

# 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
<b>Sokal 积分</b>			
$\text{Exp}[0.0116 \times (\text{年龄}-43.4)] + 0.0345 \times (\text{脾脏大小}-7.51) + 0.188 \times [(\text{血小板}/700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{原始细胞}-2.10)$	< 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 $< 10 \times 10^9/L$
		血小板 $< 450 \times 10^9/L$
		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 al 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  $\leq$  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  $\geq$  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 LeukmiaNet, 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 $\leq$ 10% 和 / 或 Ph+ $\leq$ 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 $\leq$ 0.1%	BCR-ABL $>$ 0.1% ~ 1%	BCR-ABL $>$ 1% 和 / 或 Ph+ $>$ 0
之后任何时间	BCR-ABL $\leq$ 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"> <li>(1) 早期目标是快速减少肿瘤负荷或白血病数量</li> <li>(2) 长期目标是最长的生存期</li> <li>(3) 与诊断 CML 前相同的生活质量</li> </ul>
TFR 的定义和时机	<ul style="list-style-type: none"> <li>(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</li> <li>(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</li> </ul>
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"> <li>(1) 初诊时处于慢性期</li> <li>(2) 未曾任何时间、对任何 TKI 发生耐药</li> <li>(3) 达到 DMR 至少 2 年</li> <li>(4) 患者应该充分知情 TFR，并积极主动的停药而非迫于压</li> </ul>

---

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

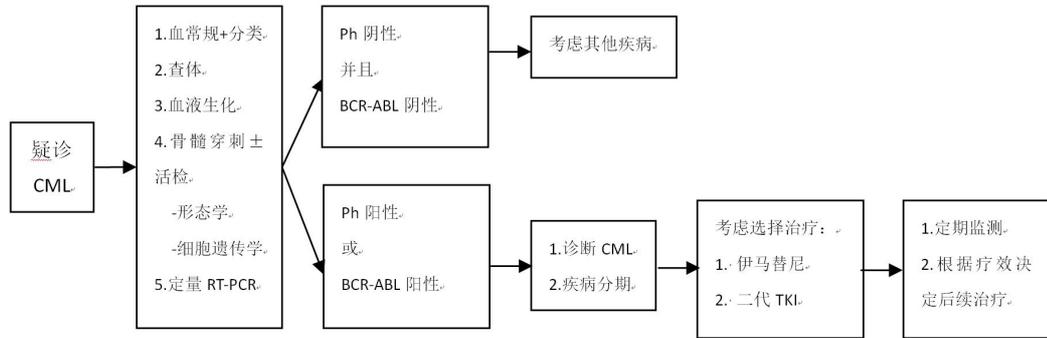


图1. 慢性髓性白血病诊治流程图

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