

## 中国蕈样肉芽肿诊疗及管理专家指南

中国罕见病联盟皮肤罕见病专业委员会，国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心，  
中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会

通信作者：刘 洁，E-mail: Liujie04672@pumch.cn

晋红中，E-mail: jinhongzhong@263.net

中国医学科学院北京协和医院皮肤科 疑难重症及罕见病国家重点实验室 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 北京 100730

**【摘要】**蕈样肉芽肿（MF）是原发于记忆性辅助T细胞的皮肤淋巴瘤。典型的MF皮损具有典型的3期表现，早期为斑片，逐渐形成浸润性斑块，晚期可出现肿瘤、红皮病，也可能累及淋巴结和其他脏器，自然病程可达数十年。MF早期诊断困难，需要定期随访、重复活检，并结合临床表现、组织病理、免疫表型、分子生物学进行综合判断。MF患者的治疗应根据分期决定，早期MF可选择外用药物、光疗、放疗等皮肤定向治疗，晚期MF或复发难治性早期MF需进行系统治疗，系统治疗均可联合皮肤定向治疗以缓解症状。多学科诊疗模式对于MF患者的管理十分重要，在制订治疗方案时应由多学科诊疗团队对患者进行整体评估，充分权衡可能的获益、患者耐受性及治疗副反应，以延缓疾病进展，改善患者生活质量。本指南参考国外国内的最新研究成果，结合中国的实际情况和专家经验制定，旨在规范中国MF的诊断、治疗与管理流程。

**【关键词】**蕈样肉芽肿；诊断；治疗；管理；指南

**【中图分类号】**R739.5 **【文献标志码】**A **【文章编号】**2097-0501(2023)02-0191-19

**DOI:** 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.02.008

## Expert Guidelines for the Diagnosis , Treatment , and Management of Mycosis Fungoides in China

Rare Skin Disease Committee of China Alliance for Rare Diseases , National Clinical Research Center  
for Dermatologic and Immunologic Diseases , Dermatology Branch of China International Exchange  
and Promotion Association for Medical and Health Care

Corresponding authors: LIU Jie , E-mail: Liujie04672@pumch.cn

JIN Hongzhong , E-mail: jinhongzhong@263.net

Department of Dermatology , State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases , National Clinical Research Center  
for Dermatologic and Immunologic Diseases , Peking Union Medical College Hospital , Chinese Academy of Medical Science &  
Peking Union Medical College , Beijing 100730 , China

**【Abstract】** Mycosis fungoides (MF) is a cutaneous lymphoma originating from memory helper T cells. The lesion caused by classical type of MF is characterized by the progression from patches at early stages , advancing to more infiltrated plaques and eventually to tumors or erythroderma. Lymph nodes and visceral organs may be involved. The clinical course can last for decades. Early diagnosis of MF is difficult , usually requiring regular follow-up , repeated skin biopsy , and comprehensive analysis of the clinical manifestations , and involving

基金项目：中央高水平医院临床科研业务费（2022-PUMCH-C-021）；国家自然科学基金（82173449）；北京市自然科学基金（7232114）；  
中国医学科学院医学与健康科技创新工程（2022-I2M-C&T-A-007）

引用本文：中国罕见病联盟皮肤罕见病专业委员会，国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心，中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会.  
中国蕈样肉芽肿诊疗及管理专家指南 [J]. 罕见病研究, 2023, 2 (2): 191-209. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.02.008.

histopathology, immunophenotype, and molecular biology. The treatment of MF should be determined on the stage of the disease. Patients with early-stage MF should be treated with skin-directed therapy, such as topical drugs, phototherapy, and radiotherapy. Advanced-stage MF or recurrent and refractory early-stage MF needs systemic treatments which can be combined with skin-directed treatment to alleviate symptoms. Multidisciplinary treatment (MDT) model is important for the management of patients with MF. The MDT team should conduct an overall evaluation of the patients when formulating the treatment plan, fully weighing the possible benefits, patient tolerance and side effects of treatment, so as to delay the progress of the disease and improve the quality of life of patients. With reference to the latest international and national research data, combined with the true state of China and expert experience, we developed the guidelines to standardize the process of diagnosis, treatment, and management of MF in China.

**【Key words】** mycosis fungoides; diagnosis; treatment; management; guidelines

**Funding:** National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-C-021); National Natural Science Foundation of China (82173449); Beijing Natural Science Foundation (7232114); Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (2022-I2M-C&T-A-007)

*J Rare Dis*, 2023 2(2): 191–209

蕈样肉芽肿 (mycosis fungoides, MF) 是原发于皮肤记忆性辅助 T 细胞的非霍奇金淋巴瘤, 是皮肤 T 细胞淋巴瘤 (cutaneous T cell lymphoma, CTCL) 最为常见的亚型, 约占 CTCL 的 60%<sup>[1-2]</sup>。

早期 MF 病情进展缓慢, 疾病表现与湿疹、银屑病等常见皮肤疾病相似, 易漏诊或误诊; 晚期呈侵袭性进展, 可出现淋巴结、血液系统或其他脏器受累, 患者生存期明显缩短。作为皮肤罕见病及疑难重症, 目前中国 MF 的诊断与治疗方面尚无统一标准, 中国罕见病联盟皮肤罕见病专业委员会参考相关指南, 结合中国的实际情况和专家经验制定本诊疗指南, 旨在规范中国 MF 的诊断标准与管理流程, 指导临床诊断与治疗。

本指南主要供皮肤科医生及涉及 MF 诊疗的相关学科医生使用。随着对皮肤淋巴瘤的研究与认识日益深入, 治疗药物和治疗理念不断更新。在指南的编写过程中, 难免存在疏漏之处, 敬请读者不吝指正, 以便不断更新和完善。

## 1 疾病概述及分类

MF 是最常见的原发性皮肤淋巴瘤, 约占所有原发性皮肤淋巴瘤的 50%, 其早期组织病理学特征为中小型 T 淋巴细胞亲表皮性浸润。MF 好发于中老年人, 诊断时中位年龄为 55~60 岁, 男女比例为 (1.6~2.0): 1<sup>[3]</sup>。美国、欧洲及新加坡的调查数据显示, MF 的发病率分别为 (0.41~0.55)/10 万<sup>[4-5]</sup>、(0.7~1.0)/10 万<sup>[2, 6]</sup>和 0.62/10 万<sup>[7]</sup>。目前尚无关于中国 MF 发病率的流

行病学数据, 基于中国原发性皮肤淋巴瘤患者的回顾性研究表明<sup>[8-9]</sup>, 与西方国家相比, 中国原发性皮肤淋巴瘤患者中 MF 占比高, 约为 61%, 确诊时中位年龄为 39~44 岁, 较西方国家低。

世界卫生组织-欧洲癌症研究和治疗组织 (World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer, WHO-EORTC) 在 2018 年修订了原发性皮肤淋巴瘤分类标准, 得到广泛认可和应用。该分类标准将原发性皮肤淋巴瘤分为 CTCL 和皮肤 B 细胞淋巴瘤两种亚类, 在 CTCL 中, 该分类标准定义了 MF 及 3 种 MF 变异型, 即亲毛囊性 MF、Paget 样网状细胞增生症和肉芽肿性皮肤松弛症<sup>[1]</sup>。

## 2 发病机制

MF 的发病机制尚不完全清楚, 目前研究认为与遗传、环境、感染及免疫功能的改变等因素相关。

### 2.1 遗传学因素

目前已在 MF 肿瘤细胞中发现了一系列遗传学异常, 包括涉及不同染色体或染色体片段的缺失和易位, 以及多个基因位点的改变, 如 10q 染色体片段的缺失、*NOTCH2*、*TP53*、*JAK3*、*MLL2*、*CDKN2A-CDKN2B*、*TOX* 等基因的改变<sup>[10-11]</sup>。

### 2.2 环境及感染因素

某些化学制剂的暴露和 I 型人嗜 T 淋巴细胞病毒被认为与 MF 的发病相关, 但环境及感染因素在本病中的作用尚未完全阐明<sup>[12-13]</sup>。

### 2.3 免疫因素

大多数 MF 肿瘤细胞来源于记忆 CD4<sup>+</sup>T 细胞，早期 MF 中，浸润细胞由恶性 CD4<sup>+</sup> 和反应性 CD8<sup>+</sup>T 细胞组成，Th1 细胞因子模式占主导，CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 细胞在抗肿瘤反应中发挥重要作用。在晚期病变中，CD4<sup>+</sup>T 细胞逐渐增多，并向 Th2 主导的微环境转变，降低了 Th1 型细胞因子（如干扰素  $\gamma$ ）介导的抗肿瘤效应<sup>[14]</sup>。

## 3 临床表现

### 3.1 皮肤

经典型 MF 具有典型的 3 期表现：斑片期、斑块期和肿瘤期，但部分患者可由于斑片期十分短暂而在起病初期即表现为斑块。MF 临床病程发展缓慢，通常要经过数年甚至数十年的进展，早期表现为斑片、斑块，晚期可出现肿瘤或红皮病，也可能出现皮肤外受累。

斑片期 MF 皮损表现为大小不一、形态各异的淡红色至暗红色斑片或斑块，但大多数皮损直径大于 5 cm<sup>[15]</sup>，表面少量细碎鳞屑，未经治疗的皮损可缓慢增大或部分消退，呈现不规则形态，伴有不同程度的瘙痒。皮损可累及体表任何部位，好发于“泳裤区”、胸部、腹部等非日光暴露区域。此阶段 MF 另一个较为典型的临床特征是皮肤异色样改变，是指局部同时存在色素沉着或色素减退、毛细血管扩张和表皮萎缩（形成卷烟纸样皱缩的外观），并伴有轻微的浸润感。非曝光部位的皮肤出现皮肤异色样斑片应视为 MF 早期诊断的重要线索<sup>[15]</sup>。

斑块期表现为暗红色、棕红色浸润性斑块，大小不等，伴有不同程度的鳞屑。常在斑片基础上发生，也可初发即为斑块。在该阶段可同时观察到典型的斑片期皮损。

肿瘤期 MF 的特征性表现是斑片、斑块和肿瘤混合出现，肿瘤大小不一，可向皮肤表面隆起或如蕈样增生，常见溃疡，可伴有剧烈疼痛。肿瘤生长速度不一，部分肿瘤性损害可在数周内迅速增大。少数病例可能出现黏膜受累。

MF 变异型的临床表现与经典型 MF 有较大差异。亲毛囊性 MF 主要累及头颈部，表现为群集性毛囊性丘疹、痤疮样皮损，也可出现浸润性斑块或肿瘤，皮损部位常继发脱发，常伴有明显的瘙痒。Paget 样网状细胞增生症好发于四肢，表现为局限的鳞屑性红色斑片或斑块，可呈银屑样外观，皮损进展缓慢。肉芽肿性皮肤松弛症临床表现为腋窝、腹股沟等皱褶部

位的大片皮肤萎缩、松弛、脱垂。

MF 临床表现多样，除上述 WHO-EORTC 定义的 3 种临床变异型外，目前已发现多种 MF 临床变型。

（1）色素减退型 MF。是儿童和青少年中最常见的 MF 变型，表现为边界不清的圆形或不规则的色素减退斑片或斑块，表面有细碎鳞屑，部分患者可伴有经典型 MF 的皮损。

