

慢性淋巴细胞白血病（初诊）临床路径

（2019 年版）

一、慢性淋巴细胞白血病（初诊）临床路径标准住院流程

（一）适用对象

第一诊断为慢性淋巴细胞白血病 (CLL) (ICD-10: C91.1)

（二）诊断依据

根据中国慢性淋巴细胞白血病工作组 (cwCLL) 及国际慢性淋巴细胞白血病工作组 (iwCLL) 制定的标准, 包括: 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南 (2018年版) (中华血液学杂志, 2018, 39: 353-358.); B 细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断与鉴别诊断中国专家共识 (2018年版) (中华血液学杂志, 2018, 39: 359-365.);

Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia (Blood, 2018, 131: 2745-2760.)。

主要诊断依据有

1. 外周血 B 淋巴细胞持续 $\geq 5 \times 10^9/L$ 。

2. 外周血涂片特征性的表现为小的、形态成熟的淋巴细胞显著增多, 其细胞质少、核致密、核仁不明显、染色质部分聚集, 并易见涂抹细胞; 外周血淋巴细胞中不典型淋巴细

胞及幼稚淋巴细胞 $<55\%$ （典型CLL，后者比例 $<10\%$ ， $\geq 10\% \sim <55\%$ 时为伴幼稚淋巴细胞增多的CLL）。

3. 免疫分型：膜表面Ig弱阳性，呈 κ 或 λ 单克隆轻链型；CD5、CD19、CD23、CD43阳性；CD20、CD22弱阳性；FMC7、CD10阴性；免疫组织化学检测Cyclin D1、SOX11阴性，LEF1阳性。根据流式细胞术检测的免疫表型积分（表1），典型CLL积分在4~5分，0~2分可排除CLL，而3分者需要排除其他类型B细胞慢性淋巴增殖性疾病。

表1 诊断CLL的免疫表型积分系统

标记	积 分	
	1	0
CD5	阳性	阴性
CD23	阳性	阴性
FMC7	阴性	阳性
sIg	弱阳性	中等/强阳性
CD22/CD79b	弱阳性/阴性	中等/强阳性

（三）治疗方案的选择

根据中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊疗与治疗指南（2018年版）（中华血液学杂志, 2018, 39: 353-358.）及NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small

Lymphocytic Lymphoma, V1. 2019。

1. 判断治疗指征：早期无症状的患者无需治疗，每 2~3 个月随访 1 次；进展期患者需要治疗。治疗指征有（至少满足以下 1 个条件）。

（1）进行性骨髓衰竭的证据，表现为贫血和（或）血小板减少进展或恶化。轻度的贫血或血小板减少而疾病无进展时可以观察。

（2）巨脾（左肋缘下 >6cm）或进行性/有症状的脾大。

（3）巨块型淋巴结肿大（最长直径 >10cm）或进行性/有症状的淋巴结肿大。

（4）进行性淋巴细胞增多，如 2 个月内增多 >50%，或淋巴细胞倍增时间（LDT）<6 个月。淋巴细胞计数 $\geq 30 \times 10^9/L$ 开始计算淋巴细胞倍增时间。

（5）自身免疫性贫血和（或）血小板减少对皮质类固醇或其他标准治疗反应不佳。

（6）至少存在下列一种疾病相关症状：①在以前 6 个月内无明显原因的体重下降 $\geq 10\%$ ；②严重疲乏（如 ECOG 体能状态 ≥ 2 ；不能工作或不能进行常规活动）；③无感染证据，发热 $>38.0^\circ\text{C}$ ， ≥ 2 周；④无感染证据，夜间盗汗 >1 个月。

（7）有症状或影响功能的结外病灶（如皮肤、肾脏、肺脏、脊柱等），尤其对症治疗不能缓解时；或白细胞过高（如 $>200 \times 10^9/L$ ）导致淤滞症状。

