ người mẹ thì hội đồng chưa đồng ý, quyết định cho NB điều trị tạm bằng nilotinib và theo dõi kỹ, nếu thất bại sẽ hội chẩn lại và xem xét asciminib (nếu có) hoặc ghép haplo nếu NB đồng ý chấp nhận những nguy cơ có thể xảy ra. Nilotinib bắt đầu ngày 05/07/2025 với tổng liều 400 mg 2 lần/ngày. Sau điều trị nilotinib, hiện NB đang đạt được đáp ứng MMR (01/2026). Diễn tiến được tóm tắt ở Bảng 2.

Bảng 2. Diễn tiến điều trị và đáp ứng – Trường hợp 2

Thời điểm	Thuốc/liều	Huyết đồ	FISH	*BCR::ABL1* %IS / NST	Biến thể (ĐBKT)	Lý do đổi thuốc / ghi chú
04/09/2023	Imatinib 400 mg/ ngày	Hb: 9,8 g/dL, PLT: 488 G/L, WBC: 60 G/L, basophil: 0,05 G/L, blast: 3%	Tỷ lệ t(9;22) chiếm 95%	-	–	BCMDT Ph(+), ELTS thấp
3/12/2023	Imatinib 400 mg/ ngày	Hb: 8,2 g/dL, PLT: 144 G/L, WBC: 3,5 G/L		*BCR::ABL1* 0,4602% đạt EMR bằng kỹ thuật RQ-PCR	-	-
06/09/2024	Imatinib 400 mg/ ngày	Hb: 9,8 g/dL, PLT: 150 G/L, WBC: 4 G/L		*BCR::ABL1* 0,072% đạt MMR bằng kỹ thuật dPCR	–	Sau 1 năm điều trị
10/03/2025	Imatinib 400 mg/ ngày	Hb: 10 g/dL, PLT: 148 G/L, WBC: 4 G/L		*BCR::ABL1* 0,1063% mất MMR bằng kỹ thuật dPCR	G250E + 01 biến thể c.1089T>G	HLA anh 1/10, mẹ 5/10; hội chẩn chưa đồng ý ghép haplo
05/07/2025	Nilotinib 400 mg 2 lần/ngày	Hb: 11 g/dL, PLT: 198 G/L, WBC: 4,4 G/L		-	–	Theo dõi tiếp
03/04/2026	Nilotinib, tổng 400 mg 2 lần/ ngày	Hb: 11,3 g/dL, PLT: 188 G/L, WBC: 5 G/L		*BCR::ABL1* 0,0545% đạt MMR bằng kỹ thuật dPCR	–	Theo dõi tiếp

Trong quá trình theo dõi nilotinib (NB 2): ECG/QTc nền và theo dõi, kali, magie, yếu tố nguy cơ tim mạch, theo dõi gan–chuyển hóa (men gan, đường huyết, lipid): không ghi nhận bất thường.

3. BÀN LUẬN

3.1. Lựa chọn TKI bước đầu

Imatinib vẫn là lựa chọn đầu tay được Mạng lưới Bạch cầu châu Âu (European LeukemiaNet – ELN) chấp nhận. Ở NB thứ nhất, khi được chẩn đoán BCMDT nguy cơ trung gian theo ELTS, hay NB trong ca lâm sàng thứ 2, còn rất trẻ tuổi, TKI thế hệ 2 có thể được cân nhắc ở bước đầu nếu mục tiêu là đạt đáp ứng SHPT sớm và sâu hoặc hướng tới ngừng thuốc [6], tùy bệnh kèm, độc tính và khả năng tiếp cận. Lợi ích về đáp ứng phân tử cần được tách khỏi lợi ích về sống còn; hai ca này không chứng minh rằng khởi trị bằng imatinib gây kháng, hoặc thay thuốc từ đầu sẽ cải thiện sống còn. Tuy nhiên vì nhiều lí do (chi phí thuốc, nguồn lực Bảo hiểm y tế...) tại cơ sở của chúng tôi hiện nay NB thường bắt đầu bằng imatinib dù ở nhóm nguy cơ nào; đây là nhận xét về thực hành tại cơ sở, không phải khuyến cáo phổ quát. Việc này có thể làm cho NB chưa đạt được những đáp ứng nhanh, ổn định như mong đợi. NB thứ 1 mất đáp ứng huyết học sau 1 năm điều trị, NB thứ 2 sau 1 năm đạt MMR, nhưng sau đó 6 tháng thì mất đáp ứng và xuất hiện 02 ĐBKT.