（2）色素增加型 MF。本病临床表现以色素沉着性斑片和/或斑块为特征，可伴有经典型 MF 皮损。

（3）皮肤异色病样 MF。临床表现为红褐色斑片，伴有色素沉着及色素减退，轻度萎缩及毛细血管扩张。好发于乳房、臀部及间擦部位，也可表现为全身性的弥漫性损害。

（4）紫癜样 MF。临床表现为紫癜性损害，此类皮损可能为本病的唯一表现，也可能与经典型 MF 皮损或其他 MF 变型同时出现。

（5）大疱型 MF。临床表现为松弛或紧张性水疱、大疱性损害，后期出现大而浅表的糜烂，通常在水疱的邻近部位可见经典型 MF 皮损。

（6）红皮病型 MF。经典型 MF 随着病情进展可形成红皮病，部分患者可伴有淋巴结肿大并检测到外周血异型淋巴细胞。红皮病型 MF 患者外周血中肿瘤细胞负荷较低，外周血异型淋巴细胞绝对值  $<1000/\mu\text{L}$ ，且  $\text{CD4}/\text{CD8} < 10$ ，即属于 TNMB 分期中的 B0 或 B1 期（见 6.2）。

其他少见的 MF 变异型包括鱼鳞病样 MF、丘疹型 MF、掌跖 MF、慢性苔藓样糠疹样 MF 等<sup>[16]</sup>。

### 3.2 淋巴结

MF 患者可出现区域淋巴结肿大，早期通常为反应性淋巴结肿大，随疾病进展可出现淋巴结受累。在体格检查时应常规进行全身浅表淋巴结触诊。对于直径较大、质硬、形状不规则、簇集性或活动度差的淋巴结，应行进一步检查<sup>[17]</sup>。

### 3.3 血液

MF 血液受累表现为外周血中出现具有脑回状核的异型淋巴细胞和（或）免疫表型异常的淋巴细胞，异型淋巴细胞的绝对值、在外周血淋巴细胞中的占比及其克隆性与疾病分期相关。

### 3.4 脏器

晚期 MF 可能出现内脏器官受累，几乎所有脏器均可受到侵犯，其中以肝、脾、肺受累较为多见。肝或脾受累者可出现肝、脾肿大，其他脏器受累主要经由影像学检查发现<sup>[17]</sup>。

## 4 辅助检查

### 4.1 皮损的检查

#### 4.1.1 组织病理

组织病理表现是诊断 MF 的重要依据,对于早期 MF,往往需要多点取材、重复活检以明确诊断,为避免药物因素可能造成的干扰,在活检前应暂停局部治疗 2 周以上<sup>[18]</sup>。建议选取浸润最明显的部位进行皮肤活检,手术活检优于环钻活检。

MF 特征性的组织病理表现为:①斑片期皮损可见具有脑回状核的小至中等大小的非典型淋巴细胞亲表皮性浸润,亲表皮的淋巴细胞主要分布于表皮或真皮浅层。表皮内可见非典型淋巴细胞在基底层散在分布或呈列队样排列,细胞周围可见空晕,也可在表皮内形成聚集灶,即 Pautrier 微脓肿,可伴轻度海绵水肿,但与皮炎湿疹类疾病的病理改变不同,在 MF 中亲表皮性浸润的淋巴细胞数目较多而海绵水肿的程度较轻,不伴有海绵水肿性微水疱形成,这一现象称为“不成比例的亲表皮性”。②在典型斑块期皮损中,亲表皮性通常比斑片期更明显,Pautrier 微脓肿在该阶段更为常见,真皮浅层可见非典型淋巴细胞呈带状浸润。③肿瘤期皮损中肿瘤细胞在真皮内呈弥漫性浸润,可累及皮下脂肪层,可伴有嗜酸性粒细胞、中性粒细胞浸润,在此阶段淋巴细胞亲表皮性可能消失<sup>[15]</sup>。

晚期 MF 可能出现大细胞转化现象,表现为浸润的淋巴细胞中,大细胞(大小至少是小淋巴细胞的 4 倍)占比超过 25%或形成镜下结节<sup>[19]</sup>。

部分 MF 的变异型具有特殊的病理学改变,如亲毛囊性 MF 表现为毛囊上皮和毛囊周围不典型单一核细胞浸润,部分病例可见毛囊上皮黏蛋白变性;Paget 样网状细胞增生症可见表皮显著增生,表皮内可见 Paget 样细胞浸润,浸润的异型淋巴细胞体积较大、核不规则,常见核周空晕,在表皮内单个或成巢分布;肉芽肿性皮肤松弛症在真皮内可见异型淋巴细胞、多核巨细胞呈肉芽肿性浸润,可见弹性纤维破坏和弹性纤维吞噬现象<sup>[16]</sup>。

#### 4.1.2 免疫组化

目前研究认为大多数 MF 肿瘤细胞来源于  $\alpha/\beta$  亚群的辅助性记忆 T 细胞,免疫表型为  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD5^+$ 、 $CD8^-$ 、 $CD45RO^+$ 、 $\beta F1^+$ 、 $TIA-I^-$ 、 $TCR\gamma^-$ ,少数病例表现为细胞毒性 T 细胞表型( $TCR\gamma^-$ 、 $CD3^+$ 、 $CD4^-$ 、 $CD5^+$ 、 $CD8^+$ 、 $TIA-I^+$ 或  $TCR\gamma^+$ 、 $CD3^+$ 、 $CD4^-$ 、

$CD5^+$ 、 $CD8^+$ 、 $TIA-I^+$ ),极少数病例为  $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 或  $CD4^-$ 、 $CD8^-$ 表型<sup>[16]</sup>。 $CD8^+$ 表型在儿童和青少年患者中较为常见。MF 肿瘤细胞表达 CC 趋化因子受体 4(CC chemokine receptor 4, CCR4)和皮肤淋巴细胞抗原(cutaneous lymphocyte antigen, CLA)。各阶段 MF 均可能出现 CD7 表达缺失,在肿瘤期 MF 中,还可能出现其他成熟 T 细胞标志物 CD2、CD3、CD5 中一种或多种表达缺失<sup>[19]</sup>。40%~50% 发生大细胞转化的 MF 中出现 CD30 表达<sup>[20]</sup>。对于组织病理学表现疑似 MF 的患者,应进一步完善免疫组化染色以明确浸润细胞的来源,免疫组化常规检查应包括 CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD20、CD30、Ki-67。

#### 4.1.3 T 细胞受体基因重排

T 细胞受体(T cell receptor, TCR)基因重排检测可作为 MF 的辅助诊断依据。50%~90% 的 MF 病例皮损组织中可检测到 TCR  $\beta$  和/或  $\gamma$  基因的单克隆亚群,随着病情进展,TCR 基因克隆性重排的阳性率增高<sup>[21]</sup>。

需注意的是,由于早期 MF 中浸润的异型淋巴细胞较少,可能出现 TCR 基因重排检测阴性,因此 TCR 基因重排阴性并不能除外 MF 诊断;此外,一些自身免疫性疾病及炎症性皮肤病也可能检测到 TCR 克隆性重排,因此在判读 TCR 基因重排检测结果时应结合临床表现、病理学特征及免疫表型进行综合判断。若根据临床表现和病理学特征难以区分 MF 和良性皮肤病,需完善 TCR 基因重排检测,阳性结果有助于 MF 的诊断。

## 4.2 系统受累的评估

为了辅助诊断并评估病情严重程度,对于疑诊 MF 的患者应根据不同的皮损特点和分期,选择合适的检查,进行系统评估。

### 4.2.1 实验室检查

全血细胞计数与异型淋巴细胞分析、包括乳酸脱氢酶检测在内的生化筛查、 $\beta_2$  微球蛋白水平。对于 T2 期及更晚期的患者(见 6.2),推荐进行外周血流式细胞分析以明确是否存在异常表型的淋巴细胞扩增。如怀疑外周血受累,可进行外周血 TCR 基因重排检测。

### 4.2.2 影像学检查

对斑块期和肿瘤期 MF 患者推荐胸腹盆 CT 检查、浅表淋巴结超声检查,对于晚期患者,可进行全身 PET/CT 检查。

### 4.2.3 淋巴结活检

如果出现淋巴结肿大(直径  $\geq 1.5$  cm 和/或淋巴结质硬、活动度差),应进行淋巴结活检,建议进行

切除或切取活检而非穿刺活检，并对淋巴结进行常规组织学检查、免疫组化染色及 TCR 基因重排检测。

#### 4.2.4 骨髓活检

骨髓活检并非 MF 患者的常规检查，对于出现不明原因血液学异常的患者可完善骨髓活检。

#### 4.3 其他有助诊断的检查方法

早期 MF 病情进展缓慢，预后较好，但临床表现缺乏特异性，与良性炎症性皮肤病鉴别困难，晚期 MF 呈侵袭性进展，治疗手段有限，预后较差，因此早期诊断尤为重要。

##### 4.3.1 皮肤影像学

早期 MF 皮损在皮肤镜下可表现为橘黄色斑片、线状血管、精子样血管，其中精子样血管为早期 MF 的特征性表现<sup>[22]</sup>；斑块期 MF 可见片状白色鳞屑、亮白色无结构区和点状血管；肿瘤期 MF 表现为局灶性亮白色无结构区，以及线状弯曲或分支状血管<sup>[23]</sup>。MF 皮损在反射式共聚焦显微镜（reflectance confocal microscopy, RCM）下可见表皮内低折光的圆形至椭圆形细胞，部分细胞聚集成囊泡样结构，真表皮交界处基底层色素环折光性减弱等特征。与组织病理学改变相对应，可作为早期诊断 MF 的辅助手段<sup>[24]</sup>。皮肤影像检查具有无创、简便等特征，对于临床疑诊 MF 的患者可完善皮肤影像检查以辅助诊断。

##### 4.3.2 二代测序

二代测序（next-generation sequencing, NGS）通过对 TCR 基因进行测序，可显著提高对 TCR 克隆性重排检测的敏感性，有助于 MF 的早期诊断，以及与反应性淋巴细胞浸润的鉴别<sup>[25-26]</sup>。但该检查尚未广泛应用于临床。

##### 4.3.3 分子标志物

近年来，有研究发现 MF 皮损组织中存在多种蛋白表达水平的改变，如 TOX、JUNB、SATB1、STAT4、Twist1、DYNC1H2、CD14、COL18A1、CRABP2<sup>[27-29]</sup>。此外，多项研究发现有助于 MF 早期诊断的基因标志物、微小 RNA 标志物及脂质标志物<sup>[30-32]</sup>，未来有望用于 MF 的早期诊断。

## 5 诊断与鉴别诊断

### 5.1 诊断

MF 的诊断需要结合临床表现、组织学表现、免疫表型及分子检测进行综合判断。对于斑片期和部分斑块期 MF，由于临床表现与良性炎症性皮肤病相似

且组织病理学表现不典型，诊断较为困难。国际皮肤淋巴瘤学会（International Society of Cutaneous Lymphoma, ISCL）和 EORTC 的皮肤淋巴瘤小组提出了早期 MF 诊断方法，当总分大于或等于 4 分时，即可诊断 MF（表 1）<sup>[15]</sup>。

表 1 早期蕈样肉芽肿（MF）诊断标准\*

Tab. 1 Algorithm for diagnosis of early mycosis fungoides (MF)

	标准	评分标准
临床特征	主要标准:	符合主要标准
	存在持续性和/或进行性的斑片和斑块	• 同时符合 1 项次要标准 1 分
	次要标准:	• 同时符合 2 项或 3 项次要标准 2 分
	• 非暴露部位的病变 • 病变的大小、形状各异 • 皮肤异色症	
组织病理学	主要标准:	符合主要标准
	浅表淋巴细胞浸润	
	次要标准:	• 同时符合 1 项次要标准 1 分
	• 不伴海绵形成的亲表皮现象 • 淋巴细胞异型性	• 同时符合 2 项次要标准 2 分
分子生物学	克隆性 TCR 基因重排	基因重排阳性 1 分
免疫病理学	• 少于 50% 的 T 细胞表达 CD2、CD3 或 CD5	满足任意 1 项或以上者 1 分
	• 少于 10% 的 T 细胞表达 CD7	
	• 表皮细胞和真皮细胞在 CD2、CD3、CD5 或 CD7 的表	
	达上存在不一致	

\* 转载已获许可，© 2005 American Academy of Dermatology, Inc.

