

慢性髓性白血病诊疗指南

(2022 年版)

一、概述

慢性髓性白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 是一种以髓系增生为主的造血干细胞恶性疾病。CML 全球的一年发病率为 (1~2)/10 万, 占成人白血病总数的 15%~20%, 各个年龄组中均可发生; 随着年龄增长发病率逐渐增加, 中位诊断年龄在亚洲国家偏年轻 (40~50 岁), 欧美国家年长 (55~65 岁), 男女比例约 1.4:1, 自然病程为 3~5 年, 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 的应用使 CML 的病程彻底改观, 对于绝大多数患者来说, CML 已经成为一种慢性可控制的肿瘤。

二、诊断标准

(一) 诊断。

如果患者出现白细胞 (white blood cell, WBC) 增多或伴脾大, 外周血中可见髓系不成熟细胞, 应高度怀疑 CML。存在 Ph 染色体和/或 BCR-ABL 融合基因阳性是诊断 CML 的必要条件。

(二) 鉴别诊断。

疑诊 CML 时, 需注意患者有无其他疾病史 (如感染、自身免疫性疾病)、特殊服药史、妊娠或应激状况。如果 WBC 增多不能以类白血病反应解释, 需要进行细胞遗传学和分子

学检查，鉴别是否为 CML 或其他髓系增殖性肿瘤等疾病。

1. 类白血病反应：见于感染、药物、妊娠、恶性肿瘤、应激状态等。

有相应与原发病相关的临床表现。WBC 可达 $50 \times 10^9/L$ 或以上，外周血中可见中、晚幼粒细胞，但少有原始细胞，也无嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞增多，原发病控制后血象恢复正常。Ph 染色体和 BCR-ABL 融合基因均为阴性。

2. 髓系增殖性肿瘤。

(1) 真性红细胞增多症：以红细胞增多为突出表现，伴有红细胞增多所致高黏血症，并多有脾大等临床表现；白细胞轻度增多，但一般不超过 $50 \times 10^9/L$ ，血小板也有轻度增加，红细胞容量明显超过正常值。中性粒细胞碱性磷酸酶高，Ph 染色体或 BCR-ABL 融合基因为阴性，95% 患者检测到 JAK2V617F 突变。

(2) 原发性血小板增多症：血小板增多显著 $\geq 450 \times 10^9/L$ ，骨髓中大而成熟的巨核细胞增殖，可以检出 JAK2、CARL 或 MPL 突变或其他克隆性异常标志，但 Ph 染色体和 BCR-ABL 融合基因均为阴性。

(3) 骨髓纤维化：骨髓中网状纤维和胶原显著增生，骨髓中巨核细胞增殖并伴有异型性，可以检出 JAK2、CARL 或 MPL 突变或其他克隆性异常标志，但 Ph 染色体和 BCR-ABL 融合基因均为阴性。

三、疾病分期和危险度分层

(一) 疾病分期。

CML 的疾病过程一般分为 3 个阶段：慢性期（chronic phase, CP）、加速期（accelerated phase, AP）和急变期（blast phase, BP）。大部分 CML 患者就诊时处于 CP，常隐匿起病，约 20%~40% 的患者没有症状，在常规检查时发现白细胞计数增多，也可以表现为疲劳、体重下降、盗汗、脾大、贫血或血小板增多。有些患者没有经过 CP 就以 BP 就诊，大部分 CP 患者自然病程 3~5 年内即可发展为进展期（AP 和 BP）CML。疾病的进展伴随着临床表现的恶化及严重的贫血、血小板减少与脾大所带来的相关症状。约 70% BP 患者转变为急性髓细胞性白血病，20%~30% 转变为急性淋巴细胞白血病。CML 的分期标准见表 1。

表 1. CML 分期

分期	WHO 标准
慢性期	未达到诊断加速期或急变期的标准
加速期	(1) 外周血和/或骨髓有核细胞中原始细胞占 10%~19% (2) 外周血嗜碱性粒细胞 $\geq 20\%$ (3) 与治疗无关的血小板降低 ($< 100 \times 10^9/L$) 或治疗无法控制的持续血小板增多 ($> 1000 \times 10^9/L$) (4) 治疗无法控制的进行性脾脏增大和白细胞计数增加 (5) 治疗中出现除费城染色体外的细胞遗传学克隆演变
急变期	符合至少 1 项下列指标： (1) 外周血白细胞或骨髓有核细胞中原始细胞 $\geq 20\%$