3.2. Lựa chọn điều trị như thế nào sau khi thất bại với TKI thế hệ 1 imatinib

Khi một NB không đạt được đáp ứng tại những thời điểm theo mốc khuyến cáo [7] thì cần phải làm ĐBKT. Khi NB có phát hiện ĐBKT, và ĐB này đã được nghiên cứu thì nên chuyển đổi TKI theo khuyến cáo. Ở NB thứ 1, lần đầu tiên mất đáp ứng huyết học, xét nghiệm có ĐB F359V kháng imatinib và nilotinib, nhạy với dasatinib, bosutinib. Lựa chọn dasatinib để điều trị bước 2 trên NB này vì NB này không có những bệnh lý nền trước đó như bệnh lý về phổi hay hô hấp (tràn dịch màng phổi, tăng áp động mạch phổi) [5]; mặt khác, tất cả các TKI thế hệ 2 đủ điều kiện để dùng cho NB BCMDT mới chẩn đoán đã được thử nghiệm so với imatinib, nhưng hoạt tính giữa chúng chưa bao giờ được thử nghiệm so sánh với nhau, do đó việc lựa chọn TKI thế hệ 2 điều trị cho bước tiếp theo tùy thuộc vào từng NB. NB này cũng chỉ tiếp cận được với dasatinib generic.

Ở NB thứ 2, việc lựa chọn điều trị bước 2 với nilotinib vì nilotinib hiện là thuốc sẵn có tại bệnh viện và theo hồ sơ NB chưa ghi nhận chống chỉ định sử dụng nilotinib (như bệnh tim mạch, QTc kéo dài...). Về biến thể, ĐB G250E được xếp mức độ trung bình (màu vàng) đối với nilotinib (biến thể còn lại chưa thấy xuất hiện trong bảng ĐBKT) [5]; đây là dữ liệu in vitro cho biến thể đơn, chưa áp dụng cho trường hợp có thêm biến thể chưa rõ ý nghĩa và không chứng minh đáp ứng lâm sàng. Nilotinib được chọn tạm thời với hy vọng giúp NB duy trì đáp ứng một thời gian trong khi chờ đợi có những TKI mới hơn (TKI thế hệ 3 như asciminib) có mặt tại Việt Nam.

3.3. Lựa chọn điều trị như thế nào nếu thất bại với cả 2 TKI

Nếu NB thất bại với TKI ở bước 2, việc đánh giá và điều trị bước 3 cũng sẽ tương tự như đã làm ở bước 2: Ưu tiên lựa chọn những TKI mà NB chưa sử dụng và chỉ định ghép tế bào gốc nên được xem xét sớm vì khả năng thành công của điều trị ≥ bước 3 thường sẽ không cao. Nghiên cứu cho thấy NB BCMDT giai đoạn mạn tính và thất bại với ≥ 2 điều trị trước đó có tiên lượng kém, tỉ lệ thất bại điều trị lên đến 75% ở bước 3 và thời gian sống thêm tổng thể giảm đáng kể [2]. Do vậy mục tiêu điều trị ở bước 3 chủ yếu duy trì đáp ứng ở mức di truyền học tế bào hoàn

toàn (CCyR; *BCR::ABL1* ≤ 1%), hạn chế tiến triển bệnh, kiểm soát độc tính do các thuốc TKI gây ra [8].

Ở NB thứ 1, lần làm ĐBKT thứ 2 khi mất đáp ứng huyết học lần 2, cho thấy xuất hiện ĐB T315I, mà ĐB này kháng các TKI thế hệ 1–2; các thuốc có hoạt tính trên T315I gồm ponatinib, olverembatinib (HQP1351) và asciminib (theo liều riêng cho T315I). Trước đó NB đã được ghi nhận ĐB F359V (08/2020) nhưng chưa có bằng chứng F359V và T315I đồng tồn tại, càng chưa xác định cấu hình cis, nên chưa xác định phức hợp T315I/F359V ở NB này. Nếu hai ĐB cùng nằm trên một phân tử BCR::ABL1, bảng ĐBKT (bảng màu, in vitro) ghi nhận phức hợp T315I/F359V kháng asciminib, nhạy mức độ trung bình (màu vàng) với ponatinib và nhạy hơn (màu xanh) với olverembatinib (HQP1351) [9]; đây là diễn giải có điều kiện, không phải kết luận cho ca này. Tuy nhiên HQP1351 chỉ mới được chấp nhận điều trị tại Trung Quốc trên bệnh BCMDT, và ở NB này cũng chỉ tiếp cận được ponatinib generic theo hướng tự túc, vì kinh tế hạn chế nên NB chưa thực hiện ghép tủy. NB điều trị ponatinib 30–45 mg/ngày (có lúc giảm còn 30 mg/ngày vì có tác dụng phụ huyết học; thời gian dùng, dòng tế bào giảm, mức độ và hồi phục xem Bảng 1), sau khoảng 6 tháng (từ 08/2023 – 01/2024) NB đạt được đáp ứng MMR (*BCR::ABL1* < 0,1%), tuy nhiên gần nhất vào 5/2025, NB đã mất đáp ứng MMR, chỉ còn duy trì được đáp ứng di truyền học tế bào hoàn toàn (CCyR; *BCR::ABL1* < 1%). Liều duy trì ponatinib sau đáp ứng cần cá thể hóa theo giai đoạn bệnh, nguy cơ kháng và độc tính. Về tương lai, nếu NB không còn giữ được đáp ứng huyết học, khả năng chỉ điều trị triệu chứng trên NB này – và đó là một thách thức.