### 5.2 鉴别诊断

#### 5.2.1 斑片期和斑块期 MF

对于斑片期和斑块期 MF，需要与临床表现类似的良性皮肤病进行鉴别，包括湿疹、银屑病、玫瑰糠疹、浅部真菌病、药疹、扁平苔藓，根据皮肤组织病理检查及真菌涂片等辅助检查通常能够鉴别。大斑块型副银屑病（large plaque parapsoriasis, LPP）临床表现为大片椭圆形或不规则红色斑片，上覆细小鳞屑，伴表皮萎缩和皮肤异色病样改变，好发于非曝光部位。其临床表现和组织病理学改变均与早期 MF 相似，鉴别诊断困难，且部分患者在随访中可逐渐出现 MF 斑块期、肿瘤期的特征性皮损。关于 LPP 与早期 MF 的关系目前存在争议，有观点认为二者属于同一病谱，LPP 即为早期 MF<sup>[16]</sup>；但也有观点认为对于临床特征、组织病理学、免疫组化染色和 TCR 基因重排检测结果尚不能达到早期

MF 诊断标准患者, 应保留 LPP 这一诊断。此类患者应进行定期随访, 定期进行皮肤组织病理和免疫组化检查<sup>[33]</sup>。

此外, 一些疾病的组织学改变与 MF 类似, 包括良性皮肤病, 如药物性假性淋巴瘤、光线性类网状细胞增生症; 以及其他具有亲表皮性的 CTCL, 如淋巴瘤样丘疹病、原发性皮肤侵袭性亲表皮 CD8<sup>+</sup>T 细胞淋巴瘤、成人 T 细胞白血病/淋巴瘤。但此类疾病的临床表现通常与 MF 有较大差异, 结合临床表现和组织学特征可进行鉴别。

### 5.2.2 肿瘤期 MF

肿瘤期 MF 需要与其他皮肤淋巴瘤相鉴别, 如原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤、原发性皮肤 CD4<sup>+</sup>小/中 T 细胞淋巴瘤组织增殖性疾病、原发性皮肤  $\gamma/\delta$  T 细胞淋巴瘤、原发性皮肤外周 T 细胞淋巴瘤 (非特指型)、皮肤 B 细胞淋巴瘤。在诊断时应综合临床表现、组织病理学、免疫表型进行判断。

此外, 还需与临床表现为皮肤肿物、溃疡的良性疾病相鉴别。如麻风可表现为浸润性结节、肿物, 可伴有淋巴结肿大和毛发脱落, 根据患者是否合并神经病变, 以及病原学和组织病理学检查可进行鉴别。增殖型坏疽性脓皮病可表现为外生性斑块、肿物及溃疡, 但通常病程较短, 结合组织病理学检查可进行鉴别。

### 5.2.3 红皮病型 MF

红皮病型 MF 需要与其他表现为红皮病的良恶性疾病进行鉴别。

5.2.3.1 炎症性疾病 其中特应性皮炎、毛发红糠疹、银屑病, 以及某些药物反应可表现为红皮病, 根据既往皮肤疾病病史、用药史和特征性的组织病理学表现可进行鉴别。

5.2.3.2 Sézary 综合征 Sézary 综合征 (Sézary syndrome, SS) 是一种白血病性皮肤 T 细胞淋巴瘤, 患者表现为红皮病和广泛淋巴结肿大, SS 和红皮病型 MF 的临床表现和组织病理特征很难区分, 对于临床表现为红皮病且皮肤活检提示 MF/SS 的患者, 应对血液系统受累情况进行评估, 诊断 SS 需满足 TNMB 分期系统中 T4 和 B2 期标准<sup>[17]</sup>。

## 6 评估与分期

### 6.1 评估

在体格检查时应明确皮损类型及不同类型皮损所

占体表面积的比例 [手掌+手指的面积  $\approx 1\%$  体表面积 (body surface area, BSA)<sup>[18]</sup> ]。推荐使用改良的严重程度加权评估工具 (modified Severity Weighted Assessment Tool, mSWAT, 表 2) 对患者全身皮损情况进行评估<sup>[34]</sup>。

表 2 改良的严重程度加权评估工具 (mSWAT)\*

Tab. 2 Modified Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT)

部位	体表面积 (%BSA)	皮损类型		
		斑片 <sup>1</sup>	斑块 <sup>2</sup>	肿瘤 <sup>3</sup>
头	7			
颈	2			
躯干前部	13			
上臂	8			
前臂	6			
手	5			
躯干后部	13			
臀部	5			
大腿	19			
小腿	14			
足	7			
腹股沟	1			
皮损总体表面积				
权重因子		×1	×2	×4
皮损总体表面积×权重因子				

mSWAT 评分为各类型皮损得分总和; <sup>1</sup> 斑片指任何大小的无浸润或非隆起性皮损, 可能出现皮肤异色样改变; <sup>2</sup> 斑块指任何大小的隆起或浸润性皮损, 可能出现结痂、溃疡或皮肤异色样改变; <sup>3</sup> 肿瘤指直径  $\geq 1$  cm 的实性或结节样皮损, 且有证据证明皮损浸润程度较深和/或垂直生长;

\* 转载已获许可, © 2011 American Society of Clinical Oncology

## 6.2 分期

MF 的分期采用 TNMB 系统, 该系统包括对皮肤 (T)、淋巴结 (N)、内脏 (M) 和血液 (B) 受累的评估 (表 3~4)。根据临床分期, I A 期至 II A 期定义为早期 MF, II B 期至 IV B 期为晚期 MF。淋巴结组织病理分级标准见表 5<sup>[17]</sup>。

## 7 治疗

### 7.1 MF 治疗原则及目标

#### 7.1.1 延缓进展

MF 是一种慢性进展性疾病, 多数患者病情发展缓慢, 应根据疾病分期给予阶梯性治疗, 由于患者往往病程较长且多次复发, 选择治疗方案时应权衡药物

表 3 MF 的 TNMB 分期\*

Tab. 3 TNMB classification of MF

分期	临床特征
皮肤 ( T )	
T1	局限斑片，丘疹，和/或斑块，累及<10%体表面积，可以进一步分为 T1a ( 仅有斑片) 和 T1b ( 斑块±斑片)
T2	斑片，丘疹，和/或斑块，累及≥10%体表面积，可以进一步分为 T2a ( 仅有斑片) 和 T2b ( 斑块±斑片)
T3	一个或一个以上肿瘤 ( 直径≥1 cm)
T4	红斑融合，累及≥80%体表面积
淋巴结 ( N )	
N0	无临床异常的外周淋巴结，无需活检
N1	临床异常外周淋巴结，组织病理 Dutch 分级 1 或 NCI LN0~2
N1a	克隆阴性
N1b	克隆阳性
N2	临床异常外周淋巴结，组织病理 Dutch 分级 2 或 NCI LN3
N2a	克隆阴性
N2b	克隆阳性
N3	临床异常外周淋巴结，组织病理 Dutch 分级 3~4 或 NCI LN4，克隆阴性或阳性
NX	临床异常外周淋巴结，无组织病理证据
内脏 ( M )	
M0	无内脏受累
M1	内脏受累 ( 必须由组织病理确诊，并且器官受累必须是特异性的)
血液 ( B )	
B0	无明显血液受累：外周血中 Sézary 细胞≤5%
B0a	克隆阴性
B0b	克隆阳性
B1	低血液肿瘤负荷，外周血中 Sézary 细胞>5%，但不满足 B2 的标准
B1a	克隆阴性
B1b	克隆阳性
B2	高血液肿瘤负荷：克隆阳性且满足以下一项：Sézary 细胞≥1000/μL；CD4/CD8≥10；CD4 <sup>+</sup> CD7 <sup>-</sup> 细胞≥40%或 CD4 <sup>+</sup> CD26 <sup>-</sup> 细胞≥30%

\* 转载已获许可，© 2007 American Society of Hematology

表 4 MF 临床分期系统\*

Tab. 4 Clinical staging of MF

临床分期	皮肤 ( T )	淋巴结 ( N )	内脏 ( M )	血液 ( B )
I A	1	0	0	0 , 1
I B	2	0	0	0 , 1
II A	1 , 2	1 , 2	0	0 , 1
II B	3	0~2	0	0 , 1
III A	4	0~2	0	0
III B	4	0~2	0	1
IV A1	1~4	0~2	0	2
IV A2	1~4	3	0	0~2
IV B	1~4	0~3	1	0~2

\* 转载已获许可，© 2007 American Society of Hematology

表 5 MF 淋巴结组织病理分期\*  
Tab. 5 Histopathologic staging of lymph nodes in MF

ISCL/EORTC 分期	Dutch 分级	NCI-VA 分期
N1	1 级: 皮病性淋巴结炎	LN0: 无异型淋巴细胞 LN1: 偶见或散在异型淋巴细胞 (非簇集分布) LN2: 多数异型淋巴细胞或呈 3~6 个细胞簇
N2	2 级: 皮病性淋巴结炎; MF 早期累及 (存在脑回样核 >7.5 μm)	LN3: 淋巴细胞聚集, 淋巴结结构保留
N3	3 级: 淋巴结结构部分破坏; 多数异型性脑回状单一核细胞	LN4: 异型淋巴细胞或肿瘤细胞部分或完全破坏淋巴结结构
	4 级: 完全破坏淋巴结结构	