(2) 髓外原始细胞浸润

(3) 骨髓活检出现大片状或灶状原始细胞

注：WHO 标准中原始细胞可来源于髓系（包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞、红系、巨核系或上述任意组合）和/或淋巴系，对于少数形态学难以分辨原始细胞来源者，推荐免疫分型予以确认；片状和簇状巨核细胞增生伴有显著的网硬蛋白或胶原蛋白纤维化和/或严重粒细胞发育不良提示加速期。上述现象常伴随加速期其他特征，目前尚未作为独立诊断依据。

(二) CP 患者的疾病危险度。

目前，常用的评分系统为 Sokal 和 ELTS (EUTOS long term survival) 积分，均以临床指标作为与 CML 相关生存期的预测因素，计算公式如表 2 所示。研究显示，ELTS 积分的年龄权重低于 Sokal，对高危组的长期结局预测更准确。无论哪种评分系统，高危均预示治疗反应差和生存期缩短，应进行更严密的疗效监测和更积极的治疗。

表 2. Sokal 和 ELTS 积分公式

公式	低危	中危	高危
Sokal 积分			
$\text{Exp}[0.0116 \times (\text{年龄}-43.4)] + 0.0345 \times$ $(\text{脾脏大小}-7.51) + 0.188 \times [(\text{血小板}$ $/700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{原始细胞}$ $-2.10)$	< 0.8	0.8 ~ 1.2	> 1.2
ELTS 积分			

$$0.0025 \times (\text{年龄}/10) + 0.0615 \times \text{脾脏大} \leq 1.5680 \quad 1.5680 \quad \sim \quad >2.2185$$

$$\text{小} + 0.1052 \times \text{外周血原始细胞} + 0.4104 \times \quad \quad \quad 2.2185$$

$$(\text{血小板计数}/1000) - 0.5$$

注：血小板单位为 $\times 10^9/L$ ，年龄单位为岁，脾脏大小单位为肋下厘米数，原始细胞为外周血分类中所占百分数。所有数据应在任何 CML 相关治疗开始前获得。

四、临床表现

超过 85% 的患者发病时处于慢性期，部分患者无任何症状，因查体或偶然发现血常规异常或脾大。典型症状包括乏力、低热、盗汗、左上腹胀满、体重下降等症状。查体可触及肿大的脾脏，或腹部 B 超显示脾大。如果疾病处于加速期或急变期，病情恶化，常伴有不明原因的发热、骨痛、脾脏进行性肿大等症状。

五、实验室检查

（一）血常规。

WBC 增多，可伴有血红蛋白下降或血小板增多。外周血白血病分类可见不成熟粒系细胞，嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞增多。

（二）骨髓形态学。

增生极度活跃，以粒系增生为主，可伴有巨核细胞系增生，相对红系增殖受抑。

（三）细胞遗传学分析。

以显带法进行染色体核型，可见 Ph 染色体。

（四）分子学检测。

外周血或骨髓标本经逆转录聚合酶链反应（reverse transcription PCR, RT-PCR）检测，确认存在 BCR-ABL 融合基因。如果 BCR-ABL 融合基因为阴性，需检测 JAK2、CARL 和 MPL 突变等髓系增殖性肿瘤相关的基因突变。

六、治疗

2000 年后，针对 CML 发病机制中关键靶分子 BCR-ABL 融合蛋白研发上市的首个 TKI 药物——甲磺酸伊马替尼，开启了 CML 的靶向治疗时代。伊马替尼能相对特异的抑制 BCR-ABL 激酶活性，在体外实验中，抑制 CML 细胞增殖，并诱导其凋亡。伊马替尼的问世，显著地改善了 CML 患者生存期，80%~90% 的患者的生存期接近正常人，并提高了患者的生活质量。伊马替尼作为一线治疗初发 CML-CP 患者长期结果证实，10 年生存率为 80%~90%。二代 TKI（如尼洛替尼、达沙替尼、博舒替尼和拉多替尼）、三代 TKI（如普纳替尼）的陆续面世，加快和提高了患者的治疗反应率和反应深度，有效克服了大部分伊马替尼耐药，也为伊马替尼不耐受患者提供了更多选择，使致命的 CML 成为一种可控的慢性疾病。

