

慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南（2020年版）

慢性髓性白血病（CML）是骨髓造血干细胞克隆性增殖形成的恶性肿瘤，占成人白血病的15%^[1]，全球年发病率为1.6/10万~2/10万^[2]。我国1986至1988年在全国22个省（市、自治区）46个调查点进行的全国白血病发病情况调查显示CML的年发病率为0.36/10万^[3]。此后国内几个地区的流行病学调查显示CML的年发病率为0.39/10万~0.55/10万^[4,5,6,7]。中国CML患者较西方更为年轻化，国内几个地区的流行病学调查显示CML中位发病年龄为45~50岁，而西方国家CML的中位发病年龄为67岁。

一代酪氨酸激酶抑制剂（TKI）伊马替尼作为一线治疗药物使CML患者的10年生存率达85%~90%^[8]，尼洛替尼、达沙替尼等二代TKI一线治疗CML能够获得更快更深的分子学反应，逐步成为CML患者的一线治疗方案之一^[9,10,11]。目前愈来愈多的临床研究数据表明，TKI治疗获得持续的深度分子学反应（DMR）超过2年的患者，部分能够获得长期的无治疗缓解（treatment free remission, TFR），即功能性治愈^[12]

1. 尽快获得完全细胞遗传学反应 (CCyR) 以及更深的分子学反应是 CML 治疗近期目标, 改善生活质量和功能性治愈是 CML 治疗的长期目标。功能性治愈成为越来越多 CML 患者追求的治疗目标。需要注意的是, 停药对 DMR 水平、停药后监测以及随访具有严格的要求, 停药的长期安全性尚不明确, 建议在临床研究中进行。有条件的中心在临床实践中应谨慎选择患者, 应在充分知情的情况下进行停药, 做好定期随访和监测。异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 曾经是 CML 的一线治疗方案, 但有无供者、患者年龄、移植相关风险等多种因素限制其应用。目前以伊马替尼为代表的 TKI 已取代造血干细胞移植成为 CML 患者首选一线方案。在 CML 的治疗中应该详细评估患者的全面情况后, 向其推荐优势治疗选择, 参考患者的治疗意愿, 进行下一步治疗。

现参照 2020 年《慢性髓性白血病 NCCN 肿瘤学临床实践指南》(NCCN 2020) [13]、2017 年欧洲肿瘤内科学会 (ESMO 2017) [14]、2013 年及 2020 年欧洲白血病网 (ELN 2013、2020) [15,16] 专家组的 治疗推荐, 并结合中国的实际情况, 经过国内血液学专家研究讨论后制订了本指南, 为血液科医师和肿瘤科医师提供最新的临床指导。

一、诊断分期及预后分组

(一) 诊断分期

同《中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南 (2016 年版)》[17]。

1. 诊断标准:

典型的临床表现, 合并 Ph 染色体和 (或) BCR-ABL 融合基因阳性即可确定诊断。

2 . CML 的分期 :

(1) 慢性期 : ①外周血或骨髓中原始细胞 < 10% ; 没有达到诊断加速期或急变期的标准。

(2) 加速期 : ①外周血或骨髓中原始细胞占 10%~19% ; ②外周血中嗜碱性粒细胞 $\geq 20\%$; ③

对治疗无反应或非治疗引起的持续血小板减少 ($<100 \times 10^9/L$) 或增高 ($>1000 \times 10^9/L$) ;④治疗过程中出现 Ph 染色体基础上的克隆演变;⑤进行性脾脏增大或 WBC 增高。

(3) 急变期: ①外周血或骨髓中原始细胞 $\geq 20\%$; ②骨髓活检原始细胞集聚; ③髓外原始细胞浸润。

附注: CML 分期的 ELN 标准[15]: 加速期: 外周血或骨髓中原始细胞占 $15\% \sim 29\%$,或原始+早幼粒细胞 $> 30\%$;外周血中嗜碱性粒细胞 $\geq 20\%$;非治疗引起的持续血小板减少 ($<100 \times 10^9/L$) ;治疗过程中出现 Ph 染色体基础上的主要途径克隆演变。急变期: 外周血或骨髓中原始细胞 $\geq 30\%$;髓外原始细胞浸润。

(二) 预后评估

许多因素影响 CML 的慢性期及生存期。慢性期患者目前常用的评分系统包括 Sokal、Euro 以及 EUTOS (表 1), 均以临床特点以及血液学指标作为预后评分因素。目前无明确数据判断三种预后积分系统的优劣, 无论采取何种预后评估方式, 建议对高危的患者采用更为积极的治疗和监测。