\* 转载已获许可, © 2007 American Society of Hematology

副作用和临床获益, 首选副作用小的药物或方法进行维持治疗, 以减轻患者症状并降低疾病进展的风险。

### 7.1.2 控制症状

MF 患者常伴有皮肤瘙痒、脱屑, 可通过使用润肤剂、外用糖皮质激素、口服抗组胺药物以缓解症状, 严重瘙痒者可以使用抗抑郁药物, 如多塞平、米氮平, 或抗癫痫药物, 如加巴喷丁、普瑞巴林等。若 MF 患者继发感染, 推荐根据皮肤拭子/分泌物培养结果给予抗感染治疗, 轻症者可以局部使用莫匹罗星、克林霉素等抗生素, 中重度患者需要使用系统性抗生素。

### 7.1.3 改善预后

对于病情侵袭、快速进展的患者, 应采取积极的治疗方案以改善患者预后, 如单药或联合化疗、异基因造血干细胞移植等。

## 7.2 MF 治疗方法

本指南中循证医学证据等级评估依据 2011 年牛津循证医学中心 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM) 证据分级方法 (表 6)。

表 6 证据等级 (牛津循证医学中心 2011 版)

Tab. 6 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine  
2011 Levels of Evidence

证据等级	描述
证据等级 1	随机试验或 n-of-1 试验的系统综述
证据等级 2	随机试验或效果显著的观察性研究
证据等级 3	非随机对照队列或随访研究
证据等级 4	病例系列、病例对照研究或历史对照研究
证据等级 5	基于机制的推断

### 7.2.1 皮肤定向治疗

#### 7.2.1.1 局部用药

(1) 外用糖皮质激素。局部外用糖皮质激素对

IA/IB 期 MF 的斑片期或斑块期皮损有效, 一般选择强效或超强效糖皮质激素制剂, 总体有效率为 73%~94%, 约 33% 的患者可通过外用糖皮质激素单药治疗获得完全缓解<sup>[35-36]</sup> (证据等级: 3)。由于长期外用糖皮质激素可能造成皮肤萎缩等不良反应, 不推荐使用糖皮质激素进行维持治疗, 在皮损完全清除后应停用。

(2) 外用氮芥。氮芥是一种烷化剂, 通过抑制肿瘤细胞增殖和干扰角质形成细胞、朗格汉斯细胞及 T 细胞之间的相互作用达到治疗效果。氮芥具有水溶液、凝胶和乳膏剂型, 氮芥凝胶在美国和欧洲已经上市, 获准用于 IA 期及 IB 期 MF 的治疗。推荐使用频率为每日一次, 其较为常见的不良反应有接触性皮炎、骨髓抑制及局部毛细血管扩张, 治疗初期可减少使用频率或局部联合使用糖皮质激素、润肤剂以减少皮肤刺激<sup>[37-38]</sup> (证据等级: 3)。国内可临时配制使用。

(3) 外用卡莫司汀。卡莫司汀是一种烷化剂, 其疗效与外用氮芥相似, 卡莫司汀对局部皮肤的副作用较小, 但因其全身吸收较氮芥更广泛, 导致骨髓抑制的风险增加, 因而主要用于对氮芥过敏或不能耐受的患者<sup>[6, 39-40]</sup> (证据等级: 3)。

(4) 外用维 A 酸。维 A 酸是维生素 A 衍生物, 其作用由视黄酸受体 (retinoic acid receptor, RAR) 和类视黄醇 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 家族介导, 通过抗肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡和调节免疫等机制发挥治疗作用。贝沙罗汀 (bexarotene) 凝胶能够选择性地与 RXR 结合, 对难治性或持续性早期 MF 有效<sup>[41-42]</sup> (证据等级: 3), 是目前唯一被美国 FDA 批准治疗 CTCL 的外用维 A 酸类药物, 中国尚未上市。来自病例报告的有限数据表明, 其他维 A 酸制剂如 0.1% 他扎罗汀、0.1% 维 A 酸乳膏对早期 MF 有效<sup>[43]</sup> (证据等级: 4)。



维 A 酸具有皮肤刺激性，一般仅用于局限性皮损的治疗。不推荐将外用维 A 酸作为早期 MF 的首选治疗方案，对于经其他外用药物治疗后仍不能清除的顽固性皮损，维 A 酸可作为二线治疗。维 A 酸具有致畸性，在治疗期间应严格避孕。

(5) 其他。咪喹莫特乳膏是一种局部用免疫应答调节剂，可通过刺激多种促炎症细胞因子的产生进而促进肿瘤细胞凋亡。来自小样本的回顾性研究数据表明，5% 咪喹莫特乳膏对早期 MF 有效<sup>[44]</sup> (证据等级: 4)。

7.2.1.2 光疗 中波紫外线 (ultraviolet B, UVB)、长波紫外线 (ultraviolet A, UVA) 和补骨脂素光化学疗法 (psoralen ultraviolet A, PUVA) 均可用于早期 MF 的治疗，适用于外用治疗无法获得缓解的早期患者。UVB 推荐用于斑片期或较薄的斑块期皮损的治疗，PUVA 推荐用于治疗较厚的斑块状皮损。PUVA 和 UVB 也可联合用于 MF 治疗<sup>[45]</sup>。宽谱 UVA 和 UVA1 (波长 340~400 nm) 的穿透性较 UVB 更强，可用于斑块期 MF 的治疗，但临床研究数据十分有限<sup>[46]</sup>。

(1) UVB。窄谱 UVB (narrow band UVB, NB-UVB) (波长 311~313 nm) 和宽谱 UVB (波长 290~320 nm) 均可用于早期 MF 的治疗，因 NB-UVB 的疗效更好且毒性反应更小，宽谱 UVB 已大多被 NB-UVB 取代。NB-UVB 是 T1a 和 T2a 期 MF 的主要治疗方式之一<sup>[47]</sup> (证据等级: 2)。一般根据最小红斑量或 Fitzpatrick 皮肤类型决定起始剂量，起始剂量通常为 70% 最小红斑量，每次增加 20%，如出现光反应则降低 10%，根据 Fitzpatrick 皮肤类型推荐的起始剂量见表 7<sup>[46]</sup>。起始治疗频率为每周 3 次，皮损完全消退后应维持当前治疗频率及剂量治疗 1~3 个月，此后可考虑进入维持期，缓慢降低治疗频率直至停止治疗，建议该阶段应至少持续 3 个月。复发者可按每周 3 次的频率重新开始治疗<sup>[46 48]</sup>。

(2) PUVA。PUVA 推荐用于斑块期 (T1b、T2b) MF 患者 (证据等级: 2)。治疗时需要患者先口服补骨脂素，1.5~2.0 h 后再用 UVA (波长 320~400 nm) 照射。根据 Fitzpatrick 皮肤类型推荐的起始剂量见表 8。建议起始治疗频率为每周 2~3 次，皮损完全清除后缓慢降低治疗频率，在 3~6 个月内逐步减停，若在维持治疗期皮损复发，可再次增加治疗频率。停止治疗后复发者可重新开始每周 2~3 次的 PUVA 治疗<sup>[46]</sup>。PUVA 的不良反应包括恶心、呕吐、皮肤光敏性下降、皮肤恶性肿瘤发病率增加等，为尽可能降

低治疗风险，应限制 PUVA 治疗的累积剂量和次数 (1200 J/cm<sup>2</sup> 和/或 250 次)，对于已获得良好临床缓解的患者，应避免继续治疗<sup>[6]</sup>。

表 7 Fitzpatrick 皮肤类型与推荐窄谱中波紫外线 (NB-UVB) 剂量\*

Tab. 7 Treatment recommendations for dose of narrow band ultraviolet B (NB-UVB) based on Fitzpatrick skin type

皮肤类型	起始剂量 (mJ/cm <sup>2</sup> )	增加剂量 (mJ/cm <sup>2</sup> )
I	130	15
II	220	25
III	260	40
IV	330	45
V	350	60
VI	400	65

\* 转载已获许可，© 2015 American Academy of Dermatology, Inc.

表 8 Fitzpatrick 皮肤类型与推荐补骨脂素光化学疗法 (PUVA) 剂量\*

Tab. 8 Treatment recommendations for dose of psoralen ultraviolet A (PUVA) based on Fitzpatrick skin type

皮肤类型	起始剂量 (J/cm <sup>2</sup> )	增加剂量 (J/cm <sup>2</sup> )
I	0.5	0.5
II	1.0	0.5
III	1.5	1.0
IV	2.0	1.0
V	2.5	1.5
VI	3.0	1.5

\* 转载已获许可，© 2015 American Academy of Dermatology, Inc.

#### 7.2.1.3 放射治疗

(1) 局部放射治疗。MF 是一种对射线高度敏感的恶性肿瘤<sup>[49]</sup>，局部放射治疗是 I A~II A 期 MF 患者的治疗选择之一。电子束治疗是目前广泛采用的疗法，该方法能将射线局限于皮肤浅层，从而避免了损伤深部组织。对于仅有单个皮损或局限性 MF 患者，照射范围通常超出皮损边缘 2 cm，照射剂量根据肿瘤大小及深度来决定，一般总量为 24~30 Gy (证据等级: 3)。放疗的副作用与照射剂量及肿瘤的部位相关，主要包括局部红斑、糜烂、溃疡、毛细血管扩张、脱发、继发恶性肿瘤风险增加等<sup>[50-51]</sup>。对于肿瘤期 MF，局部放疗联合 UVA 和/或干扰素治疗是一种有效的姑息性治疗方法<sup>[52]</sup> (证据等级: 4)。

(2) 全身皮肤电子束治疗。全身皮肤电子束治

疗 (total skin electron beam therapy, TSEBT) 对皮损面积较大的斑块期 MF、肿瘤期 MF 及红皮病型 MF 均有效。TSEBT 的毒性与剂量有关, 治疗时应严格控制剂量, 以避免对正常组织造成损伤, 照射深度一般不超过 5 mm, 在 8~10 周内累积剂量为 30~36 Gy<sup>[47]</sup>。对于其他皮肤定向治疗 (skin-directed therapy, SDT) 反应不佳的难治性或复发性 I B 期 MF, 应考虑将 TSEBT 作为二线治疗, 对于皮损泛发的患者 (T2b) TSEBT 可作为一线治疗<sup>[6]</sup> (证据等级: 2)。在进行 TSEBT 前, 建议请放疗科医师进行会诊, 制订治疗方案和评估预期疗效, 或将患者转诊至放疗科进行后续治疗。

### 7.2.2 系统治疗

7.2.2.1 干扰素 可用于 MF 治疗的干扰素包括 IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$  三种类型, 其中 IFN- $\alpha$  最为常用。IFN- $\alpha$  具有抑制细胞增殖、抗病毒及免疫调节作用, 推荐将 IFN- $\alpha$  作为系统治疗的初始方案之一。起始剂量通常为每次 300 万单位皮下注射, 每周 3 次, 根据治疗反应可逐渐增加或减少剂量<sup>[47]</sup> (证据等级: 3)。不良反应包括流感样症状、转氨酶升高、白细胞减少、血小板减少等<sup>[53]</sup>。IFN- $\alpha$  可与局部治疗或其他系统性治疗联用, 常用的联合治疗方案包括 IFN- $\alpha$ +PUVA、IFN- $\alpha$ +口服维 A 酸类药物<sup>[47]</sup>, 研究显示 PUVA 联合 IFN- $\alpha$  治疗 MF 的完全缓解率达 75%~80%<sup>[54]</sup> (证据等级: 2)。