（一）CP 患者的一线治疗。

国际上推荐的 CP 患者一线 TKI 包括伊马替尼、尼洛替尼、达沙替尼、博舒替尼和拉多替尼。CML 中国诊断与治疗指南(2020 年版)推荐的药物及其用法包括伊马替尼 400mg/d 或尼洛替尼 600 mg/d 或氟马替尼 600mg/d 或达沙替尼 100mg/d。

CML 的治疗目标包括延长生存期、减少疾病进展、改善生活质量和获得无治疗缓解（即停药）。一线 TKI 的选择应当在明确治疗目标基础上，依据患者的疾病分期和危险度、年龄、共存疾病和合并用药等因素选择恰当的药物。中高危患者疾病进展风险高于低危患者，适合选用二代 TKI 作为一线治疗。对于期望停药的年轻患者，选择二代 TKI 有望快速获得深层分子学反应（deep molecular response, DMR），达到停药的门槛。对于年老和或存在基础疾病的患者，一代 TKI 具有更好的安全性，而二代 TKI 相关的心脑血管栓塞性事件、糖脂代谢异常和肺部并发症可能是致死性的不良反应，特别需要谨慎使用。

（二）TKI 治疗期间的疗效监测。

疾病监测已成为 TKI 治疗中密不可分的组成，它不仅用于评估患者体内白血病负荷的变化，判断治疗反应，还有助于保证治疗的依从性，发现早期耐药，预测远期疗效，指导个体化治疗干预，并降低总体治疗费用。TKI 治疗期间的监测包括血液学、细胞遗传学、分子学和 ABL 激酶区突变反应分析。

血液学监测包括全血细胞计数和外周血及骨髓细胞形态学分析，以判断疾病分期并评估血液学反应。细胞遗传学监测包括传统的染色体显带（G 显带或 R 显带）技术和荧光原位杂交技术（Fluorescence in situ hybridization, FISH），观察 Ph 阳性细胞的比例，以评估细胞遗传学反应，

并可发现 Ph 染色体变异和 Ph 阳性 (Ph+) 或 Ph 阴性 (Ph-) 细胞的附加异常, 识别高危人群和疾病进展。分子学监测采用实时定量逆转录 PCR (quantitative reverse transcriptase-mediated PCR, qRT-PCR) 方法, 精确识别体内 BCR-ABL 转录物水平, 是最常用和敏感的评估 CML 疾病负荷的方法, 敏感性为 0.001% ~ 0.01%。qRT-PCR 推荐以外周血为标本, 具有方便、微痛、可重复、价格低廉、患者依从性好等优点。ABL 激酶区突变分析可以应用外周血或骨髓为标本, 推荐的方法为直接测序法 (Sanger 测序法, 敏感性为 10% ~ 20%) 或针对 BCR-ABL 激酶区的二代测序, 以发现 ABL 激酶区点突变, 识别 TKI 耐药, 指导后续治疗选择。

(三) 治疗反应。

CML 患者的治疗反应包括血液学、细胞遗传学和分子学反应, 标准见表 3。

表 3 CML 患者的治疗反应

	反应	定义
血液学*	完全血液学反应 (Complete hematological response, CHR)	白细胞 < 10 × 10 ⁹ /L 血小板 < 450 × 10 ⁹ /L 外周血无髓系不成熟细胞 外周血嗜碱性粒细胞 < 5% 无髓外浸润的症状或体征, 脾脏不可触及
细胞遗传学	完全细胞遗传学反应	Ph+ 0