评分系统	评分计算公式	低危	中危	高危
Sokal ^[21]	$\exp[0.0116(\text{年龄}-43.4岁)]+0.0345(\text{脾脏大小}-7.51)+0.188[(\text{PLT}/700)^{-0.563}]+0.0887(\text{原始细胞}-2.1)$	<0.8	$0.8 \sim 1.2$	>1.2
Euro ^[22]	$[0.6666(\text{当年龄}>50岁)+ (0.0420 \cdot \text{脾脏大小})+1.0956(\text{当 PLT}>1500 \times 10^9/L)+ (0.0584 \cdot \text{原始细胞数})+ 0.2039(\text{当嗜碱性粒细胞}\geq 3\%)+ (0.0413 \cdot \text{嗜酸性粒细胞})]>1000$	<780	$781 \sim 1480$	>1480
EUTOS ^[20]	$\text{脾脏大小} > 4 + \text{嗜碱性粒细胞} > 7$	≤ 87		> 87

注: PLT 单位为 $\times 10^9/L$, 年龄单位为岁, 脾脏大小指肋下厘米数, 原始细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞指外周血分类百分数。所有数据应在任何 CML 相关治疗开始前获得

表 1

慢性髓性白血病 (CML) 预后评分系统

二、治疗方案推荐

（一）慢性期患者的初始治疗

1. TKI 治疗：

慢性期患者首选治疗为 TKI，美国食品药品监督管理局（FDA）批准且 NCCN 指南、ELN 指南推荐慢性期患者一线治疗 TKI 包括伊马替尼、尼洛替尼、达沙替尼、博苏替尼。我国自主研发的氟马替尼用于新诊断 CML 慢性期患者一线治疗获得成功，被中国食品药品监督管理局（CFDA）批准用于新诊断 CML 慢性期患者一线治疗。[表 2](#) 列举上述 TKI 在一线治疗的疗效数据。参照 NCCN、ELN 指南，结合药物的可及性，本指南推荐一线治疗包括[\[8,9,10,11,12,13,14,15,16,17\]](#)：伊马替尼 400 mg，每日 1 次；尼洛替尼 300 mg，每日 2 次；氟马替尼 600 mg，每日 1 次，达沙替尼 100 mg，每日 1 次（[图 1](#)）。CML 基本治疗目标是阻止疾病进展，延长生存期。中高危患者疾病进展风险高于低危组患者。相对于标准伊马替尼一线治疗，二代 TKI 一线治疗可减少疾病进展，尤其是中高危患者无进展生存得以改善。不同预后分组的患者接受二代 TKI 一线治疗时，早期治疗反应以及 DMR 均具有显著优势。因此一线 TKI 选择应当在明确治疗目标基础上，依据患者初诊预后分层、个体状况、基础疾病、合并用药选择恰当的一线治疗药物[\[12,13,14,15,16,17,21\]](#)

1]。目前伊马替尼、尼洛替尼及氟马替尼均获得 CFDA 批准用于慢性期患者一线治疗。由于缺乏中国新诊断 CML 慢性期患者达沙替尼、博苏替尼一线治疗相关数据，CFDA 未批准达沙替尼及博苏替尼用于 CML 慢性期患者的一线治疗。高剂量伊马替尼不推荐用于新诊断慢性期患者一线治疗，相对于标准剂量伊马替尼，高剂量伊马替尼早期治疗反应具有一定优势，但长期随访生存无获益，长期的 DMR 无显著优势，且出现更多的治疗相关不良事件，导致治疗中断[22,23,24]。TKI 治疗期间应定期监测血液学、细胞遗传学及分子学反应，定期评估患者 TKI 治疗耐受性，参照中国 CML 患者治疗反应标准（表 3）进行治疗反应评估，结合患者耐受性，随时调整治疗方案（表 4）。早期的分子学反应至关重要，特别是 TKI 治疗 3 个月的 BCR-ABL 水平[25,26]。临床治疗反应包括最佳反应、治疗失败以及警告。治疗失败以及警告的患者在评价治疗依从性、患者的药物耐受性、合并用药的基础上及时行 BCR-ABL 激酶区突变检测，适时更换其他 TKI（表 4）。伊马替尼一线治疗耐药或不耐受患者推荐及时更换二代 TKI 治疗，二代 TKI 针对 T315I 以外的多数伊马替尼耐药的 ABL 激酶区突变有效。表 5 列举二代、三代 TKI 作为慢性期患者二线、三线治疗的情况。高剂量伊马替尼能够克服部分标准剂量伊马替尼耐药，但是往往疗效短暂。与高剂量伊马替尼相比，更换尼洛替尼或达沙替尼可获得更佳的细胞遗传学和分子学反应[27,28,29,30]。尽管缺乏长期生存获益的相关数据，二代 TKI 一线治疗反应不佳的患者可依照突变情况更换其他二代 TKI 或进入临床试验。三代 TKI 普纳替尼获得 FDA 批准用于既往 TKI 治疗耐药或不耐受患者的治疗，尤其是合并 T315I 突变的患者，但目前并未在中国上市