7.2.2.2 维 A 酸 维 A 酸类药物可调节肿瘤细胞的分化, 诱导肿瘤细胞凋亡。自 1980 年以来, 全反式维 A 酸、异维 A 酸、阿维 A 等已被用于单独或联合治疗 CTCL, 国内常用的维 A 酸类药物为阿维 A。贝沙罗汀已被美国 FDA 批准用于晚期 MF 的治疗, 也可用于常规治疗无效的早期 MF。在一项针对难治性早期 CTCL 患者的临床试验中, 口服贝沙罗汀每日 300 mg/m<sup>2</sup> 的整体缓解率为 54%<sup>[55]</sup> (证据等级: 2)。维 A 酸类药物最常见的不良反应包括皮肤和黏膜干燥、血脂升高。对于育龄期患者, 使用维 A 酸类药物时应考虑药物的致畸性<sup>[47]</sup>。

7.2.2.3 组蛋白去乙酰化酶抑制剂 组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitors, HDACi) 通过抑制相关 HDAC 亚型以增加组蛋白的乙酰化水平、引发染色质重塑, 进而导致肿瘤细胞周期停滞、诱导肿瘤细胞凋亡, 是复发性或难治性 MF 患者的治疗选择之一。

伏立诺他于 2006 年被美国 FDA 批准用于两种全

身性治疗后疾病进展、持续或复发的 CTCL 患者。在一项 II B 期临床试验中, 74 例 I B~IV A 期 MF 或 SS 综合征患者接受伏立诺他每日 400 mg 口服治疗, 结果显示其客观缓解率为 29.7%, 32% 的患者瘙痒缓解<sup>[56]</sup> (证据等级: 2)。

罗米地辛于 2009 年被美国 FDA 批准用于已接受至少一次全身治疗期间或之后疾病进展、持续或复发的 CTCL, 在一项 II 期临床试验中, 96 例既往系统性治疗失败的 I B~IV A 期 CTCL 患者接受罗米地辛治疗, 结果显示客观缓解率为 34%, 中位缓解持续时间为 15 个月, 43% 的患者瘙痒症状缓解<sup>[57]</sup> (证据等级: 2)。

西达本胺于 2014 年获得中国原国家食品药品监督管理总局批准用于既往至少接受过一次全身化疗的复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤患者。研究显示对于多种系统治疗不理想的 MF 患者, 西达本胺治疗有效并可延长缓解持续时间<sup>[58]</sup> (证据等级: 4)。

### 7.2.2.4 靶向治疗

(1) 维布妥昔单抗。维布妥昔单抗 (brentuximab vedotin) 是一种以 CD30 为靶点的抗体偶联药物, 由靶向 CD30 蛋白的单克隆抗体和微管破坏剂 (monomethyl auristatin E) 通过蛋白酶敏感的交联剂偶联而成, 2021 年已被中国国家药品监督管理局批准用于治疗 CD30 阳性的既往接受过系统性治疗的原发性皮肤间变大细胞淋巴瘤和 MF 成人患者, 用法为 1.8 mg/kg, 30 min 内静脉给药, 每 21 天为 1 个周期, 最多治疗 16 个周期 (证据等级: 2)。一项 III 期临床研究显示, 接受维布妥昔单抗治疗的 CTCL 患者中, 56.3% 缓解持续时间超过 4 个月, 中位无进展生存期为 16.7 个月<sup>[59]</sup>。不良反应包括中性粒细胞减少、周围感觉神经病变、感染、过敏、胃肠道疾病、肝肾毒性、呼吸系统毒性等。

(2) 莫格利珠单抗。莫格利珠单抗 (mogamulizumab) 是一种人源化 CCR4 单克隆抗体, 已被美国 FDA 和中国国家药品监督管理局批准用于已接受过至少一次系统治疗 MF 或 SS 综合征成年患者 (证据等级: 2)。在一项 I/II 期临床试验中, 接受该药治疗的 MF 患者总缓解率为 28.6%<sup>[60]</sup>。一项 III 期临床试验结果显示莫格利珠单抗的疗效优于伏立诺他, 接受莫格利珠单抗治疗的 MF 患者中位无进展生存期为 7.7 个月<sup>[61]</sup>。莫格利珠单抗安全性良好, 常见不良反应包括淋巴细胞减少、发热和药疹等。

(3) 地尼白介素。地尼白介素 (denileukin diftix) 是一种基因工程融合蛋白, 包含 IL-2 的全长序

列与白喉毒素的细胞毒性和膜转运结构域。与 IL-2 受体 (CD25) 结合后,白喉毒素被细胞内摄从而导致细胞蛋白合成抑制。地尼白介素已被美国 FDA 批准用于治疗持续性或复发性 CD25 阳性的 CTCL 患者 (证据等级: 2)。主要不良反应为输液反应和“毛细血管渗漏综合征”,后者表现为高血压、水肿、低白蛋白血症<sup>[62]</sup>。

(4) 阿仑单抗。阿仑单抗 (alemtuzumab) 是一种针对 CD52 的人源化 IgG1 抗体,已被美国 FDA 批准用于治疗伴或不伴血液系统受累的红皮病型 MF (Ⅲ期和ⅣA 期) 患者,既往研究显示晚期 MF 或 SS 综合征患者的总缓解率为 51%~55%,不良反应包括输液反应、中性粒细胞或血小板减低和感染等<sup>[63-64]</sup> (证据等级: 3)。

7.2.2.5 化疗 系统化疗主要用于晚期或对其他 SDT、系统治疗反应不佳的 MF 患者,是一种姑息性而非治愈性的治疗手段。尽管部分患者对系统化疗反应良好,但与其他类型的淋巴瘤相比, MF 对系统化疗并不敏感。

(1) 单药化疗。甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX)、依托泊苷、普拉曲沙、吉西他滨和多柔比星脂质体可作为 MF 的单药化疗药物。低剂量 MTX 是 MF 治疗中最为常用的化疗药物,患者通常对低剂量 MTX 耐受良好,可作为初始系统治疗选择 (证据等级: 3)。一项纳入了 79 例 I 期至Ⅳ期 MF 患者的回顾性研究显示,低剂量 MTX 治疗 MF 的总缓解率为 70.9%,25% 的患者缓解持续时间超过 12 个月<sup>[65]</sup>。在两项回顾性队列研究中,低剂量 MTX 治疗 T2 期 MF 的整体缓解率为 33%,T4 期为 58%<sup>[66-67]</sup>。EORTC 共识推荐的剂量为 5~25 mg 每周一次<sup>[49]</sup>。其他单药化疗方案主要用于复发难治性晚期 MF 患者。

(2) 联合化疗。难治性或复发性 MF 患者可能需要联合化疗,常用的方案包括 CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松),VICOP-B (依托泊苷、伊达比星、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松龙、博来霉素) 和 EPOCH (依托泊苷、泼尼松龙、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星) 等<sup>[68-69]</sup> (证据等级: 3)。由于药物毒性和副作用,联合化疗方案可能加剧患者的免疫失衡,不能显著延长 MF 患者的整体生存期<sup>[70]</sup>。

### 7.2.3 其他治疗

7.2.3.1 体外光分离疗法 体外光分离疗法 (extracorporeal photopheresis, ECP) 通过血浆分离装置收集

MF 患者外周循环单核细胞,使用补骨脂素处理后进行 UVA 照射,并将处理后的血液组分回输至患者体内。一项系统综述结果显示 ECP 治疗 CTCL 的整体有效率为 63%,20% 的患者获得完全缓解,对于Ⅲ期或ⅣA 期红皮病型 CTCL 患者,ECP 是一种有效且耐受性良好的疗法<sup>[71]</sup> (证据等级: 1)。英国的 CTCL 指南建议将 ECP 作为有外周血受累证据的红皮病型 CTCL 患者的一线全身治疗<sup>[72]</sup>。此外,ECP 可与 SDT 或系统治疗联用,如局部用糖皮质激素、外用氮芥、IFN- $\alpha$ 、口服贝沙罗汀等。

7.2.3.2 造血干细胞移植 异基因造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 可用于多种治疗方案无效或病情侵袭性进展的 MF 患者。异基因 HSCT 可改善晚期 MF 患者的预后,部分患者可实现病情的持久缓解。根据 2014 年欧洲血液与骨髓移植协会的一项回顾性研究,1997—2007 年间 60 例接受异基因 HSCT 治疗的 MF 或 SS 综合征患者中,7 年总生存率为 44%,无进展生存率为 30%<sup>[73]</sup> (证据等级: 3)。但异基因 HSCT 可能引起移植物抗宿主病等严重并发症,该疗法临床应用经验有限,关于移植时机的选择和移植前预处理方案尚未达成共识,建议由血液科专科医师进行评估。

## 7.3 MF 治疗方案

MF 的治疗方案需要根据临床分期和全身情况而定,根据 2022 年美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南及中国临床实践,推荐的治疗方案见图 1。

### 7.3.1 早期 MF (I A~II A 期)

7.3.1.1 I A 期 对于分期为 T1a 的患者,可采用“观察随访”策略,但必须对患者进行密切随访并告知患者可能存在疾病进展的风险。其他 I A 期患者应采用 SDT,如某种 SDT 治疗后未完全缓解或无法耐受,应尝试其他 SDT 方案。局部外用糖皮质激素为一线方案。治疗效果不佳者可使用局部放疗或光疗 (NB-UVB 或 PUVA)。难治性病变可使用局部化疗,包括外用氮芥或卡莫司汀,或贝沙罗汀、咪喹莫特。

7.3.1.2 I B 期或 II A 期 对于病情进展缓慢者,SDT 仍为一线治疗,如外用药物 (糖皮质激素、维 A 酸、氮芥等)、光疗、局部放疗;疾病快速进展或皮损广泛者,除光疗、外用药物外,还可以选择 TSEBT。

7.3.1.3 特殊情况 亲毛囊性 MF、伴大细胞转化及外周血受累是预后不良的标志,患者往往需要更为积

**Fig. 1** Treatment protocols of MF

“----->”所指方格表示该阶段治疗可选择的药物种类，方格从上至下表示优先级别依次递减 “——>”所指方格表示一线治疗效果不佳时可选择的二线治疗方案；SDT: 皮肤定向治疗；PUVA: 补骨脂素光化学疗法；NB-UVB: 窄谱中波紫外线；TSEBT: 全身皮肤电子束治疗；HDACi: 组蛋白去乙酰化酶抑制剂；ECP: 体外光分离疗法

7.4.1.1 儿童 儿童 MF 患者在诊断时大多为早期 MF，且疾病进展的风险较低，治疗以 SDT 为主。光疗是儿童 MF 患者中应用最为广泛的治疗手段，NB-UVB 和 PUVA 的治疗有效率均可达到 80% 以上，其中以 NB-UVB 为一线治疗，对于亲毛囊性 MF 可首选 PUVA（证据等级：3）。由于 PUVA 可能导致白内障、继发皮肤肿瘤的风险增加，10 岁以下的儿童应避免使用。局部用药方面，可选择局部外用糖皮质激素、氮芥和维 A 酸，通常与光疗联合应用。约 5% 的

