

TREATMENT OUTCOMES OF NILOTINIB (TASIGNA) IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Nguyen Tien Loi*, Nguyen Ha Thanh, Nguyen Quoc Nhat, Nguyen Thu Chang, Nguyen Hong Son

National Institute of Hematology and Blood Transfusion - 5 Pham Van Bach, Cau Giay Ward, Hanoi, Vietnam

Received: 25/08/2025

Revised: 17/10/2025; Accepted: 25/10/2025

ABSTRACT

Background: Chronic myeloid leukemia is among the most common chronic myeloproliferative neoplasms diagnosed at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. The introduction of Imatinib represented a major breakthrough in the management of chronic myeloid leukemia, markedly improving survival and quality of life. However, a subset of patients develop resistance mainly due to ABL gene mutations or intolerance to Imatinib therapy. Nilotinib, a second-generation tyrosine kinase inhibitor, was developed to overcome these limitations and to achieve deeper and more durable molecular responses. In Vietnam, Nilotinib has become the standard therapeutic option for patients who are resistant or intolerant to first-line Imatinib.

Objective: This study was conducted to evaluate the treatment outcomes of chronic myeloid leukemia patients receiving Nilotinib.

Patients and methods: The study describes a series of cases on 52 patients diagnosed with chronic myeloid leukemia and treated with Nilotinib at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion.

Results: Molecular response was achieved in 92.3% of patients at 3 months, and major molecular response was observed in 36.5% of patients at 12 months.

Conclusion: Nilotinib showed similar trends in molecular biological response in patients with chronic myeloid leukemia after failure of first-line treatment with Imatinib.

Keywords: Chronic myeloid leukemia, Imatinib resistance or intolerance, Nilotinib.

*Corresponding author

Email: tienloihmu@gmail.com **Phone:** (+84) 965315690 **https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD20.3636**

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG NILOTINIB (TASIGNA) TRONG BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỦY TẠI VIỆN HUYẾT HỌC-TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Tiến Lợi*, Nguyễn Hà Thanh, Nguyễn Quốc Nhật, Nguyễn Thu Chang, Nguyễn Hồng Sơn

Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương - 5 Phạm Văn Bạch, phường Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 25/08/2025

Ngày chỉnh sửa: 17/10/2025; Ngày duyệt đăng: 23/10/2025

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bạch cầu mạn dòng tủy là bệnh thuộc nhóm tăng sinh tủy mạn tính khá phổ biến tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương. Sự ra đời của Imatinib đã tạo nên bước tiến quan trọng trong điều trị bệnh. Tuy nhiên, một số bệnh nhân xuất hiện kháng thuốc do đột biến gen ABL hoặc không dung nạp với Imatinib. Nilotinib là thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ hai được phát triển nhằm khắc phục tình trạng này, từ đó giúp cải thiện đáp ứng và kiểm soát bệnh bền vững hơn. Tại Việt Nam, Nilotinib hiện là lựa chọn cho bệnh nhân kháng hoặc không dung nạp với điều trị bước một bằng Imatinib.

Mục tiêu: Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá kết quả điều trị của bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy được điều trị bằng Nilotinib.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh trên 52 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh bạch cầu mạn dòng tủy điều trị tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương.

Kết quả: 92,3% đáp ứng sinh học phân tử tại thời điểm 3 tháng và 36,5% đạt đáp ứng phân tử lớn tại thời điểm 12 tháng.

Kết luận: Nilotinib cho thấy xu hướng tương đồng về đáp ứng sinh học phân tử ở nhóm bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy sau thất bại với điều trị bước đầu bằng Imatinib.

Từ khóa: Bạch cầu mạn dòng tủy, Imatinib kháng hoặc không dung nạp, Nilotinib.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (chronic myeloid leukemia - CML) là bệnh lý ác tính thuộc nhóm tăng sinh tủy mạn tính, đặc trưng bởi sự tăng sinh các tế bào dòng bạch cầu hạt biệt hóa dẫn đến tăng bạch cầu hạt ở máu ngoại vi với đủ các giai đoạn trưởng thành. Bệnh chiếm khoảng 15% các trường hợp lơ xê mi ở người lớn; ước tính tại Hoa Kỳ năm 2023 có khoảng 8.930 ca CML mới mắc với khoảng 42% là nữ giới và 58% nam giới [1].