	(Complete cytogenetic response, CCyR)	
	部分细胞遗传学反应	Ph+ 1% ~ 35%
	(Partial cytogenetic response, PCyR)	
	次要细胞遗传学反应(Minor cytogenetic response , MinorCyR)	Ph+ 36% ~ 65%
	微小细胞遗传学反应 (Mini cytogenetic response, MiniCyR)	Ph+ 66% ~ 95%
	伊马替尼	
	无反应 (No cytogenetic response, NoCyR)	Ph+ > 95%
	主要细胞遗传学反应(Major cytogenetic response , MCyR)	Ph+ ≤ 35%
分子学	主要分子学反应 (Major molecular response, MMR)	BCR-ABL ≤ 0.1% (IS)
	或 MR3.0	
	MR4.0	BCR-ABL ≤ 0.01% (IS); 或 ABL 转录物 > 10 000 时 BCR-ABL 不可测得
	MR4.5	BCR-ABL ≤ 0.0032% (IS); 或 ABL 转录物 > 32 000 时 BCR-ABL 不可测得

MR5.0

BCR-ABL ≤ 0.001% (IS); 或 ABL 转
录物 > 100 000 时 BCR-ABL 不可测
得

注: *, 血液学反应达到标准需持续 ≥ 4 周; IS, 国际标准化(International scale)。

TKI 用于一线治疗时, 在重要时间点根据血液学、细胞遗传学和分子学监测的指标, 欧洲白血病网 (European LeukemiaNet, ELN) 推荐 (2013 年版) 将患者疗效分为最佳、警告和失败, 见表 4。

**表 4 欧洲白血病网推荐 (2013 年版)
一线酪氨酸抑制剂治疗反应标准**

	最佳	警告	失败
基线	NA	高危, 或 CCA/Ph+, 主要途径	NA
3 个月	BCR-ABL ≤ 10% 和 / 或 Ph+ ≤ 35%	BCR-ABL > 10% 和 / 或 Ph+ 36% ~ 95%	无 CHR 和 / 或 Ph+ > 95%
6 个月	BCR-ABL < 1% 和 / 或 Ph+ 0	BCR-ABL 1% ~ 10% 和 / 或 Ph+ 1% ~ 35%	BCR-ABL > 10% 和 / 或 Ph+ > 35%
12 个月	BCR-ABL ≤ 0.1%	BCR-ABL > 0.1% ~ 1%	BCR-ABL > 1% 和 / 或 Ph+ > 0
之后任何时间	BCR-ABL ≤ 0.1%	CCA/Ph- (-7 或 7q-)	丧失 CHR 丧失 CCyR 确认丧失 MMR* 突变

注：CCyR，完全细胞遗传学反应；CHR：完全血液学反应；MMR，主要分子学反应即 BCR-ABL $\leq 0.1\%$ 或更好；NA，不适用；*，在连续 2 次检测中，其中 1 次的 BCR-ABL 转录水平 $\geq 1\%$ ；CCA/Ph+，Ph+ 细胞克隆性染色体异常；CCA/Ph-，Ph- 细胞克隆性染色体异常。

ELN 推荐（2020 年版）更强调各个时间点分子学反应的重要性，并且 TKI 一线和二线治疗反应评估标准统一共用一个。相同的观点是，达到“最佳”反应的患者预示持久获得良好的治疗结果，可维持原治疗；达到“失败”的患者疾病进展和死亡的风险显著增加，需要及时转换治疗；“警告”则是处于二者之间的灰色地带，患者需要密切监测，一旦达到“失败”标准，应尽快转换治疗方案。

（四）二线 TKI 治疗。

ABL 突变类型是选择二线 TKI 的首要指标，见表 5。伊马替尼耐药患者中只有 20%~50% 存在 ABL 突变，而绝大多数突变对两种二代 TKI 用药的敏感性并无差异或者并不清楚有无差异。在这种情况下，需要根据患者的疾病分期、年龄、共存疾病及药物不良反应来选择药物种类和剂量。对于 CP 患者，达沙替尼和尼洛替尼均可选择，而对于进展期患者，达沙替尼更有优势。如有肺部疾病、出血病史以及正在接受非甾体抗炎药治疗的患者，尼洛替尼可能更为合适。相反，达沙替尼更适合有胰腺炎、糖尿病的患者。但对于大多数患者，没有明确的可以指导选择用药的依据时，可参考医生对

药物的熟悉程度、患者的生活习惯、价格等做出选择。老年患者和既往有 TKI 不耐受患者，可以考虑适当减少剂量的治疗。

表 5 根据 ABL 突变状态选择治疗方式

突变	治疗选择
T315I	普纳替尼，造血干细胞移植，临床试验
V299L	普纳替尼，尼洛替尼
T315A	普纳替尼，尼洛替尼，伊马替尼*，博苏替尼
F317L/V/I/C	普纳替尼，尼洛替尼，博苏替尼
Y253H, E255K/V, F359C/V/I	普纳替尼，达沙替尼，博苏替尼
任意其他突变	普纳替尼，达沙替尼，尼洛替尼，博苏替尼