3.4. Khi nào thực hiện ghép tế bào gốc trên NB BCMDT

Ghép tế bào gốc đồng loài có thể được xem xét trong các tình huống sau (không phải mọi ca T315I hay mất đáp ứng đều bắt buộc ghép; quyết định cá thể hóa theo giai đoạn, đáp ứng với TKI, nguy cơ ghép và người cho): giai đoạn tiến triển hoặc chuyển cấp (ghép càng sớm càng tốt ngay sau khi chuyển về giai đoạn mạn với TKI hoặc hóa trị); thất bại hoặc không dung nạp với TKI; có đột biến kháng TKI (như T315I…) khi không còn lựa chọn TKI hiệu quả, kháng imatinib, nilotinib và không có khả năng chuyển đổi sang TKI khác [7].

Ở NB thứ nhất, NB đã lớn tuổi (58 tuổi lúc chẩn đoán; khoảng 62 tuổi vào thời điểm cân nhắc ghép, 07/2023), có ĐB T315I, và đã thất bại với 2 TKI, ghép được cân nhắc nhưng khi trao đổi hướng ghép thì NB không đồng ý vì không có khả năng về kinh tế. Ghép chưa thực hiện chủ yếu vì rào cản chi phí; bệnh đang được kiểm soát bằng ponatinib ở mức CCyR (đến 05/2025).

Ở NB thứ 2, khi mất đáp ứng sinh học phân tử phần lớn (MMR), làm ĐBKT, thấy có 02 ĐB xuất hiện – theo tiêu chí tạm thời của WHO 2016, xuất hiện ≥ 2 ĐB *BCR::ABL1* trong quá trình điều trị được xếp vào nhóm gợi ý giai đoạn tiến triển (không đòi hỏi cùng cấu hình cis; cần đối chiếu blast, basophil và di truyền tế bào), và giai đoạn tiến triển thì có thể cân nhắc dị ghép. NB này mong muốn được điều trị tốt nhất có thể nên đã tư vấn hướng dị ghép. Ghép chưa thực hiện vì lý do cụ thể: chưa có người cho cùng huyết thống phù hợp HLA (hướng ghép Sibling – NB chỉ có 1 người anh ruột, HLA phù hợp 1/10) và hội chẩn chưa đồng ý ghép haplo từ mẹ NB (HLA phù hợp 5/10); chưa thấy chống chỉ định lâm sàng được xác lập. Ghép haplo (nửa thuận hợp) từ mẹ NB thì tiên lượng kết quả không cao, các nghiên cứu về ghép haplo trên bệnh BCMDT cũng khá ít [10], chính vì vậy lựa chọn điều trị tạm bằng TKI thế hệ 2 trên NB này nhằm mục tiêu làm chậm sự tiến triển bệnh, chờ đợi TKI thế hệ 3 như

asciminib xuất hiện tại Việt Nam trong tương lai gần nếu như NB có thất bại với nilotinib. May mắn là trên NB này sau điều trị nilotinib, đến 01/2026 NB đã đạt MMR. Tuy nhiên cần theo dõi chặt chẽ vì có thể NB sẽ nhanh chóng mất đáp ứng trong thời gian tới.