Sự ra đời của thuốc Imatinib đã tạo bước ngoặt trong điều trị CML khi giúp phần lớn bệnh nhân dung nạp tốt, tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không biến cố của các bệnh nhân sau 10 năm điều trị lần lượt đạt 83% và 79,6% [2] a selective BCR-ABL1 kinase inhibitor, improved the prognosis for patients with chronic myeloid leukemia (CML. Tuy nhiên, một số trường hợp xuất hiện kháng hoặc không dung nạp Imatinib, điều này chủ yếu do đột biến điểm của gen ABL làm giảm hiệu quả điều trị gây kháng thuốc. Các

thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) thế hệ sau như Dasatinib và Nilotinib được phát triển nhằm khắc phục tình trạng này, giúp cải thiện đáp ứng và kiểm soát bệnh bền vững hơn.

Tại Việt Nam, trong thực hành lâm sàng hiện nay, Nilotinib là thuốc được sử dụng phổ biến cho những bệnh nhân CML không đáp ứng hoặc không dung nạp với Imatinib. Đây cũng là thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ hai duy nhất được cơ quan bảo hiểm y tế chi trả và Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương đã bắt đầu triển khai điều trị bằng Nilotinib từ tháng 11/2015, từ đó mở ra cơ hội tiếp cận liệu pháp điều trị đích hiệu quả hơn cho nhóm bệnh nhân thất bại sau điều trị Imatinib.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh CML và kết quả điều trị bằng Nilotinib.

*Tác giả liên hệ

Email: tienloihmu@gmail.com Điện thoại: (+84) 965315690 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD20.3636>

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

52 bệnh nhân được chẩn đoán CML điều trị tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương từ tháng 1/2022 đến tháng 1/2024.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: bệnh nhân được chẩn đoán CML giai đoạn mạn tính theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế năm 2022 [3]; bệnh nhân kháng hoặc không dung nạp với Imatinib được chuyển sang dùng Nilotinib.

- Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân điều trị không đủ thời gian tối thiểu 12 tháng do bất kỳ nguyên nhân nào; bệnh nhân có các bệnh lý khác đi kèm bao gồm bệnh lý tim mạch, bệnh phổi mạn tính, suy gan, suy thận.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh.

2.3. Nội dung nghiên cứu

- Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới tính.

- Đáp ứng mức độ về huyết học và sinh học phân tử trước điều trị.

- Đáp ứng về sinh học phân tử tại các thời điểm 3 tháng, 12 tháng sau điều trị.

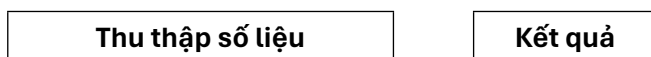
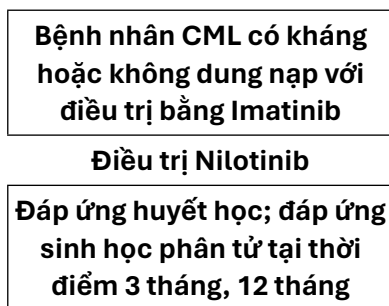
- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0.

2.4. Phương pháp thực hiện

- Chẩn đoán: huyết đồ, tủy đồ chẩn đoán bệnh CML giai đoạn mạn tính, tỷ lệ phần trăm tế bào blast trong tủy xương và máu ngoại biên.

- Đánh giá đáp ứng điều trị: huyết đồ, tủy đồ, xét nghiệm RT-PCR định lượng gen BCR-ABL.

- Sơ đồ thiết kế nghiên cứu:



Sơ đồ 1. Thiết kế nghiên cứu

- Tiêu chuẩn đề kháng thuốc: khi bệnh nhân không đạt được đáp ứng điều trị mong muốn theo các mốc thời gian quy định. Tiêu chuẩn đánh giá đề kháng thuốc trong nghiên cứu này được áp dụng theo khuyến cáo của European LeukemiaNet (ELN) năm 2020 [4] a new goal for treating CML is survival at good quality

of life, with treatment discontinuation in sustained deep molecular response (DMR; MR4 or deeper).

- Tiêu chuẩn không dung nạp thuốc: khi bệnh nhân xuất hiện bất kỳ độc tính không phải huyết học nào từ độ 3 trở lên, hoặc độc tính từ độ 2 trở lên nhưng kéo dài trên 1 tháng, hoặc tái đi tái lại trên 3 lần bất kể giảm liều hay điều trị hỗ trợ tối đa, hoặc xuất hiện độc tính huyết học độ 4 kéo dài trên 7 ngày.

