

慢性骨髓性白血病 (CML) : 吃 TKI 標靶可以停藥嗎?

Chronic myeloid leukemia in 2026: TKI choice and treatment-free remission

林協霆, MD, 內科專科醫師, 腫瘤內科專科醫師

醫療財團法人辜公亮基金會和信治癌中心醫院 腫瘤內科部 · ORCID: [0009-0002-3974-4528](https://orcid.org/0009-0002-3974-4528)

發表日期: 2026/05/11 · 審稿: 林協霆 (2026/05/11) · 主題: 慢性骨髓性白血病 (Chronic myeloid leukemia, CML)

DOI: 10.5281/zenodo.20115030 · 此版本 10.5281/zenodo.20115031 ·

<https://lin.hsiehting.com/posts/2026/cml-tki-treatment-free-remission>

摘要 · ABSTRACT

CML 在 imatinib 等 BCR::ABL1 TKI 之後 10 年總存活率 > 80% ; 長期穩定達到 MR4.5 \geq 2 年的病人, 可在嚴密分子監測下嘗試停藥 (TFR)。EURO-SKI 顯示 6 個月分子復發約 50%, 但多數重啟 TKI 仍能恢復深度反應。本文整理 TKI 選擇邏輯、停藥條件與 asciminib 的位置。

慢性骨髓性白血病 (Chronic myeloid leukemia, CML) 是現代精準腫瘤學最早、也最成功的範例。自 2001 年 imatinib 上市後, CML 從一個 5 年存活率不到 30%、必須仰賴骨髓移植的疾病, 變成多數病人能透過一天一顆口服標靶藥控制的慢性病——IRIS 研究 10 年追蹤顯示總存活率 83.3%。2010 年之後問世的第二代 TKI (dasatinib、nilotinib、bosutinib) 讓更多病人能更快達到深度分子反應 (deep molecular response, DMR), 開啟「停藥 (treatment-free remission, TFR)」的可能; 2021 年的 asciminib 則為 ATP-binding site 抗藥的病人提供另一條路。本文整理 BCR::ABL1 機轉、五種 TKI 的選擇邏輯、ELN 2020 milestones、以及停藥的條件與風險。

閱讀對象

本文設定讀者為剛被告知 CML 診斷、想了解第一線 TKI 怎麼選的病友與家屬, 以及正在考慮停藥 (TFR) 的長期 CML 追蹤者。所有實際治療與停藥決策請與您的血液腫瘤科醫師討論。



什麼是 BCR::ABL1 ? 為什麼 TKI 有效?

CML 的核心病變是 9 號染色體 (ABL1) 與 22 號染色體 (BCR) 發生互換, 形成俗稱費城染色體 (Philadelphia chromosome) 的 t(9;22)(q34;q11)。融合基因 **BCR::ABL1** 編碼的融合蛋白具有持續活化的酪胺酸激酶 (tyrosine kinase) 功能, 驅動骨髓中顆粒球系幹/祖細胞不受控增生, 臨床上表現為慢性期 (chronic phase, CP) 的白血球大幅升高、脾腫大、疲倦。

TKI (tyrosine kinase inhibitor) 就是針對這個融合激酶設計的口服小分子標靶藥。imatinib 是第一個被開發出來的選擇性 ABL TKI, 1998 年進入臨床、2001 年獲美國 FDA 核准, 徹底改變了 CML 的命運。

三個分期

CML 分為慢性期 (CP)、加速期 (accelerated phase, AP)、急變期 (blast phase, BP)。約 90% 病人於 CP 時診斷，TKI 反應最好。AP/BP 進展速度快、TKI 反應差，仍可能需要造血幹細胞移植 (HSCT)。

TKI 怎麼選？五種藥物的比較

目前台灣健保給付下，第一線 TKI 主要有 imatinib、dasatinib、nilotinib、bosutinib；asciminib 多用在後線（亦有一線試驗 ASC4FIRST 數據）。各藥物的特徵：