3.5. Hạn chế của báo cáo

Đây là báo cáo hai trường hợp tại một trung tâm, không có nhóm chứng nên không thể khái quát hóa hay so sánh hiệu quả giữa các TKI, và việc chọn thuốc phụ thuộc nhiều vào điều kiện thực tế (thuốc sẵn có, chi phí, bệnh nền). Thời gian theo dõi còn ngắn, nhất là ở người bệnh thứ 2, nên chưa đánh giá được độ bền vững của đáp ứng và diễn tiến lâu dài. Xét nghiệm đột biến còn hạn chế: một đột biến ở người bệnh thứ 2 chưa được xác định ý nghĩa, và ở người bệnh thứ 1 chưa xác định được F359V và T315I nằm trên cùng alen hay khác dòng tế bào (cần clone sequencing hoặc NGS). Ngoài ra, chúng tôi chưa đánh giá được mức độ tuân thủ điều trị và nồng độ thuốc trong máu, và người bệnh thứ 1 dùng thuốc generic tự túc với liều ponatinib thay đổi nên có thể ảnh hưởng đến đáp ứng. Cuối cùng, các lựa chọn theo khuyến cáo như asciminib, olverembatinib và ghép tế bào gốc chưa thực hiện được do hạn chế nguồn lực, nên hướng xử trí trong hai ca này là khả thi trong thực tế chứ chưa phải tối ưu.

4. KẾT LUẬN

Điều trị BCMDT kháng TKI là một thách thức, trong điều kiện hiện nay tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học nói riêng và Việt Nam nói chung, vai trò, nguồn lực của bảo hiểm y tế về việc quy định sử dụng TKI bước đầu, sự hỗ trợ nhiều hơn chi phí BHYT trong ghép tế bào gốc hay việc đưa các TKI thế hệ sau như asciminib về Việt Nam để NB có cơ hội tiếp cận nhiều phương pháp điều trị là một hy vọng cho NB BCMDT kháng thuốc. Hai ca này không cho phép kết luận về lợi ích sống còn của việc đổi TKI hoặc khởi trị bằng TKI thế hệ 2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Myeloproliferative neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th ed. International Agency for Research on Cancer; 2017:29-56.
2. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, et al. Expert opinion—management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia*. 2020;34(6):1495-1502. doi:10.1038/s41375-020-0842-9
3. Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature*. 2017;543(7647):733-737. doi:10.1038/nature21702
4. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. N Engl *J Med*. 2019;381(24):2315-2326. doi:10.1056/NEJMoa1902328
5. de Lavallade H, Kizilors A. The importance of mutational analysis in chronic myeloid leukaemia for treatment choice. *EMJ Oncol*. 2016;4(1):86-95. doi:10.33590/emjoncol/10311536
6. Baccarani M, Abruzzese E, Accurso V, et al. Managing chronic myeloid leukemia for treatment-free remission: a proposal from the GIMEMA CML WP. *Blood Adv*. 2019;3(24):4280-4290. doi:10.1182/bloodadvances.2019000865
7. National Comprehensive Cancer Network.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myeloid Leukemia. Version 1.2026. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2026.

8. Cheung CYM, Ha CY, Kho B, et al. Management of chronic-phase CML in later lines: a Hong Kong consensus recommendation. *Ann Hematol*. 2025;104(6):3091-3101. doi:10.1007/s00277-025-06416-9

9. Jiang Q, Li Z, Qin Y, et al. Olverembatinib (HQP1351), a well-tolerated and effective tyrosine kinase inhibitor for patients with T315I-mutated chronic myeloid leukemia: results of an open-label, multicenter phase 1/2 trial. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):113. doi:10.1186/s13045-022-01334-z

10. Huang XB, Yang X, Li CL, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies: a novel conditioning regimen with anti-T lymphocyte immunoglobulin instead of anti-thymocyte globulin for in vivo T cell depletion. *Bone Marrow Transplant*. 2025;60(1):39-46. doi:10.1038/s41409-024-02433-w

ABSTRACT

TKI-RESISTANT CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: TWO CASE REPORTS AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL, HO CHI MINH CITY AND REVIEW OF THE LITERATURE

Background: We describe the characteristics, management, and clinical outcomes of patients with chronic myeloid leukemia (CML) who exhibit resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKIs).

Case presentation: We report two cases of imatinib-resistant CML, detailing their management and follow-up to the present. Information regarding diagnosis, clinical features, treatment history, and assessments before and after switching TKI therapies was recorded and described. Among the two imatinib-resistant CML patients, the first patient was switched to dasatinib and subsequently to ponatinib; the patient currently maintains a complete cytogenetic response (CCyR). The second patient, who has not undergone hematopoietic stem cell transplantation (no suitable matched related donor was available and haploidentical transplantation was not approved at consultation), is currently being treated with nilotinib and has achieved a major molecular response (MMR). The cis/trans configuration of the detected mutations was not determined.

Conclusion: Managing TKI-resistant CML remains a challenge. The selection of subsequent TKI therapy must be tailored based on mutational analysis results, clinical history, patient status, and specific therapeutic goals.

Keywords: *CML, TKI resistance, drug resistance mutation, case report.*