

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 ≥ 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 $\leq 0.001\%$

檢驗一致性的重要

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 $\geq$ 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 $\geq$ 5 年（用 imatinib），第二代 TKI 一線者可放寬到 $\geq$ 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 $\approx 72\%$
- 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
- $\geq$ 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

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 (ASCEMBL)**. *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](#) 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。