

基于中国诊疗现状的《NCCN 指南： 原发性皮肤淋巴瘤（2024 年第 1 版）》解读

张 姗, 刘 洁

中国医学科学院北京协和医院¹ 皮肤科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心

² 疑难重症及罕见病国家重点实验室, 北京 100730

通信作者: 刘 洁, E-mail: liujie04672@pumch.cn

【摘要】 原发性皮肤淋巴瘤是一组异质性疾病, 具有独特的临床表现及组织学特征, 部分亚型的诊断与治疗存在挑战。2023 年 12 月美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 更新发布了《NCCN 指南: 原发性皮肤淋巴瘤 (2024 年第 1 版)》, 与 2023 年版指南比较, 此次更新主要集中于诊断评估原则、分期标准、不同分期蕈样肉芽肿的治疗原则及对放疗的建议等方面。本文结合我国原发性皮肤淋巴瘤的诊疗现状及特点, 对该指南的主要推荐内容进行解读, 以促进其在我国临床实践中的应用。

【关键词】 原发性皮肤淋巴瘤; 蕈样肉芽肿; NCCN 指南; 指南解读

【中图分类号】 R739.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2024)05-1029-09

DOI: 10.12290/xhyzz.2024-0605

Interpretation of NCCN Clinical Practice Guidelines for Primary Cutaneous Lymphomas (Version 1. 2024) Based on the Current Diagnosis and Treatment Status of China

ZHANG Shan, LIU Jie

¹ Department of Dermatology, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases,

² State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital,
Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: LIU Jie, E-mail: liujie04672@pumch.cn

【Abstract】 Primary cutaneous lymphomas are a group of non-Hodgkin's lymphomas originating from the skin, with unique clinical and histological features. In December 2023, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) updated and released the *Clinical Practice Guidelines for Primary Cutaneous Lymphomas (Version 1. 2024)*. Compared to the 2023 edition of the Guidelines, this update mainly focuses on the principles of diagnostic assessment, staging criteria, treatment principles for mycosis fungoides (MF) at different stages, and recommendations for radiotherapy. In conjunction with the current situation and characteristics of the diagnosis and treatment of primary cutaneous lymphoma in our country, this article interprets the main recommendations of the Guidelines to promote the application of clinical practices in our country.

【Key words】 primary cutaneous lymphoma; mycosis fungoides; NCCN guidelines; guideline interpretation

基金项目: 中央高水平医院临床科研专项 (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); 国家临床重点专科建设项目

引用本文: 张姗, 刘洁. 基于中国诊疗现状的《NCCN 指南: 原发性皮肤淋巴瘤 (2024 年第 1 版)》解读 [J]. 协和医学杂志, 2024, 15 (5): 1029-1037. doi: 10.12290/xhyzz.2024-0605.

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

Med J PUMCH, 2024, 15(5):1029-1037

原发性皮肤淋巴瘤是一类具有特殊临床表现以及分子生物学特征的淋巴瘤，在淋巴瘤分类中作为独立的一组疾病。根据肿瘤细胞来源不同，可分为原发性皮肤 T 细胞淋巴瘤 (cutaneous T cell lymphoma, CTCL) 和原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤 (cutaneous B cell lymphoma, CBCL)，前者包括 10 余种亚型，其中蕈样肉芽肿 (mycosis fungoides, MF)、Sézary 综合征 (Sézary syndrome, SS) 及原发性皮肤 CD30⁺T 细胞淋巴瘤增殖性疾病较为常见 (占比 90%)^[1]，后者主要包括原发性皮肤边缘区淋巴瘤 (primary cutaneous marginal zone lymphoma, PCMZL)、原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤 (primary cutaneous follicle center lymphoma, PCFCL) 和原发性皮肤弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，腿型 (primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, PCDLBCL, LT) 3 种亚型。