[31]。二线 TKI 治疗失败的患者可考虑行 allo-HSCT[32,33]。二线 TKI 治疗患者反应评估参照表 6。频繁、长期的 TKI 治疗中断以及患者服药依从性差可能导致不良临床结果，一线 TKI 耐受不佳的患者应及时更换 TKI[34]。良好的服药依从性以及严密监测对于获得最佳临床疗效非常重要。

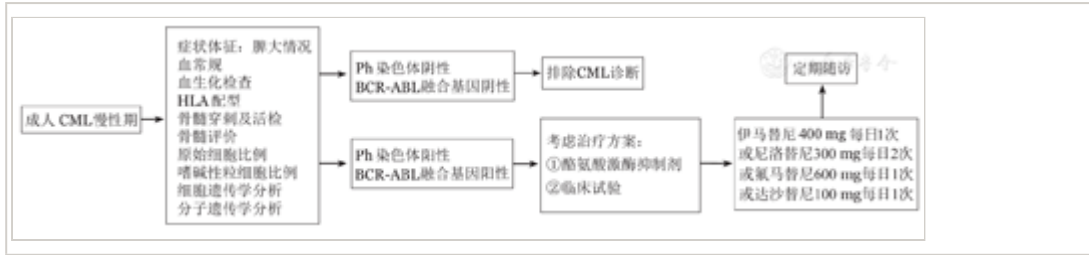


图 1

初诊慢性髓性白血病 (CML) 慢性期患者的诊断及初始治疗流程

表 2 慢性髓性白血病慢性期患者酪氨酸激酶抑制剂一线治疗疗效 (%)

临床试验	治疗	3 个月 EMR	随访时间 (年)	CCyR	MMR	MR4.5	EFS	PFS	OS
IRIS ⁽¹⁾	伊马替尼 400 mg (可评价)	-	10	91.8 (123/134)	93.1 (190/204)	63.2 (129/204)			
	伊马替尼 400 mg (553 例) (ITT)	-	10	22.2	34.4	23.3	92.1	79.6	83.3
ENESTnd ⁽²⁾	尼洛替尼 600 mg (282 例)	91	10	87 (2 年)	82.6	63.8	92.0	86.2	87.6
	尼洛替尼 800 mg (281 例)	89		85 (2 年)	80.4	61.6	96.2	89.9	90.3
	伊马替尼 400 mg (283 例)	67		77 (2 年)	69.6	45.2	90.3	78.2	88.3
DASISION ⁽³⁾	达沙替尼 100 mg (259 例)	84	5	83 (1 年)	76	42	-	85	91
	伊马替尼 400 mg (260 例)	64		72 (1 年)	64	33	-	86	90
ENESTchina ⁽⁴⁾	尼洛替尼 600 mg (282 例)	82.0	2	83.6	67.9	-	91.7	95.4	98.5
	伊马替尼 400 mg (283 例)	66.7		86.5	52.6	-	93.8	95.4	98.5
FENST (待发表) ⁽⁵⁾	氟马替尼 600 mg (196 例)	83.4	1	91	57.2	10.2	-	100	99.5
	伊马替尼 400 mg (197 例)	54.4		79	39.2	3.6	-	98	100
BEFORE ⁽²⁾	博苏替尼 400 mg (268 例)	75	1	77	47.2	-	96.3	98.4	99.9
	伊马替尼 400 mg (268 例)	57		66	36.9	-	93.6	97.5	99.7

注: EMR: 早期分子学反应; CCyR: 完全细胞遗传学反应; MMR: 主要分子学反应; MR4.5: 分子学反应 4.5; EFS: 无事件生存; PFS: 无进展生存; OS: 总生存; -: 无资料。*NCT02204644