藥物	世代	常見一日劑量	達 MR4.5 速率	主要副作用	一般族群定位
Imatinib	第一代	400 mg QD	較慢 (5 年 MR4.5 ≈ 32%)	水腫、肌肉痙攣、噁心、皮疹、低血球	高齡、心血管共病、不急著追 DMR、不打算停藥者
Dasatinib	第二代	100 mg QD	較快 (5 年 MR4.5 ≈ 42%)	肋膜積液、肺動脈高壓、血小板下降、出血	想追 DMR 與 TFR；避用於慢性肺病、心衰竭
Nilotinib	第二代	600 mg (300 mg BID)	較快 (5 年 MR4.5 ≈ 54%)	QT 延長、高血糖、高膽固醇、動脈血管事件、肝酵素上升	想追 DMR；避用於糖尿病控制差、心血管高風險、需空腹服藥
Bosutinib	第二代	400 mg QD (一線)	較快 (12 月 MR4 ≈ 8% vs. imatinib 3%)	腹瀉、肝酵素上升、皮疹	想追 DMR、心血管或胸腔風險高；接受腸胃道副作用
Asciminib	STAMP (變構)	80 mg QD 或 200 mg BID (含 T315I)	後線 96 週 MR4.5 ≈ 11% (ASCEMBL)	血小板下降、嗜中性下降、肝酵素上升、胰臟炎	≥ 第三線；ATP-binding site 抗藥；T315I 突變 (高劑量)

數據主要來自 IRIS、DASISION、ENESTnd、BFORE 與 ASCEMBL 第三期試驗的長期追蹤結果。

跨試驗比較的限制

DASISION、ENESTnd、BFORE 的對照組雖然都是 imatinib 400 mg，但試驗族群 (Sokal 風險分群、年齡分布、地區) 與評估時點不同，上表的 DMR 比率僅供概念性對照。**選 TKI 不能只看誰反應最快**，更要看病人共病、TFR 意願、健保給付與長期可耐受度。

ELN 2020 milestones : 什麼算治療成功？

European LeukemiaNet (ELN) 2020 共識以 **BCR::ABL1 國際標準化定量 PCR (IS)** 為主軸，將治療反應分成三個時間點：

時間點	Optimal (理想)	Warning (警示)	Failure (失敗)
3 個月	$\leq 10\%$ IS	$> 10\%$ IS	$> 10\%$ 若需治療轉換
6 個月	$\leq 1\%$ IS	$> 1-10\%$ IS	$> 10\%$ IS
12 個月	$\leq 0.1\%$ IS (MMR)	$> 0.1-1\%$ IS	$> 1\%$ IS
任何時間 (長期)	$\leq 0.1\%$ IS (MMR)	$> 0.1-1\%$ IS (已達 MMR 後喪失)	喪失 MMR、出現 ABL 抗藥突變、進展到 AP/BP

達到 **MMR** (major molecular response, BCR::ABL1 IS $\leq 0.1\%$) 即代表存活率與健康族群相近；達到 **DMR** (deep molecular response) 才有資格討論 TFR：

- **MR4** : BCR::ABL1 IS $\leq 0.01\%$
- **MR4.5** : BCR::ABL1 IS $\leq 0.0032\%$
- **MR5** : BCR::ABL1 IS $\leq 0.001\%$

檢驗一致性的要

BCR::ABL1 必須使用國際標準化 (IS) 的定量 PCR；不同實驗室或不同抗體製劑的「比例」不能直接相互比較。長期追蹤應在同一個有 IS 校正的實驗室進行。

停藥 (TFR) : 條件、機率、復發後處置

「TFR (treatment-free remission, 停藥後無治療緩解)」是 2010 年代後 CML 治療的最大轉變。代表性的試驗包括 **STIM** (首個證實 imatinib 可停藥的試驗)、**TWISTER**、**A-STIM** 與最大規模的 **EURO-SKI**。

EURO-SKI (Lancet Oncol 2018, N = 758) 顯示：

- 進入停藥試驗的病人為持續 MR4 ≥ 1 年、TKI 治療 ≥ 3 年的 CP-CML
- 停藥後 6 個月「無分子復發存活率 (MRFS)」約 **62%** ($\approx 38\%$ 在 6 個月內復發)
- 24 個月 MRFS 約 **50%** ($\approx 50\%$ 在 2 年內復發，多數於前 6 個月)
- 復發後重啟原 TKI，**幾乎全部能再次達到 MMR 或更深的反應**，未觀察到進展到 AP/BP 的訊號
- DMR 持續時間愈長，停藥成功率愈高 (持續 MR4 ≥ 3.1 年者，6 個月 MRFS 提升至 $\approx 70\%$)