- *Đáp ứng sinh học phân tử:*

Bảng 1. Theo tiêu chuẩn đánh giá của ELN (2020) [4] a new goal for treating CML is survival at good quality of life, with treatment discontinuation in sustained deep molecular response (DMR; MR4 or deeper

Thời gian	Đáp ứng	Cảnh báo	Thất bại
Ban đầu		Không đáp ứng về huyết học hoặc không đạt đáp ứng về di truyền học tế bào	
3 tháng	BCR-ABL $\leq 10\%$	BCR-ABL $> 10\%$	BCR-ABL $> 10\%$
6 tháng	BCR-ABL $\leq 1\%$	BCR-ABL 1-10%	BCR-ABL $> 10\%$
12 tháng	BCR-ABL $< 0,1\%$	BCR-ABL 0,1-1%	BCR-ABL $> 1\%$
Thời điểm bất kỳ	MMR	BCR-ABL $> 0,1\%$ hoặc mất MMR ($\leq 0,1\%$)	BCR-ABL $> 1\%$ hoặc có đột biến mới

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trên 52 bệnh nhân CML giai đoạn mạn tính, đề kháng hoặc không dung nạp với Imatinib đang được điều trị bằng Nilotinib với liều 300 mg $\times$ 2 lần/ngày. Tính đến thời điểm nghiên cứu đã điều trị được 12 tháng.

Bảng 2. Đặc điểm về tuổi và giới (n = 52)

Đặc điểm		n	%
Tuổi	≤ 50 tuổi	29	(55,8%)
	> 50 tuổi	23	(44,2%)
	Trung bình (tuổi)	49,6	
Giới	Nam	33	(63,5%)
	Nữ	19	(36,5%)

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là 49,6 tuổi, các bệnh nhân trẻ ≤ 50 tuổi (55,7%) chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm > 50 tuổi (44,2%); tỷ lệ nam/nữ là 1,74.

Bảng 3. Đặc điểm sinh học phân tử trước điều trị Nilotinib (n = 52)

BCR-ABL	n	%
< 10%	22	42,3%
> 10%	30	57,7%

Trong 52 bệnh nhân trước khi điều trị Nilotinib, có 42,3% bệnh nhân đạt đáp ứng về sinh học phân tử, còn lại 57,7% bệnh nhân không đạt đáp ứng.

Bảng 4. Đặc điểm sinh học phân tử sau 3 tháng điều trị Nilotinib (n = 52)

BCR-ABL	n	%
< 10%	48	92,3%
> 10%	4	7,7%

Sau 3 tháng điều trị Nilotinib, có tới 92,3% bệnh nhân đạt được đáp ứng về sinh học phân tử và chỉ có 7,7% bệnh nhân không đạt được đáp ứng.

Bảng 5. Đặc điểm sinh học phân tử sau 12 tháng điều trị Nilotinib (n = 52)

BCR-ABL	n	%
≤ 0,1	19	36,5%
> 0,1-1%	17	32,7%
> 1%	16	30,8%

Sau 12 tháng điều trị Nilotinib, khi đánh giá về đáp ứng sinh học phân tử, có 36,5% bệnh nhân đạt được MMR; 63,5% bệnh nhân không đạt được mức MMR, trong đó có 32,7% bệnh nhân trong ngưỡng cảnh báo, 30,8% thất bại với điều trị tại thời điểm 12 tháng.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 52 bệnh nhân CML giai đoạn mạn tính được điều trị Nilotinib sau thất bại hoặc không dung nạp điều trị Imatinib, độ tuổi trung bình là 49,6 tuổi, trong đó nhóm ≤ 50 tuổi chiếm ưu thế (55,8%). Tỷ lệ nam giới cao hơn nữ (63,5% so với 36,5%), tỷ lệ nam/nữ là 1,74. Kết quả trên phù hợp với đặc điểm dịch tễ chung của CML là bệnh thường gặp ở nam giới trong độ tuổi trung niên. So sánh với nghiên cứu của Hochhaus A và cộng sự (2017), tuổi trung bình của các bệnh nhân CML tại thời điểm chẩn đoán là 55 tuổi với phân bố đa số độ tuổi từ 40 - 60, tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu dao động từ 1,2-1,8. [5] Nghiên cứu của Kantarjian H.M và cộng sự (2006) cũng cho kết quả tương đồng với độ tuổi trung bình là từ 46-50 tuổi và tỷ lệ nam giới chiếm khoảng 60% [6].