注：*，如果是在达沙替尼治疗中出现的。目前博苏替尼针对伊马替尼耐药突变的临床数据不多，部分体外数据显示 E255K/V 突变对博苏替尼敏感性不足。

（五）无治疗缓解。

对于已经取得长期、稳定、深层分子学反应的 CML-CP 患者，停用 TKI、追求无治疗缓解 (Treatment free remission, TFR) 可以视为一个新的治疗目标。虽然已有数版欧美国家 TFR 指南的公布，但很多问题尚未解决。由血液病专家和 CML 患者倡导者（部分有停药经历）组成的欧洲指导组，以患者

为中心，旨在指导患者的治疗选择（包括 TFR），帮助建立更好的医患关系，并满足患者的情感和心理需求。欧洲指导组从患者-医生联合的独特视角，发布了如何认识和实践 TFR 的讨论推荐，包括以下几个主要方面：什么是 TFR，TFR 的合适时机，哪些人符合或不符合停药，患者停药需要考虑的因素，停药综合征，潜在的患者心理问题，分子学复发和重启治疗。这是迄今为止最为全面和具有可操作性的关于 CML 患者追求停药和尝试 TFR 的综合推荐，值得关注该领域的中国患者和医生借鉴，内容见表 6。

**表 6 欧洲指导组综合 CML 患者-医生的讨论，
对停药和尝试 TFR 的建议**

CML 治疗目标	<ul style="list-style-type: none"> (1) 早期目标是快速减少肿瘤负荷或白血病数量 (2) 长期目标是最长的生存期 (3) 与诊断 CML 前相同的生活质量
TFR 的定义和时机	<ul style="list-style-type: none"> (1) 定义：TFR 指停止 TKI 治疗的患者持续维持 MMR 且不需要重启治疗的一种状态 (2) 时机：CML 慢性期患者持续达到稳定 DMR 至少 2 年可以考虑停药、尝试 TFR
哪些患者符合尝试 TFR 的标准	<p>尝试 TFR 前需要考虑以下因素：</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 初诊时处于慢性期 (2) 未曾在任何时间、对任何 TKI 发生耐药 (3) 达到 DMR 至少 2 年 (4) 患者应该充分知情 TFR，并积极主动的停药而非迫于压

力

(5) 患者应当充分理解分子学复发并不代表治疗“失败”，此时需要重启治疗

(6) 分子学监测可在 2~4 周内重复进行

哪些患者不适于 已经取得 MMR 但仍未达到 DMR 的患者不适合尝试 TFR!