誰可以嘗試停藥？

條件 1：持續達到 MR4 或 MR4.5

依 NCCN 與 ELN 建議，停藥前需在同一個 IS 校正實驗室持續達到 MR4 或 MR4.5 至少 2 年（部分研究允許 MR4 ≥ 1 年但風險較高）。建議至少 4 次連續 PCR 都落在 DMR 範圍內。

條件 2：累積 TKI 治療時間足夠

累積 TKI 治療總時間建議 ≥ 5 年（用 imatinib），第二代 TKI 一線者可放寬到 ≥ 4 年。從未進入加速期或急變期，目前為 CP-CML。

條件 3：嚴密 PCR 監測管道

停藥後第一年每月一次、第二年每 6–8 週一次、之後每 3 個月一次 BCR::ABL1 IS PCR。沒有可靠的監測管道就不要停藥。一旦喪失 MMR (BCR::ABL1 IS > 0.1%) 即須立即重啟原 TKI。

條件 4：病人理解並接受復發風險

告知 6 個月內約 40–50% 會分子復發、復發後須重啟 TKI；以及極少數案例可能在停藥期出現一過性「停藥症候群」（withdrawal syndrome，肌肉骨骼疼痛，通常自限或低劑量類固醇可緩解）。

DESTINY：減量後再停藥？

英國 DESTINY 試驗測試了一種替代策略——先把 TKI 減量到一半劑量 12 個月，再嘗試停藥。結果顯示：

- 持續 MR4 者：減量 + 停藥後 3 年 MRFS ≈ 72%
- 僅達 MMR（未到 MR4）者：MRFS 約 36%（仍高於直接停藥族群）

DESTINY 提示「減量階段」可能作為篩選 TFR 候選者的緩衝期，但這仍非主流標準流程，多數指引仍建議從穩定 DMR 直接進入嚴密監測下的停藥。

適應症、禁忌症與副作用

適應症（已核准）

- 新診斷費城染色體陽性 (Ph+) 或 BCR::ABL1 陽性 CP-CML：imatinib、dasatinib、nilotinib、bosutinib（部分區域），及 asciminib（部分區域，依當地仿單）
- 對先前 TKI 失敗或無法耐受：依抗藥突變圖譜選擇下一線
- T315I 突變：歷史上首選 ponatinib；近年資料顯示 **asciminib 200 mg BID** 對 T315I 亦有效
- ≥ 第三線：asciminib (ASCEMBL 適應症)

一般禁忌症與謹慎使用

- 對藥物成分過敏者

- 妊娠（多數 TKI 為 D 級，建議治療期間避孕；asciminib 動物資料亦顯示胚胎毒性）；授乳期不建議
- 嚴重肝功能異常（Child-Pugh C 須調整劑量）
- 慢性肺病、肋膜積液病史 → **避用 dasatinib**
- 糖尿病控制差、近期動脈血管事件 → **避用 nilotinib**
- 慢性腹瀉、發炎性腸道疾病 → **謹慎使用 bosutinib**
- 心血管高風險（曾發生 ATE）→ **避用 ponatinib**，asciminib 高劑量也需評估

主要副作用摘要

- **Imatinib**：水腫（眶周、下肢）、肌肉痙攣、噁心、皮疹、肝酵素上升、第 3–4 級嗜中性下降約 14%
- **Dasatinib**：肋膜積液（5 年累積 ≈ 28%）、罕見肺動脈高壓、血小板下降、出血傾向
- **Nilotinib**：QT 延長、高血糖、總膽固醇／LDL 上升、**動脈血管事件**（5 年累積 ≈ 7–11%）、肝酵素上升；需空腹（餐前 1 小時、餐後 2 小時）
- **Bosutinib**：腹瀉（任何級別 70%，第 3–4 級 ≈ 8%）、肝酵素上升、皮疹
- **Asciminib**：血小板下降、嗜中性下降、肝酵素／脂肪酶上升、罕見胰臟炎；高劑量（200 mg BID 用於 T315I）注意血管事件