表 2

慢性髓性白血病慢性期患者酪氨酸激酶抑制剂一线治疗疗效 (%)

表 3 一线酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗慢性髓性白血病慢性期患者治疗反应评价标准

时间	最佳反应	警告	失败
3 个月	达到 CHR 基础上 · 至少达到 PCyR (Ph ⁺ 细胞 ≤ 35%) · BCR-ABL ^{IS} ≤ 10%	达到 CHR 基础上 · 未达到 PCyR (Ph ⁺ 细胞 36% ~ 95%) · BCR-ABL ^{IS} > 10%	· 未达到 CHR · 无任何 CyR (Ph ⁺ 细胞 > 95%)
6 个月	· 至少达到 CCyR (Ph ⁺ 细胞 = 0) · BCR-ABL ^{IS} < 1%	· 达到 PCyR 但未达到 CCyR (Ph ⁺ 细胞 1% ~ 35%) · BCR-ABL ^{IS} 1% ~ 10%	· 未达到 PCyR (Ph ⁺ 细胞 > 35%) · BCR-ABL ^{IS} > 10%
12 个月	BCR-ABL ^{IS} ≤ 0.1%	BCR-ABL ^{IS} > 0.1% ~ 1%	· 未达到 CCyR (Ph ⁺ 细胞 > 0) · BCR-ABL ^{IS} > 1%
任何时间	稳定或达到 MMR	Ph ⁺ 细胞 = 0, 出现 -7 或 7q- (CCA/Ph ⁺)	丧失 CHR 或 CCyR 或 MMR [†] , 出现伊马替尼或其他 TKI 耐药性突变, 出现 Ph 染色体基础上其他克隆性染色体异常

注: CHR: 完全血液学缓解; CyR: 细胞遗传学反应; PCyR: 部分细胞遗传学反应; CCyR: 完全细胞遗传学反应; MMR: 主要分子学反应; IS: 国际标准化; CCA/Ph⁺: Ph 染色体的克隆性染色体异常; 连续 2 次检测明确丧失 MMR 并且其中 1 次 BCR-ABL^{IS} ≥ 1%

表 3

一线酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗慢性髓性白血病慢性期患者治疗反应评价标准

表4 一线酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗慢性髓性白血病慢性期患者治疗调整策略

治疗反应	评估	治疗方案调整
最佳治疗反应		继续原方案治疗
警告	①评价患者依从性 ②评价药物相互作用 ③BCR-ABL激酶突变分析	①更换其他TKI ②继续原方案 ③临床试验 ④一线伊马替尼治疗者可考虑提高伊马替尼剂量
治疗失败	①评价患者依从性 ②评价药物相互作用 ③BCR-ABL激酶突变分析	①更换其他TKI ②造血干细胞移植评估 ③临床试验
不耐受		①更换其他TKI ②造血干细胞移植评估 ③临床试验

表 4

一线酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗慢性髓性白血病慢性期患者治疗调整策略

表5 慢性髓性白血病慢性期患者二三线治疗的长期随访结果(%)

TKI	组别(例数)	中位随访时间	MCyR	CCyR	MMR	MR4.5	OS	PFS
DAS [®] 100 mg 每日1次	IM 耐药(124例)	7年	-	-	43	20	63	39
	IM 不耐受(43例)		-	-	55	70	51	
NIL [®] 400 mg 每日2次	IM 耐药(226例)	4年	59	45	-	-	78	57
	IM 不耐受(95例)		-	-	-	-	-	
博苏替尼 [®] 500 mg 每日1次	IM, DAS 耐药(38例)	4年	39	22	-	-	67	-
	IM, DAS 不耐受(50例)		42	40	-	-	80	-
	IM, NIL 耐药(26例)		38	31	-	-	87	-
普那替尼 [®] 45 mg 每日1次	NIL 或 DAS 耐药或不耐受(203例)	57个月	56	49	35	-	76(5年)	52
	T315I 突变(64例)		72	70	58	-	66(5年)	50

注:IM;伊马替尼;DAS;达沙替尼;NIL;尼洛替尼;MCyR;主要细胞遗传学反应;CCyR;完全细胞遗传学反应;MMR;主要分子学反应;MR4.5;分子学反应4.5;PFS;无进展生存;OS;总生存;-;无资料

表 5

慢性髓性白血病慢性期患者二三线治疗的长期随访结果(%)