2. 若存在治疗指征可选择以下治疗：

(1) 治疗药物：包括苯丁酸氮芥、环磷酰胺（CTX）、氟达拉滨（F）、肾上腺糖皮质激素、利妥昔单抗（R）、伊布替尼等药物。

(2) 常用一线化疗方案：①苯丁酸氮芥单用方案：10mg/ $(m^2 \cdot d)$ ，d1~7，每28天1个疗程。②苯丁酸氮芥联合利妥昔单抗方案：10mg/ $(m^2 \cdot d)$ ，d1~7，利妥昔单抗375mg/ m^2 ，d1；每28天1个疗程。③氟达拉滨单用：F 25mg/ $(m^2 \cdot d)$ ，d1~5，每28天1个疗程。④FR方案：F 25mg/ $(m^2 \cdot d)$ ，d2~4，利妥昔单抗375mg/ m^2 ，d1；每28天1个疗程，第2疗程开始利妥昔单抗500mg/ m^2 ，d1，F剂量同前。⑤FC方案：F 25mg/ $(m^2 \cdot d)$ ，d1~3；CTX 250mg/ $(m^2 \cdot d)$ ，d1~3，每28天1个疗程。⑥FCR方案：F 25mg/ $(m^2 \cdot d)$ ，d2~4；CTX 250mg/ $(m^2 \cdot d)$ ，d2~4，利妥昔单抗375mg/ m^2 ，d1；每28天1个疗程，第2疗程开始利妥昔单抗500mg/ m^2 ，d1，FC剂量同前。⑦减低剂量的FCR方案：F 20mg/ $(m^2 \cdot d)$ ，d1~3；CTX 150mg/ $(m^2 \cdot d)$ ，其余同FCR方案。⑧大剂量甲泼尼龙±利妥昔单抗方案：甲泼尼龙 1g/ $(m^2 \cdot d)$ ，d1~5，利妥昔单抗用法及用量同前，每28天1个疗程。⑨利妥昔单抗单用方案：利妥昔单抗375mg/ m^2 ，d1；每1~2周1个疗程。⑩伊布替尼 420mg/d，持续至疾病进展或不能耐受。

药物剂量根据患者情况可适当调整。

3. 并发症治疗

(1) 并发自身免疫性溶血性贫血 (AIHA) 或免疫性血小板减少症 (ITP) 时, 可依次选择肾上腺糖皮质激素治疗, 如泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$; 静脉丙种球蛋白 (IVIG): $\text{IVIG } 0.4\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 5\text{d}$; 同时在并发症控制前暂不应用氟达拉滨化疗;

(2) 并发感染的治疗: 根据感染部位、病原学检查或经验性选择抗菌药物治疗。

(四) 标准住院日为 14 天内

(五) 进入路径标准

1. 第一诊断必须符合 ICD-10:C91.1 慢性淋巴细胞白血病疾病编码。

2. 当患者同时具有其他疾病诊断, 但住院期间不需要特殊处理也不影响第一诊断的临床路径流程实施时, 可以进入路径。

(六) 住院期间检查项目

1. 必需的检查项目

(1) 血常规及分类、尿常规、大便常规+隐血。

(2) 外周血: 免疫表型。

(3) 肝肾功能、电解质、输血前检查、红细胞沉降率、血型、自身免疫系统疾病筛查、心电图。

(4) 影像学检查: X线胸片、腹部超声。

2. 根据患者情况可选择：治疗前（如无治疗指征可以不做）需要进行的检查包括细胞遗传学（CpG 刺激的染色体核型分析）/分子遗传学[荧光原位杂交（FISH）]、TP53 基因突变、免疫球蛋白重链可变区（IGHV）基因突变状态、 β_2 -微球蛋白。库姆斯试验（Coombs test）、骨髓形态及病理（包括免疫组织化学）、心脏超声、心肌酶谱、凝血功能、CT。