儿童 MF 患者为晚期 MF，来自小样本的临床研究数据显示，可选择的治疗方案包括放疗、口服维 A 酸、干扰素、化疗、HSCT<sup>[74-76]</sup>（证据等级：4）。

7.4.1.2 孕妇 MF 合并妊娠的研究十分有限，现有研究结果显示 MF 不会对妊娠及胎儿产生不良影响，但部分 MF 患者在妊娠后出现了病情复发或进展。对于早期 MF 患者，可选择暂停治疗，观察病情变化。SDT 方面，可选择局部外用糖皮质激素和 UVB；系统治疗方面，已有妊娠期 MF 患者接受 IFN- $\alpha$  治疗的报道，但尚无对照研究验证在妊娠期使用该药的安全性。考虑到可能的致畸风险，妊娠期患者应避免使用维 A 酸（外用或系统使用）、氮芥、PUVA、TSEBT 及化疗<sup>[77-78]</sup>（证据等级：4）。

7.4.1.3 老年人 MF 患者可出现皮肤瘙痒和干燥，而老年人皮脂腺分泌减少，因此老年 MF 患者皮肤干燥、瘙痒可能更为显著，应积极使用润肤剂，加强瘙痒控制。老年 MF 患者合并脏器功能障碍更为多见，在选择治疗方案时应考虑患者是否合并肝肾功能不全、高脂血症、白细胞或血小板减低等基础疾病，在治疗期间密切监测患者的耐受情况。

#### 7.4.2 MF 变异型的治疗

7.4.2.1 亲毛囊性 MF 既往认为亲毛囊性 MF 病情侵袭，应采取更为积极的治疗手段。但近期研究表明亲毛囊性 MF 的预后同样与分期相关，早期亲毛囊性 MF（临床表现为毛囊性丘疹、斑片、薄斑块）患者可采取 SDT 治疗，包括 PUVA、外用超强效糖皮质激素、局部放疗；临床表现为浸润性斑块、肿瘤、结节或红皮病的患者预后较差，孤立性病变仍可使用局部放疗，如皮损广泛，可选择 PUVA、TSEBT 或联合治疗，如 PUVA 联合 IFN- $\alpha$ 、维 A 酸或局部放疗；出现皮肤外受累的亲毛囊性 MF 患者可选择系统化疗<sup>[79-80]</sup>（证据等级：3）。

7.4.2.2 Paget 样网状细胞增生症 本亚型预后较好，治疗方面通常选择放疗或手术切除<sup>[16]</sup>（证据等级：4）。

7.4.2.3 肉芽肿性皮肤松弛症 已有应用 PUVA、放疗、手术切除或干扰素等治疗本病的报道，但患者对现有治疗均反应不佳，由于本病继发淋巴瘤的风险增加，需对患者进行长期随访<sup>[79]</sup>（证据等级：4）。

7.4.2.4 色素减退型 MF 本病对 SDT 反应较好，治疗方面首选 NB-UVB<sup>[81]</sup>（证据等级：4）。

7.4.2.5 其他 MF 变异型 其他 MF 变异型的临床过程与经典型 MF 类似，治疗参照经典型 MF<sup>[79]</sup>。

## 7.5 疗效评估

ISCL、美国皮肤淋巴瘤协会以及 EORTC 淋巴瘤小组共同提出了针对 MF 的疗效判断标准。分别定义了皮肤、淋巴结、内脏和血液的治疗反应，包括完全缓解（complete response, CR）、部分缓解（partial response, PR）、疾病稳定（stable disease, SD）、疾病进展（progressive disease, PD）和复发（relapse）。根据各项评估结果可对患者的总体反应（global response）进行评价（表 9）<sup>[34]</sup>。

表 9 MF 总体反应评价标准\*

Tab. 9 Global response score of MF

总体反应	皮肤	淋巴结	内脏	血液
CR	CR	均为 CR 或无受累（noninvolved, NI）		
PR	CR	均无 CR/NI，且均无 PD		
	PR	均无 PD，如基线存在受累，至少一项为 CR 或 PR		
SD	PR	均无 PD，如基线存在受累，均无 CR 或 PR		
	SD	各项为 CR/NI、PR、SD，均无 PD		
PD		任何一项为 PD		
复发		任何一项为复发		

\* 转载已获许可，© 2011 American Society of Clinical Oncology

#### 7.5.1 皮肤

CR: 皮损全部清除。PR: 与基线相比，mSWAT 评分下降 50%~99%，T1、T2、T4 期仅有皮肤表现的患者无新发肿瘤。SD: 与基线相比，mSWAT 评分增加<25%至降低<50%，T1、T2、T4 期仅有皮肤表现的患者无新发肿瘤。PD: 符合以下任意一项：①与基线相比，mSWAT 评分增加 $\geq 25\%$ ；②T1、T2、T4 期仅有皮肤表现的患者出现新发肿瘤；③CR 或 PR 患者 mSWAT 评分上升，增长值大于“最低值+50%基线评分”。复发：CR 患者出现新发皮损。

#### 7.5.2 淋巴结

CR: 所有淋巴结最大直径 $\leq 1.5$  cm 或组织学阴性；基线时分期为 N3，且长径 $\leq 1.5$  cm、短径 $> 1$  cm 的淋巴结，治疗后短径须 $\leq 1$  cm 或组织学阴性。PR: 所有异常淋巴结两个最大垂直径乘积之和（sum of products of greatest diameters, SPD）下降 $\geq 50\%$ 且无新发肿大淋巴结（长径 $> 1.5$  cm；或长径 1.0~1.5 cm，短径 $> 1.0$  cm）。SD: 不符合 CR、PR、PD 的标准。PD: 符合以下任意一项：①所有异常淋巴结 SPD 增加 $\geq 50\%$ ；②出现新发肿大淋巴结（长径 $> 1.5$  cm；或长径 1.0~1.5 cm，短径 $> 1.0$  cm），且组织学符合 N3；③PR 患者中淋巴结 SPD 较最低值

增加>50%。复发: CR 患者出现新发肿大淋巴结(长径>1.5 cm), 且组织学符合 N3。

### 7.5.3 内脏

CR: 基线时受累脏器体格检查未见肿大, 影像学正常; 影像学检查未见肝脾结节; 治疗后的肿物经组织学证实为阴性。PR: 肝脏或脾结节消退 $\geq 50\%$ 或基线时受累脏器 SPD 下降 $\geq 50\%$ ; 肝、脾体积无增大且无新发受累脏器。SD: 不符合 CR、PR、PD 的标准。PD: 符合以下任意一项: ①基线时受累脏器 SPD 增加>50%; ②出现新发脏器受累; ③PR 患者中受累脏器 SPD 较最低值增加>50%。复发: CR 患者出现新发脏器受累。

### 7.5.4 血液

CR: B0。PR: 基线时分期为 B2 的患者外周血肿瘤负荷下降>50%。SD: 不符合 CR、PR、PD 的标准。PD: 符合以下任意一项: ①B0 进展至 B2; ②肿瘤细胞计数较基线增加>50%且绝对值 $\geq 5000/\mu\text{L}$ ; ③基线分期为 B2 期且 PR 的患者肿瘤细胞计数较最低值>50%且绝对值 $\geq 5000/\mu\text{L}$ 。复发: CR 患者外周血肿瘤细胞增加至 $\geq \text{B1}$ 。

## 8 预后

MF 的预后与 TNMB 分期密切相关, I A 期患者其预后极好, 总体长期期望寿命与年龄、性别和种族相匹配的对照人群相近, I B 或 II A 期中位生存期超过 11 年。而晚期 MF 患者病情呈侵袭性进展, 肿瘤期及红皮病型 MF 患者中位生存期 4~6 年, 出现淋巴结或其他脏器受累者中位生存期降至 1.4 年<sup>[82-83]</sup>。除分期外, 年龄大于 60 岁、存在大细胞转化, 以及乳酸脱氢酶升高是预后不良的独立危险因素<sup>[84]</sup>。

## 9 MF 的管理

目前中国对 MF 的疾病认知差别较大, 早期 MF 的诊断率较低, 一项对中国 51 例 MF 患者的回顾性分析显示<sup>[85]</sup>, 患者从起病到确诊的时间间隔平均为 6.86 年, 超过 60% 的患者早期曾误诊为其他疾病, 其中误诊为湿疹、银屑病、玫瑰糠疹和扁平苔藓最为常见; 晚期 MF 相对容易确诊, 但疾病进展快, 预后差, 因此早期诊断、早期干预尤为重要。

### 9.1 疑似 MF 患者的管理

皮肤科医生应提高对 MF 临床症状的识别能力,

当患者出现以下临床症状时, 应特别关注并考虑 MF 可能<sup>[15]</sup>: ①疑诊皮炎、湿疹、银屑病等红斑鳞屑性皮肤病, 规范治疗一年以上但效果不佳; ②出现持续性、进展性斑片或斑块, 皮损大小不一、形状各异; ③主要累及非曝光部位; ④出现皮肤异色样改变。

对于临床表现疑似 MF 但根据组织病理检查结果尚不能确诊的患者, 应进行密切随访, 定期复查皮肤组织病理检查, 必要时进行多点取材。根据中国临床实践, 推荐按照以下临床路径对疑似 MF 的患者进行管理(图 2)。

### 9.2 多学科诊疗模式

MF 患者的诊断和治疗涉及皮肤科、病理科、血液科、放疗科等多个学科。早期 MF 患者通常病情进展缓慢, 应以皮肤科治疗为主, 避免过度治疗; 如需使用放射治疗, 则应由皮肤科及放疗科医生共同参与评估, 制订具体治疗方案。

对于晚期 MF 患者, 多学科诊疗团队对 MF 患者的管理更为重要, 建议由包括皮肤科医生、擅长皮肤淋巴瘤诊断的病理科医生、血液科医生、肿瘤科医生、放疗科医生等在内多学科诊疗团队参与患者的诊断及治疗方案的制订。皮肤科医生应负责患者的整体病情评估; 由病理科医生进行皮肤活检、淋巴结及其他组织活检标本的诊断; 放疗科医生评估是否可联合使用局部放疗或 TSEBT; 如出现皮肤外受累, 应由血液科/肿瘤科医生参与制订化疗等系统治疗方案, 并由血液科医生进行 HSCT 相关评估。

### 9.3 患者随访

MF 是一种慢性进展性疾病, 所有患者均需要进行长期随访。在随访中应关注患者的皮损类型及受累面积的变化并常规进行浅表淋巴结触诊; 定期复查全血细胞分析、外周血涂片、肝肾功能、血脂、 $\beta_2$  微球蛋白水平及胸腹盆 CT, 以评估患者对当前治疗的耐受情况并监测是否出现疾病进展。

MF 患者合并其他血液系统恶性肿瘤和实体肿瘤的风险增高, 包括霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、恶性黑色素瘤、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、肾癌等<sup>[86]</sup>, 随访应特别关注疑似新发恶性肿瘤的症状与体征。