尝试 TFR

(1) 医生应该确保这些患者持续治疗并达到治疗目标或处于安全港湾，获得与普通人相似的寿命

(2) 这些患者可以维持原治疗，等待达到更深层分子学反应，只要达到持续 DMR，TFR 就有可能尝试

(3) 如果患者渴望停药或有特殊需求需要改变治疗，医生应当同患者沟通转换 2 代 TKI，以帮助患者取得更深的分子学反应

(4) 医生需要告知患者不同 TKI 的副作用

患者考虑停止 TKI 患者停药前应当考虑或知晓以下因素：

治疗

(1) 医生应该强调随访的重要性和频率，患者需要更加频繁的就诊

(2) TFR 并不意味着疾病治愈，任何时候都可能出现分子学复发，并需要重启治疗

(3) 即使获得 TFR，医生也应当提醒患者需要持续甚至终生门诊随访和定期监测

TKI 停药综合征

对于考虑停药的患者，医生应当与之沟通 TKI 停药综合征以及如何处理：

(1) 有些患者停药后会出现肌肉骨骼痛，一般给予止痛药

即可

(2) 除了持续监测疾病，常规门诊检查能够帮助识别出先前 TKI 治疗引起的长期毒性，即使已经停药仍可发生

(3) 停药综合征应该予以监测并可以治疗

停药和尝试 TFR 的心理影响

(1) 目前指南没有提到关于停止 TKI 和尝试 TFR 治疗带来的心理问题

(2) 指导组提倡关注 TFR 患者潜在的心理问题并作常规监测，因为专业的心理帮助对某些患者是有必要的

(3) 医生应当意识到 TFR 监测中 BCR-ABL 水平波动可能会导致患者出现焦虑

分子学复发和重启治疗

患者应该知晓无治疗期持续时长不一，几个月或数年。医生应该解释由于分子学复发引起重启治疗的可能性

注：DMR，深层分子学反应即 BCR-ABL 转录物 $\leq 0.01\%$ ；MMR，主要分子学反应即 BCR-ABL 转录物 $\leq 0.1\%$ ；TFR，无治疗缓解。

欧洲指导组强调了符合 TFR 条件患者需要考虑的因素，并提倡 CML 患者应该到能够提供高质量、规律性分子学监测、具有专业的 CML 医生和心理支持的医院就诊。尽管当前不确定哪些患者是尝试 TFR 的最佳群体，哪些因素可以预测停药后主要分子学反应丧失，但持久的 TKI 治疗时间和 DMR 持续时间、规律的高质量分子学监测是 TFR 成功的有利保障。目前，进行停药试验和尝试 TFR 的患者中大部分是持续接受伊马替尼治疗的，尚并无证据显示停止伊马替尼和二代 TKI 用药后分子学复发的概率有别，即伊马替尼和二代 TKI 停药获

得 TFR 的成功率无显著差异，但接受二代 TKI 治疗的确可以缩短达到符合停药的标准。随着尝试 TFR 成为许多 CML 患者的追求和疾病管理的一部分，患者对停药的担忧将是患者-医生讨论中的首要问题。因此，充分的知情和更多的 TFR 数据将会使更多的 CML 患者愿意尝试停药。强调充分的沟通、合适的人群、合适的时机、规范的高质量监测和管理是 CML 患者追求 TFR 成功的必要条件。

（六）进展期患者的治疗。

针对 AP 和 BP 患者，伊马替尼推荐初始剂量为 600mg/d 或 800mg/d，尼洛替尼为 400mg 每日 2 次，达沙替尼为 70mg 每日 2 次或 140mg 每日 1 次。

关于进展期患者的治疗，分为未曾使用过 TKI 的和在 TKI 治疗中由 CP 疾病进展至 AP 或 BP 的 2 种。所有 BP 患者和未获得最佳治疗反应的 AP 患者均应在 TKI 或联合化疗获得反应后推荐异基因造血干细胞移植。

附录 1:

慢性髓细胞性白血病诊治流程图

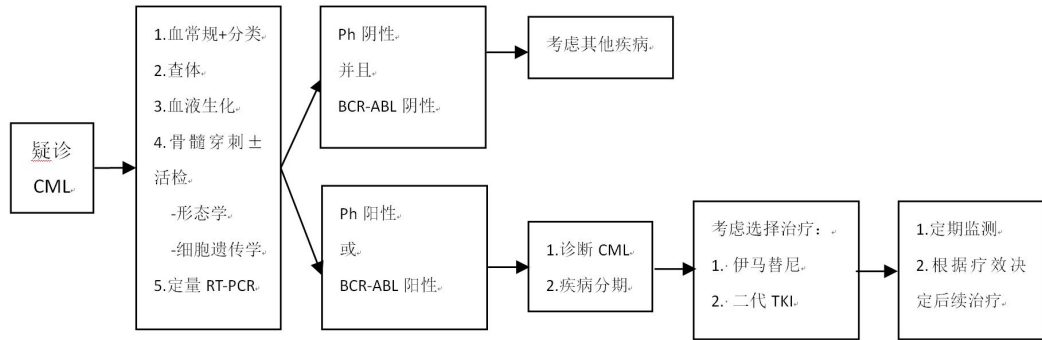


图1. 慢性髓性白血病诊治流程图

附录 2:

慢性髓性白血病诊疗指南（2022 年版）

编写审定专家组

（按姓氏笔画排序）

组长: 黄晓军

成员: 王婧、付海霞、许兰平、江倩、江浩、张晓辉、

杨申淼、张圆圆、贾晋松、黄晓军、路瑾