心血管監測不可省略

所有 TKI 都需要定期監測：血壓、空腹血糖、HbA1c、血脂、心電圖（QT，nilotinib 與 ponatinib 用藥前後）、ABI（若有 PAOD 風險）。**不要因為「CML 控制良好」就忽略心血管預防**——TKI 長期使用下心血管事件是主要的非血液毒性。

復返與抗藥處理：突變分析的角色

若在治療中喪失反應（loss of MMR、回升到 BCR::ABL1 IS > 1%、出現新的細胞遺傳異常或進展），應立即：

1. 確認是否規律服藥（adherence 是最常見「假抗藥」原因，尤其 nilotinib 須空腹）
2. 送 **BCR::ABL1 kinase domain mutation analysis**（突變分析），決定下一線 TKI
3. 依突變圖譜選擇：
 - **T315I** → ponatinib 或 asciminib（200 mg BID）
 - **F317L/V299L** → 避開 dasatinib，可改 nilotinib/bosutinib
 - **Y253H/E255K/F359V** → 避開 nilotinib，可改 dasatinib/bosutinib
 - **多突變或抗藥廣譜** → 評估造血幹細胞移植（HSCT）
4. 若進展至 AP/BP：HSCT 仍為治癒導向選項，TKI 為橋接

對病人與家屬的實務建議

確認自己的分期與分子標記

開始治療前應明確：(1) Ph+ / BCR::ABL1 IS 起始值，(2) 分期 (CP / AP / BP)，(3) Sokal、Hasford 或 ELTS 風險分群，(4) 心血管 / 肺 / 代謝共病評估。這些都會影響 TKI 選擇。

規律服藥比追求最強藥物更重要

多項真實世界研究顯示：服藥順從度 (adherence) < 90% 是 CML 治療失敗最強的預測因子，**比換藥還重要**。請建立每日固定時間服藥的習慣 (nilotinib 需注意空腹要求)、用藥盒、設手機提醒。

與主治醫師討論停藥前可帶的問題清單

1. 我達到 MR4 或 MR4.5 多久了？是否在同一家實驗室追蹤？
2. 我累積服 TKI 多少年？曾經有沒有進加速期或急變期？
3. 我所在的醫院能不能執行每月一次 BCR::ABL1 IS PCR？
4. 停藥後如果復發要重啟同一個 TKI 嗎？健保有沒有問題？
5. 我目前的心血管 / 代謝共病在停藥後會不會反而比較好？
6. 我是否願意接受約一半的機率在 2 年內須重啟 TKI？



參考文獻

1. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. **Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia (IRIS)**. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917-927. doi:10.1056/NEJMoa1609324
2. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. **Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (DASISION)**. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260-2270. doi:10.1056/NEJMoa1002315
3. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. **Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia (ENESTnd)**. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251-2259. doi:10.1056/NEJMoa0912614
4. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. **Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial**. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):747-757. doi:10.1016/S1470-2045(18)30192-X
5. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. **A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs (ASSEMBL)**. *Blood*. 2021;138(21):2031-2041. doi:10.1182/blood.2020009984
6. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. **European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia**. *Leukemia*. 2020;34(4):966-984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2
7. National Comprehensive Cancer Network. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology — Chronic Myeloid Leukemia**. nccn.org

引用整理協力：OpenEvidence (Ask OpenEvidence Light, 2026/05/11 查詢)。

SOURCE <https://lin.hsiehting.com/posts/2026/cml-tki-treatment-free-remission>

CITATION 林協霆. 慢性骨髓性白血病 (CML) : 吃 TKI 標靶可以停藥嗎?. 林協霆 · 臨床筆記. 2026/05/11.
doi:10.5281/zenodo.20115030

LICENSE CC BY-NC-ND 4.0 — 文章內容依 [Creative Commons 姓名標示-非商業性-禁止改作 4.0 國際](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) 授權公開使用。

DISCLAIMER 本文整理公開發表之臨床試驗結果與 NCCN/ASCO/ESMO 治療指引，僅供醫學新知與病人衛生教育參考，不構成個別醫療建議，亦不取代主治醫師之診療判斷。實際治療決策請與您的主治團隊面對面討論。