### 9.4 患者宣教

临床医生应加强患者对 MF 的认识, MF 是一种病程较为惰性的淋巴瘤, 早期 MF 通常只出现皮肤病变, 对生命健康威胁较小, 应避免过度焦虑。MF 的治疗方案需根据分期制订, 早期以外用药、光疗等针

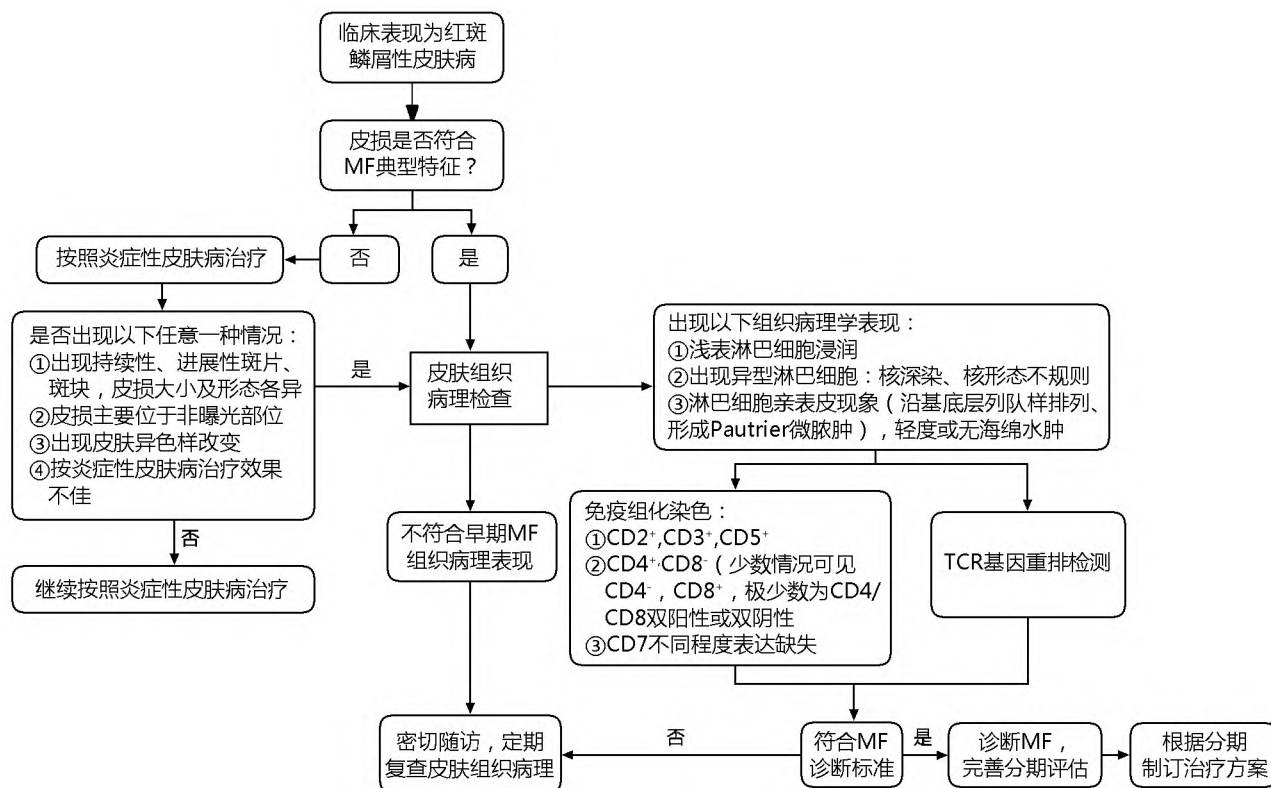


图 2 MF 管理路径

Fig. 2 Management pathway of MF

对皮肤的治疗为主,通常仅有晚期患者才需使用化疗等治疗手段,避免盲目就医或过度治疗。其次,MF治疗周期较长,应鼓励患者保持良好心态,积极配合治疗,避免自行调整药物剂量或中断治疗,同时需定期复诊、评估病情变化。

免责声明:本指南主要供皮肤科医生及涉及蕈样肉芽肿诊疗的相关学科医生使用。在指南的编写过程中,难免存在疏漏之处,敬请读者不吝指正,以便我们不断更新和完善。

赞助:本项目得到中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会项目支持。

执笔人:刘洁。

作者贡献:该专家指南由刘洁、晋红中发起;刘洁为本文执笔者;曹双林、常建民、陈柳青、方红、郭书萍、纪超、栗玉珍、刘业强、刘跃华、沈宏、栗娟、孙良丹、孙青、张姗、张锡宝对本文的内容及架构提供了宝贵建议;晋红中负责文章审阅及修改。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参与本指南制定的专家(按姓名拼音排序):曹双林

(南通大学附属医院)、常建民(北京医院)、陈柳青(武汉市第一医院)、方红(浙江大学医学院附属第一医院)、郭书萍(山西医科大学第一医院)、纪超(福建医科大学附属第一医院)、晋红中(北京协和医院)、栗玉珍(哈尔滨医科大学附属第二医院)、刘洁(北京协和医院)、刘业强(上海市皮肤病医院)、刘跃华(北京协和医院)、沈宏(杭州市第三人民医院)、栗娟(中南大学湘雅医院)、孙良丹(安徽医科大学第一附属医院)、孙青(山东大学齐鲁医院)、张姗(北京协和医院)、张锡宝(广州市皮肤病防治所)

## 参 考 文 献

- [1] Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas [J]. Blood, 2019, 133 (16): 1703-1714.
- [2] Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, et al. ESMO Guidelines Committee. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2018, 29 (Suppl 4):

- iv30-iv40.
- [3] Maguire A , Puelles J , Raboisson P , et al. Early-stage mycosis fungoides: epidemiology and prognosis [J]. *Acta Derm Venereol* , 2020 , 100 ( 1 ) : adv00013.
- [4] Bradford PT , Devesa SS , Anderson WF , et al. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases [J]. *Blood* , 2009 , 113 ( 21 ) : 5064-5073.
- [5] Imam MH , Shenoy PJ , Flowers CR , et al. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States [J]. *Leuk Lymphoma* , 2013 , 54 ( 4 ) : 752-759.
- [6] Gilson D , Whittaker SJ , Child FJ , et al. British Association of Dermatologists and U. K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018 [J]. *Br J Dermatol* , 2019 , 180 ( 3 ) : 496-526.
- [7] Tan ES , Tang MB , Tan SH. Retrospective 5-year review of 131 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome seen at the National Skin Centre , Singapore [J]. *Australas J Dermatol* , 2006 , 47 ( 4 ) : 248-252.
- [8] Luo Y , Liu Z , Liu J , et al. Mycosis fungoides and variants of mycosis fungoides: a retrospective study of 93 patients in a Chinese population at a single center [J]. *Ann Dermatol* , 2020 , 32 ( 1 ) : 14-20.
- [9] Liu J , Yu X , Liu Y , et al. Relative frequency and survival of primary cutaneous lymphomas: a retrospective analysis of 98 patients [J]. *Chin Med J ( Engl )* , 2014 , 127 ( 4 ) : 645-650.
- [10] Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis , risk-stratification , and management [J]. *Am J Hematol* , 2016 , 91 ( 1 ) : 151-165.
- [11] McGirt LY , Jia P , Baerenwald DA , et al. Whole-genome sequencing reveals oncogenic mutations in mycosis fungoides [J]. *Blood* , 2015 , 126 ( 4 ) : 508-519.
- [12] Aschebrook-Kilfoy B , Cocco P , La Vecchia C , et al. Medical history , lifestyle , family history , and occupational risk factors for mycosis fungoides and Sézary syndrome: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project [J]. *J Natl Cancer Inst Monogr* , 2014 , 2014 ( 48 ) : 98-105.
- [13] Li G , Vowels BR , Benoit BM , et al. Failure to detect human T-lymphotropic virus type-I proviral DNA in cell lines and tissues from patients with cutaneous T-cell lymphoma [J]. *J Invest Dermatol* , 1996 , 107 : 308-313.
- [14] Krejsgaard T , Lindahl LM , Mongan NP , et al. Malignant inflammation in cutaneous T-cell lymphoma-a hostile take-over [J]. *Semin Immunopathol* , 2017 , 39 ( 3 ) : 269-282.
- [15] Pimpinelli N , Olsen EA , Santucci M , et al. Defining early mycosis fungoides [J]. *J Am Acad Dermatol* , 2005 , 53 ( 6 ) : 1053-1063.
- [16] Cerroni L. Skin lymphoma: the Illustrated Guide , 5th Edition [M]. Hoboken , NJ: John Wiley & Sons , 2020: 15-81.
- [17] Olsen E , Vonderheid E , Pimpinelli N , et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas ( ISCL ) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer ( EORTC ) [J]. *Blood* , 2007 , 110 ( 6 ) : 1713-1722.
- [18] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: primary cutaneous lymphomas ( 2022 Version 1 ) [DB/OL]. ( 2022-01-26 ) [2022-05-18]. <http://www.nccn.org>.
- [19] Elder DE , Massi D , Scolyer R , et al. WHO Classification of Skin Tumours [M]. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer , 2018: 226-233.
- [20] Benner MF , Jansen PM , Vermeer MH , et al. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases [J]. *Blood* , 2012 , 119 ( 7 ) : 1643-1649.
- [21] Haun PL , Scarisbrick JJ. Fast facts: cutaneous T-cell Lymphoma [M]. Oxford: Karger , 2019.
- [22] Xu C , Liu J , Wang T , et al. Dermoscopic patterns of early-stage mycosis fungoides in a Chinese population [J]. *Clin Exp Dermatol* , 2019 , 44 ( 2 ) : 169-175.
- [23] Errichetti E , Apalla Z , Geller S , et al. Dermoscopic spectrum of mycosis fungoides: a retrospective observational study by the International Dermoscopy Society [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol* , 2022 , 36 ( 7 ) : 1045-1053.
- [24] Agero AL , Gill M , Ardigo M , et al. In vivo reflectance confocal microscopy of mycosis fungoides: a preliminary study [J]. *J Am Acad Dermatol* , 2007 , 57 ( 3 ) : 435-441.
- [25] Fujii K , Kanekura T. Next-generation sequencing technologies for early-stage cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Front Med ( Lausanne )* , 2019 , 6 : 181.
- [26] Rea B , Haun P , Emerson R , et al. Role of high-throughput sequencing in the diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma [J]. *J Clin Pathol* , 2018 , 71 ( 9 ) : 814-820.
- [27] Zhang Y , Wang Y , Yu R , et al. Molecular markers of early-stage mycosis fungoides [J]. *J Invest Dermatol* , 2012 , 132 ( 6 ) : 1698-1706.
- [28] Dulmage B , Geskin L , Guitart J , et al. The biomarker landscape in mycosis fungoides and Sézary syndrome [J].