美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 是由 33 家权威癌症中心组成的学术机构，其发布的肿瘤临床实践指南得到全球临床医生的广泛关注。2023 年 12 月，NCCN 更新发布了《NCCN 指南：原发性皮肤淋巴瘤 (2024 年第 1 版)》(下文简称“指南”)^[2]，该指南基于循证医学证据和最新研究进展提出了针对上述原发性皮肤淋巴瘤主要亚型的诊断、评估、辅助检查、分期及治疗相关建议，为临床医生提供了具有指导意义的规范化诊疗策略。与 2023 年版指南比较，此次更新主要集中于诊断评估原则、分期标准、不同分期 MF 的治疗原则及对放疗的建议等方面。本文结合我国原发性皮肤淋巴瘤的诊疗现状与特点，对指南的主要推荐内容进行解读，以帮助读者更好地理解其核心要点。

1 原发性皮肤 T 细胞淋巴瘤

1.1 MF/SS

MF 是最常见的皮肤 T 细胞淋巴瘤，大多数患者在早期表现为皮肤红斑、斑块，病情通常进展缓慢，进展期可能出现红皮病、皮肤肿物以及淋巴结、血液或其他脏器受累。SS 是一种白血病型皮肤 T 细胞淋巴瘤，以红皮病和外周血出现异型淋巴细胞 (Sézary 细胞) 为主要特征^[3]。

1.1.1 诊断

MF/SS 的诊断需根据临床表现、病理检查结果、免疫组化染色和 TCR 基因重排检测进行综合判断。(1) 组织病理检查：指南强调在进行皮肤活检前应至少暂停局部治疗 2~3 周，以减少治疗对诊断的影响。若病理结果不具有诊断价值或与临床表现不一致，应重重复活检。(2) 免疫组化染色：常规包括 CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD20、CD30。对于诊断困难的患者，还可进行 CD25、CD56、TIA1、颗粒酶 B、TCR-β、TCR-δ、CCR4、CXCL13、ICOS、PD-1 检测。MF/SS 肿瘤细胞典型的免疫表型为 CD2⁺、CD3⁺、CD4⁺、CD5⁺、CD7⁻、CD8⁻，但少数情况下可见 CD8⁺变异型。发生大细胞 (超过 25% 的肿瘤细胞为大细胞) 转化时可见 CD30⁺。(3) TCR 基因重排检测：检测到 TCR 基因克隆性重排有助于明确 MF/SS 诊断，可辅助鉴别 MF/SS 与炎症性疾病。(4) 外周血流式细胞分析：若皮损广泛而病理表现不具有诊断意义，应进行外周血 Sézary 细胞检测。

1.1.2 辅助检查

查体时应对患者的皮损类型 (斑片、斑块、肿瘤或红皮病) 和所占的体表面积进行评估。此外，应进行浅表淋巴结和腹部触诊，以评估是否存在淋巴结肿大或肝脾肿大，对于可疑皮肤外受累的部位，应进行手术活检或穿刺活检。如活检结果不具有诊断意义或与临床表现不一致，则应重复进行活检。指南新增了“活检结果与临床表现不一致”这一重复活检指征。

实验室检查应包括血常规、包含乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH) 在内的生化检查、TCR 基因重排检测，T2~T4 期或怀疑皮肤外受累的患者还应进行流式细胞分析以检测异常表型的 T 细胞亚群。

影像学检查推荐胸腹盆增强 CT 或 PET/CT。对于分期 ≥ T2b (表 1)、亲毛囊性 MF、存在大细胞转化、可触及淋巴结肿大或实验室检查结果异常的患者，应进行 PET/CT 检查。

1.1.3 分期

采用 TNMB 分期方法对 MF/SS 进行分期^[4]，在

淋巴结、血液及脏器受累情况的评估方面，与上一版指南相比，指南根据肿瘤细胞的克隆性与皮肤是否一致以及受累脏器的类型进一步细化了分期规则（表 1）。

对于皮肤（T）分期，指南强调，如在初始评估

时分期为 T4，在治疗期间皮损面积缩小并不改变分期。在评估血液受累情况时，淋巴细胞减少症（淋巴细胞数目 $<1000/\mu\text{L}$ ）患者应通过异常淋巴细胞数目和异常淋巴细胞百分比进行评估，以避免低估异常淋巴细胞负荷。