（七）治疗开始于患者诊断明确并有治疗指征后

（八）选择用药

1. 并发症治疗：反复感染者可静脉注射丙种球蛋白，伴自身免疫性溶血性贫血或血小板减少症者，可用糖皮质激素治疗。

2. 治疗：常用的药物为苯丁酸氮芥、氟达拉滨、环磷酰胺、糖皮质激素、利妥昔单抗、伊布替尼等。

（九）出院标准

1. 一般情况良好。
2. 无需要住院处理的并发症和（或）合并症。

（十）变异及原因分析

1. 治疗中或治疗后有感染、贫血、出血及其他合并症者，进行相关的诊断和治疗，并适当延长住院时间。

2. 病情进展或合并严重并发症需要进行其他诊断和治疗者退出路径。

二、慢性淋巴细胞白血病临床路径表单

适用对象：第一诊断为慢性淋巴细胞白血病（ICD-10:C91.1）且具有治疗指征者

患者姓名：_____性别：_____年龄：_____门诊号：_____住院号：_____

住院日期：_____年__月__日 出院日期：_____年__月__日 标准住院日：14 天内

时间	住院第 1 天	住院第 2 天
主要诊疗工作	<input type="checkbox"/> 询问病史及体格检查 <input type="checkbox"/> 完成病历书写 <input type="checkbox"/> 开实验室检查单 <input type="checkbox"/> 对症支持治疗 <input type="checkbox"/> 病情告知，必要时向患者家属告病重或病危通知，并签署病重或病危通知书 <input type="checkbox"/> 患者家属签署各种必要的知情同意书	<input type="checkbox"/> 上级医师查房 <input type="checkbox"/> 完成入院检查 <input type="checkbox"/> 继续对症支持治疗 <input type="checkbox"/> 完成必要的相关科室会诊 <input type="checkbox"/> 完成上级医师查房记录等病历书写 <input type="checkbox"/> 向患者及家属交待病情及其注意事项
重点医嘱	长期医嘱 <input type="checkbox"/> 血液病护理常规 <input type="checkbox"/> 二级护理 <input type="checkbox"/> 饮食 <input type="checkbox"/> 视病情通知病重或病危 <input type="checkbox"/> 其他医嘱 临时医嘱 <input type="checkbox"/> 血常规及分类、尿常规、大便常规+隐血 <input type="checkbox"/> 肝肾功能、电解质、血沉、凝血功能、血型、输血前检查、Coombs 试验、心肌酶谱、 β_2 -微球蛋白 <input type="checkbox"/> 乙肝二对半 <input type="checkbox"/> X 线胸片、心电图、腹部 B 超、心脏 B 超、增强 CT <input type="checkbox"/> 输血（有指征时）等支持对症治疗 <input type="checkbox"/> 其他医嘱 细化检查：免疫球蛋白重链可变区 (IGHV) 突变状态、染色体核型分析、FISH 检测、基因突变选项	长期医嘱 <input type="checkbox"/> 患者既往基础用药 <input type="checkbox"/> 其他医嘱 临时医嘱 <input type="checkbox"/> 骨髓穿刺和骨髓活检（必要时） <input type="checkbox"/> 骨髓形态学、病理、免疫组化（必要时） <input type="checkbox"/> 外周血免疫表型 <input type="checkbox"/> 外周血细胞 (CpG 刺激)/分子遗传学 <input type="checkbox"/> 分子生物学检测 TP53 基因突变及 IGHV 突变状态 <input type="checkbox"/> 自身免疫系统疾病筛查 <input type="checkbox"/> 输血（有指征时） <input type="checkbox"/> 其他医嘱
主要护理工作	<input type="checkbox"/> 介绍病房环境、设施和设备 <input type="checkbox"/> 入院护理评估 <input type="checkbox"/> 宣教	<input type="checkbox"/> 观察患者病情变化
病情变异记录	<input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 有，原因： 1. 2.	<input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 有，原因： 1. 2.
护士签名		
医师签名		

时间	住院第 3~13 天	住院第 14 天 (出院日)
主要 诊疗 工作	<input type="checkbox"/> 上级医师查房 <input type="checkbox"/> 根据体检、各项检查结果和既往资料，进行鉴别诊断和确定诊断 <input type="checkbox"/> 根据其他检查结果判断是否合并其他疾病 <input type="checkbox"/> 开始治疗，需要化疗者家属签署化疗知情同意书 <input type="checkbox"/> 保护重要脏器功能 <input type="checkbox"/> 注意观察化疗药物的副作用，复查血常规、血生化、电解质等，并对症处理 <input type="checkbox"/> 完成病程记录	<input type="checkbox"/> 上级医师查房，进行评估，确定有无并发症情况，明确是否出院 <input type="checkbox"/> 完成出院记录、病案首页、出院证明书等 <input type="checkbox"/> 向患者交代出院后的注意事项，如：返院复诊的时间、地点，发生紧急情况时的处理等
重点 医嘱	长期医嘱（视情况可第二天起开始治疗） <input type="checkbox"/> 苯丁酸氮芥单用或联合利妥昔单抗：10mg/(m ² ·d)，d1~7；利妥昔单抗 375~500mg/m ² ，d1 <input type="checkbox"/> 利妥昔单抗单用：375~500mg/m ² ，d1 <input type="checkbox"/> 氟达拉滨单用：F 25mg/(m ² ·d)，d1~5 <input type="checkbox"/> FC 方案：F 25mg/(m ² ·d)，d1~3；CTX 250mg/(m ² ·d)，d1~3 <input type="checkbox"/> FCR 方案：FC 同上；利妥昔单抗 375~500mg/m ² ，d1 <input type="checkbox"/> 减低剂量 FCR：F 20mg/(m ² ·d)，d1~3；CTX 150mg/(m ² ·d)，d1~3；利妥昔单抗 375~500mg/m ² ，d1 <input type="checkbox"/> 甲泼尼龙单用或联合利妥昔单抗：1g/(m ² ·d)，d1~5；利妥昔单抗 375~500mg/m ² ，d1 <input type="checkbox"/> 伊布替尼：420mg/d <input type="checkbox"/> 重要脏器保护，碱化水化利尿等治疗 <input type="checkbox"/> 必要时抗感染等支持治疗 <input type="checkbox"/> 其他医嘱 临时医嘱 <input type="checkbox"/> 复查血常规 <input type="checkbox"/> 复查血生化、电解质 <input type="checkbox"/> 输血（有指征时） <input type="checkbox"/> 对症支持 <input type="checkbox"/> 其他医嘱	出院医嘱 <input type="checkbox"/> 出院带药 <input type="checkbox"/> 定期门诊随访 <input type="checkbox"/> 监测血常规
主要 护理 工作	<input type="checkbox"/> 观察患者病情变化 <input type="checkbox"/> 心理与生活护理 <input type="checkbox"/> 化疗期间嘱患者多饮水	<input type="checkbox"/> 指导患者办理出院手续
病情 变异 记录	<input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 有，原因： 1. 2.	<input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 有，原因： 1. 2.
护士 签名		

医师 签名		
----------	--	--