- Exp Dermatol , 2017 , 26 ( 8) : 668-676.
- [29] Leng L , Liu Z , Ma J , et al. Proteomic identification of new diagnostic biomarkers of early-stage cutaneous mycosis fungoides [J]. Cancer Commun ( Lond ) , 2022 , 42 ( 6) : 558-562.
- [30] Litvinov IV , Netchiporouk E , Cordeiro B , et al. The use of transcriptional profiling to improve personalized diagnosis and management of cutaneous T-cell lymphoma ( CTCL ) [J]. Clin Cancer Res , 2015 , 21 ( 12) : 2820-2829.
- [31] Wen P , Xie Y , Wang L. The role of microRNA in pathogenesis , diagnosis , different variants , treatment and prognosis of mycosis fungoides [ J ]. Front Oncol , 2021 , 11: 752817.
- [32] Xu C , Zhou D , Luo Y , et al. Tissue and serum lipidome shows altered lipid composition with diagnostic potential in mycosis fungoides [ J ]. Oncotarget , 2017 , 8 ( 29) : 48041-48050.
- [33] Chairatchaneeboon M , Thanomkitti K , Kim EJ. Parapsoriasis-a diagnosis with an identity crisis: a narrative review [ J ]. Dermatol Ther ( Heidelb ) , 2022 , 12 ( 5) : 1091-1102.
- [34] Olsen EA , Whittaker S , Kim YH , et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas , the United States Cutaneous Lymphoma Consortium , and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer [J]. J Clin Oncol , 2011 , 29 ( 18) : 2598-2607.
- [35] Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids [J]. Dermatol Ther , 2003 , 16 ( 4) : 283-287.
- [36] Kartan S , Shalabi D , O' Donnell M , et al. Response to topical corticosteroid monotherapy in mycosis fungoides [J]. J Am Acad Dermatol , 2021 , 84 ( 3) : 615-623.
- [37] Kim YH , Martinez G , Varghese A , et al. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience [J]. Arch Dermatol , 2003 , 139 ( 2) : 165-173.
- [38] Garcia-Saleem TJ , Stonesifer CJ , Khaleel AE , et al. Management of mycosis fungoides with topical chlormethine/mechlorethamine gel: a Columbia University cutaneous lymphoma center experience [J]. Acta Derm Venereol , 2021 , 101 ( 9) : adv00544.
- [39] Zackheim HS. Topical carmustine ( BCNU ) in the treatment of mycosis fungoides [J]. Dermatol Ther , 2003 , 16 ( 4) : 299-302.
- [40] Zackheim HS , Epstein EH , Crain WR. Topical carmustine ( BCNU ) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients [J]. J Am Acad Dermatol , 1990 , 22 ( 5 Pt 1) : 802-810.
- [41] Breneman D , Duvic M , Kuzel T , et al. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma [J]. Arch Dermatol , 2002 , 138 ( 3) : 325-332.
- [42] Heald P , Mehlmauer M , Martin AG , et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial [J]. J Am Acad Dermatol , 2003 , 49 ( 5) : 801-815.
- [43] Apisarnthanarax N , Talpur R , Ward S , et al. Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study [J]. J Am Acad Dermatol , 2004 , 50 ( 4) : 600-607.
- [44] Deeths MJ , Chapman JT , Dellavalle RP , et al. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream [J]. J Am Acad Dermatol , 2005 , 52 ( 2) : 275-280.
- [45] 韩大伟 , 王涛 , 刘洁 , 等. 紫外线照射治疗蕈样肉芽肿的不良反应观察 [J]. 临床皮肤科杂志 , 2017 , 46 ( 10) : 721-724.
- [46] Olsen EA , Hodak E , Anderson T , et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium [J]. J Am Acad Dermatol , 2016 , 74 ( 1) : 27-58.
- [47] Trautinger F , Eder J , Assaf C , et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome-Update 2017 [J]. Eur J Cancer , 2017 , 77: 57-74.
- [48] Boztepe G , Sahin S , Ayhan M , et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoides [J]. J Am Acad Dermatol , 2005 , 53 ( 2) : 242-246.
- [49] Specht L , Dabaja B , Illidge T , et al. International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys , 2015 , 92 ( 1) : 32-39.
- [50] Wilson LD , Kacinski BM , Jones GW. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma ( Mycosis Fungoides ) [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys , 1998 , 40 ( 1) : 109-115.

- [51] Micaily B , Miyamoto C , Kantor G , et al. Radiotherapy for unilesional mycosis fungoides [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 1998 , 42 ( 2 ) : 361-364.
- [52] Xu CC , Zhang T , Wang T , et al. Palliative local radiotherapy in the treatment of tumor-stage cutaneous T-cell lymphoma/mycosis fungoides [J]. *Chin Med Sci J* , 2014 , 29 ( 1 ) : 33-37.
- [53] Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Dermatol Ther* , 2003 , 16 ( 4 ) : 311-321.
- [54] Chiarion-Sileni V , Bononi A , Fornasa CV , et al. Phase II trial of interferon- $\alpha$ 2a plus psolaren with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Cancer* , 2002 , 95 ( 3 ) : 569-575.
- [55] Duvic M , Martin AG , Kim Y , et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene ( Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Arch Dermatol* , 2001 , 137 ( 5 ) : 581-593.
- [56] Olsen EA , Kim YH , Kuzel TM , et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent , progressive , or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol* , 2007 , 25 ( 21 ) : 3109-3115.
- [57] Whittaker SJ , Demierre MF , Kim EJ , et al. Final results from a multicenter , international , pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol* , 2010 , 28 ( 29 ) : 4485-4491.
- [58] Che Y , Ding X , Song J , et al. Effective remission of chidamide on treatment of advanced mycosis fungoides: an unusual case report [J]. *Dermatol Ther* , 2019 , 32 ( 4 ) : e12944.
- [59] Prince HM , Kim YH , Horwitz SM , et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma ( ALCANZA ) : an international , open-label , randomised , phase 3 , multicentre trial [J]. *Lancet* , 2017 , 390 ( 10094 ) : 555-566.
- [60] Duvic M , Pinter-Brown LC , Foss FM , et al. Phase 1/2 study of mogamulizumab , a defucosylated anti-CCR4 antibody , in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Blood* , 2015 , 125 ( 12 ) : 1883-1889.
- [61] Kim YH , Bagot M , Pinter-Brown L , et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma ( MAVORIC ) : an international , open-label , randomised , controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol* , 2018 , 19 ( 9 ) : 1192-1204.
- [62] Prince HM , Duvic M , Martin A , et al. Phase III placebo-controlled trial of denileukin difitox for patients with cutaneous T cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol* , 2010 , 28 ( 11 ) : 1870-1877.
- [63] Lundin J , Hagberg H , Repp R , et al. Phase 2 study of alemtuzumab ( anti CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome [J]. *Blood* , 2003 , 101 ( 11 ) : 4267-4272.
- [64] de Masson A , Guitera P , Brice P , et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T cell lymphomas [J]. *Br J Dermatol* , 2014 , 170 ( 3 ) : 720-724.
- [65] Olek-Hrab K , Maj J , Chmielowska E , et al. Methotrexate in the treatment of mycosis fungoides—a multicenter observational study in 79 patients [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* , 2018 , 22 ( 11 ) : 3586-3594.
- [66] Zackheim HS , Kashani-Sabet M , McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients [J]. *J Am Acad Dermatol* , 2003 , 49 ( 5 ) : 873-878.
- [67] Zackheim HS , Kashani-Sabet M , Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients [J]. *J Am Acad Dermatol* , 1996 , 34 ( 4 ) : 626-631.
- [68] Fierro MT , Doveil GC , Quaglino P , et al. Combination of etoposide , idarubicin , cyclophosphamide , vincristine , prednisone and bleomycin ( VICOP-B) in the treatment of advanced cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Dermatology* , 1997 , 194 ( 3 ) : 268-272.
- [69] Akpek G , Koh HK , Bogen S , et al. Chemotherapy with etoposide , vincristine , doxorubicin , bolus cyclophosphamide , and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Cancer* , 1999 , 86 ( 7 ) : 1368-1376.
- [70] Hughes CF , Khot A , McCormack C , et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy [J]. *Blood* , 2015 , 125 ( 1 ) : 71-81.
- [71] Scarisbrick JJ , Taylor P , Holtick U , et al. U. K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease [J]. *Br J Dermatol* , 2008 , 158 ( 4 ) : 659-678.
- [72] Alfred A , Taylor PC , Dignan F , et al. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma , graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society [J]. *Br J Haematol* , 2017 , 177 ( 2 ) : 287-310.
- [73] Duarte RF , Boumendil A , Onida F , et al. Long-term outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a Euro-

- pean society for blood and marrow transplantation lymphoma working party extended analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 ( 29 ): 3347-3348.
- [74] Kothari R, Szepietowski JC, Bagot M, et al. Mycosis fungoides in pediatric population: comprehensive review on epidemiology, clinical presentation, and management [J]. *Int J Dermatol*, 2022, 61 ( 12 ): 1458-1466.
- [75] Wu JH, Cohen BA, Sweren RJ. Mycosis fungoides in pediatric patients: Clinical features, diagnostic challenges, and advances in therapeutic management [J]. *Pediatr Dermatol*, 2020, 37 ( 1 ): 18-28.
- [76] Wohlmuth-Wieser I. Primary cutaneous T-cell lymphomas in childhood and adolescence [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2021, 19 ( 4 ): 563-581.
- [77] Amitay-Layish I, David M, Kafri B, et al. Early-stage mycosis fungoides, parapsoriasis en plaque, and pregnancy [J]. *Int J Dermatol*, 2007, 46 ( 2 ): 160-165.
- [78] Fatemi Naeini F, Abtahi-Naeini B, Najafian J, et al. Correlation between mycosis fungoides and pregnancy [J]. *Saudi Med J*, 2016, 37 ( 9 ): 968-972.
- [79] Willemze R. Mycosis fungoides variants-clinicopathologic features, differential diagnosis, and treatment [J]. *Semin Cutan Med Surg*, 2018, 37 ( 1 ): 11-17.
- [80] van Santen S, van Doorn R, Neelis KJ, et al. Recommendations for treatment in folliculotropic mycosis fungoides: report of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group [J]. *Br J Dermatol*, 2017, 177 ( 1 ): 223-228.
- [81] Boulous S, Vaid R, Aladily TN, et al. Clinical presentation, immunopathology, and treatment of juvenile-onset mycosis fungoides: a case series of 34 patients [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71 ( 6 ): 1117-1126.
- [82] Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 ( 31 ): 4730-4739.
- [83] Mourad A, Gniadecki R. Overall survival in mycosis fungoides: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140 ( 2 ): 495-497. e5.
- [84] Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, et al. Cutaneous lymphoma international consortium study of outcome in advanced stages of mycosis fungoides and sézary syndrome: effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 ( 32 ): 3766-3773.
- [85] 刘洁, 王宝玺, 渠涛, 等. 51 例蕈样肉芽肿临床特征 [J]. *中国医学科学院学报*, 2007, 29 ( 2 ): 174-180.
- [86] Goyal A, O'Leary D, Goyal K, et al. Increased risk of second primary hematologic and solid malignancies in patients with mycosis fungoides: a surveillance, epidemiology, and end results analysis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83 ( 2 ): 404-411.

( 收稿: 2023-01-02 录用: 2023-01-14)

( 本文编辑: 董 雪)