时间	最佳反应	警告	失败
3个月	<ul style="list-style-type: none"> 至少达到mCyR (Ph⁺细胞≤65%) BCR-ABL^{IS} ≤10% 	<ul style="list-style-type: none"> 未达到mCyR (Ph⁺细胞66%~95%) BCR-ABL^{IS} >10% 	<ul style="list-style-type: none"> 无CHR 无任何CyR (Ph⁺细胞 >95%) 新发突变
6个月	<ul style="list-style-type: none"> 至少达到PCyR (Ph⁺细胞≤35%) BCR-ABL^{IS} ≤10% 	<ul style="list-style-type: none"> 达到mCyR但未达到PCyR (Ph⁺细胞36%~65%) 	<ul style="list-style-type: none"> 未达到mCyR (Ph⁺细胞 >65%) BCR-ABL^{IS} >10% 新发突变
12个月	<ul style="list-style-type: none"> 达到CCyR BCR-ABL^{IS} <1% 	<ul style="list-style-type: none"> BCR-ABL^{IS} 1%~10% 达到PCyR (Ph⁺细胞1%~35%) 	<ul style="list-style-type: none"> 未达到PCyR (Ph⁺细胞 >35%) BCR-ABL^{IS} >10% 新发突变
任何时间	稳定或达到MMR	<ul style="list-style-type: none"> Ph⁺细胞 = 0, 出现 -7 或 7q- (CCA/Ph⁺) BCR-ABL^{IS} >0.1% 	<ul style="list-style-type: none"> 丧失CHR或CyR或PCyR或MMR, 新发耐药性突变, 出现Ph染色体基础上其他克隆性染色体异常

注:CHR:完全血液学缓解;CyR:细胞遗传学反应;mCyR:次要细胞遗传学反应;PCyR:部分细胞遗传学反应;CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应;IS:国际标准化;CCA/Ph⁺:Ph染色体的克隆性染色体异常;连续2次检测明确丧失MMR并且其中1次BCR-ABL^{IS} ≥1%

表 6

尼洛替尼或达沙替尼二线治疗慢性髓性白血病慢性期患者治疗反应评价标准

2. 其他治疗：

因各种原因无法使用 TKI 治疗的患者可考虑以下治疗方案。

(1) 干扰素为基础的方案[36,37]：在 CML 的 TKI 治疗时代，曾经的造血干细胞移植以外的最佳治疗选择——干扰素为基础的治疗方案依然是少部分患者的治疗选择。结合中国的实际情况，以下患者可考虑干扰素为基础的方案：①TKI 耐药、不耐受且不适合造血干细胞移植的 CML 慢性期患者。②各种原因暂时无法应用 TKI 治疗或无法坚持长期使用 TKI 的慢性期患者。

(2) allo-HSCT：在 TKI 治疗时代，allo-HSCT 作为二线 TKI 治疗失败后的三线的治疗选择，应当严格掌握适应证。详见后文。

(二) 进展期治疗

1. 加速期治疗[12,13,14,15,16,17,38,39,40]：

参照患者既往治疗史、基础疾病以及 BCR-ABL 激酶突变情况选择适合的 TKI，病情回复至慢性期者，可继续 TKI 治疗，如果患者有合适的造血干细胞供者来源，可考虑行 allo-HSCT。存在 T315I 突变或二代 TKI 不敏感突变的患者应尽早行 allo-HSCT。有条件进行新药临床试验的单位可行新药试验。

2 . 急变期治疗[12,13,14,15,16,17, 38,39,40] :

参照患者既往治疗史、基础疾病以及突变情况选择 TKI 单药或联合化疗提高诱导缓解率，缓解后应尽快行 allo-HSCT。有条件进行新药临床试验的单位可行新药试验。

三、TKI 治疗反应定义以及 TKI 治疗反应的监测

CML 患者接受 TKI 治疗过程中疾病评价包括血液学、细胞遗传学以及分子生物学分析，及时评价治疗反应以及检测早期复发对于优化 CML 治疗具有重要而积极的意义。《中国慢性髓性白血病诊疗监测规范（2014 年版）》[41]制订了 CML 治疗中血液学、细胞遗传学、分子学监测的时机和意义，是中国血液科医师日常工作的重要参考。CML 慢性期患者的血液学、细胞遗传学以及分子学反应标准见表 7，推荐的 TKI 治疗过程中血液学以及遗传学评估方式和频率见表 8。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。

如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/197154045000010005>