Trong các khuyến cáo của ELN giai đoạn 2006-2013, đáp ứng điều trị bệnh CML được phân thành 3 mức: huyết học, tế bào học và sinh học phân tử. Tuy nhiên, cùng với sự phát triển của kỹ thuật định lượng BCR-ABL theo thang quốc tế (IS), hướng dẫn ELN (2020)

đã chuyển trọng tâm sang đáp ứng sinh học phân tử như tiêu chuẩn chính để theo dõi và đánh giá hiệu quả điều trị, thay thế vai trò trung tâm của đáp ứng tế bào học trước đây.

Sau 3 tháng điều trị bằng Nilotinib, có 48 bệnh nhân đạt đáp ứng về sinh học phân tử, chiếm tỷ lệ 92,3%, còn lại 4 bệnh nhân không đạt đáp ứng, chiếm tỷ lệ 7,6%. Kết quả trên cho thấy Nilotinib mang lại hiệu quả kiểm soát bệnh sớm và mạnh mẽ ngay trong 3 tháng đầu. Kết quả này gần tương đồng với nghiên cứu ENESTnd của Kantarjian H.M và cộng sự (2021) với 91% [7] with ≥10 years follow-up in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML và cao hơn so với nghiên cứu của Phù Chí Dũng là 89,3% [8]. Sau 12 tháng, có 19 bệnh nhân (36,5%) đạt MMR, còn lại 33 bệnh nhân (63,5%) không đạt đáp ứng sinh học phân tử, trong đó có 32,7% có chỉ số BCR-ABL ở mức cảnh báo và 30,8% bệnh nhân thất bại điều trị. So sánh với nghiên cứu ENESTnd của Kantarjian H.M và cộng sự (2021), tỷ lệ MMR sau 12 tháng là 44%, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [7] with ≥10 years follow-up in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML. Tuy nhiên, sai biệt có thể giải thích do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn so với nghiên cứu của Kantarjian H.M và cộng sự, cũng như do cách chọn đối tượng nghiên cứu; trong khi các bệnh nhân của chúng tôi là không đáp ứng hoặc không dung nạp với Imatinib - vốn là nhóm bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém so với nhóm bệnh nhân mới trong nghiên cứu của Kantarjian H.M và cộng sự. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Phù Chí Dũng (2020) cho kết quả đạt MMR của nhóm bệnh nhân điều trị sau 12 tháng là 22,3%, thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi [8]. Tuy có chút khác biệt trong các kết quả nghiên cứu, Nilotinib vẫn cho thấy xu hướng tương đồng về đáp ứng sinh học phân tử ở nhóm bệnh nhân CML sau thất bại với điều trị bước đầu bằng Imatinib.

5. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi với 52 bệnh nhân, độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 49,6 với tỷ lệ nam/nữ là 1,74. Tỷ lệ đáp ứng về sinh học phân tử trước điều trị là 42,3%. Sau điều trị 3 tháng, tỷ lệ đáp ứng về sinh học phân tử đạt 92,3% và sau 12 tháng có 36,5% bệnh nhân đạt mức MMR.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Kenmoe J, Ghimire C, Vinjam T, Kunadi A. Incidence-based mortality rates for chronic myeloid leukemia (CML) in adult US populations by gender and race: The Aftermath of Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). Blood, 2023 Nov 2, 142 (Supplement 1): 6381.
- [2] Hochhaus A, Larson R.A, Guilhot F, Radich J.P, Branford S, Hughes T.P et al. Long-term

outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2017 Mar 9, 376 (10): 917-27.

- [3] Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. Nhà xuất bản Y học, 2022: 216-220.
- [4] Hehlmann R. The New ELN Recommendations for Treating CML. *J Clin Med*, 2020 Nov, 16, 9 (11): 3671.
- [5] Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon F.X et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2017 July 1, 28: iv41-51.
- [6] Kantarjian H.M, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn I.W, Stenke L et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol*, 2011 Sept, 12 (9): 841-51.
- [7] Kantarjian H.M, Hughes T.P, Larson R.A, Kim D.W, Issaragrisil S, le Coutre P 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 Feb, 35 (2): 440-53.
- [8] Phù Chí Dũng. Đánh giá hiệu quả của Nilotinib trên người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn đề kháng hoặc không dung nạp với Imatinib. Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 2020.