表 1 MF/SS 的 TNMB 分期
Tab. 1 TNMB staging for MF/SS

分期	定义
皮肤（T）	
T0	无临床可疑皮损
T1	局限斑片、丘疹和/或斑块，累及 $<10\%$ 体表面积，可进一步分为 T1a（仅有斑片）和 T1b（斑块+斑片）
T2	斑片、丘疹和/或斑块，累及 $\geq 10\%$ 体表面积，可进一步分为 T2a（仅有斑片）和 T2b（斑块+斑片）
T3	1 个及以上肿瘤（直径 $\geq 1\text{ cm}$ ）
T4	红斑融合，累及 $\geq 80\%$ 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	临床异常的外周淋巴结，组织病理 Dutch 分级 1 或 NCI LN0-2
N1a	克隆阴性或不明确
N1b	克隆阳性且与皮肤一致
N2	临床异常的外周淋巴结，组织病理 Dutch 分级 2 或 NCI LN3
N2a	克隆阴性或不明确
N2b	克隆阳性且与皮肤一致
N3	临床异常的外周淋巴结，组织病理 Dutch 分级 3~4 或 NCI LN4
N3a	克隆阴性或不明确
N3b	克隆阳性且与皮肤一致
Nx	临床异常外周或中央淋巴结，无典型病理学证据
内脏（M）	
M0	无内脏受累
M1	内脏受累
M1a	仅骨髓受累，克隆阳性或阴性
M1b	除骨髓外的其他脏器受累，克隆阳性或阴性
Mx	根据病理学和影像学检查结果，既不能证实也不能除外内脏受累
血液（B）	
B0	无明显血液受累：CD4 ⁺ /CD26 ⁻ 或 CD4 ⁺ /CD7 ⁻ 细胞数目 $<250/\mu\text{L}$
B0a	克隆阴性或不明确
B0b	克隆阳性且与皮肤一致
B1	低血液肿瘤负荷：不满足 B0 或 B2 的标准
B1a	克隆阴性或不明确
B1b	克隆阳性且与皮肤一致
B2	高血液肿瘤负荷：CD4 ⁺ /CD26 ⁻ 或 CD4 ⁺ /CD7 ⁻ 细胞或流式细胞术鉴定的其他异常淋巴细胞数目 $\geq 1000/\mu\text{L}$
B2a	克隆阴性或不明确
B2b	克隆阳性且与皮肤一致
Bx	无法量化血液受累情况
Bxa	克隆阴性或不明确
Bxb	克隆阳性且与皮肤一致

MF/SS 的临床分期 (表 2)^[4] 由 TNMB 分期决定且与治疗方案的选择密切相关。大细胞转化是一种组织学特征, 在各分期均可能出现, 由于发生大细胞转化的患者通常需要更为积极的治疗, 因此指南在临床分期系统中将大细胞转化作为独立分类, 并单独给出治疗建议。

1.1.4 治疗

1.1.4.1 治疗原则

MF/SS 的治疗以缓解症状、控制病情、延缓进展为目标。目前大多数治疗方法在停止治疗后不能获得持续缓解, 除异基因造血干细胞移植外, 其他疗法均无法治愈, 治疗方案详见图 1。

在选择治疗方案时, 应根据患者的症状、分期、耐受性及治疗目标制订个体化方案。分期 IV 期、年龄 >60 岁、存在大细胞转化以及 LDH 升高是 MF/SS 预后不良的独立危险因素, 应给予更为积极的治疗^[5]。初始治疗建议首选皮肤定向治疗 (skin-directed therapy, SDT) 和耐受性良好、无累积毒性、免疫抑制程度较轻和/或疗效较好的系统治疗, 需化疗的患者应首选单药化疗。系统治疗可联合 SDT 以提高疗效。

1.1.4.2 不同分期的治疗方案

(1) IA 期

指南建议 IA 期患者首选 SDT, 可单独使用或多种 SDT 联合应用。推荐的治疗方案包括: ①外用糖皮质激素。在外用糖皮质激素时, 应关注皮损部位和使用时间, 薄嫩皮肤长期使用强效糖皮质激素可能导致全身吸收和皮肤萎缩等不良反应。口周、眶周等部位的皮损, 可使用钙调磷酸酶抑制剂 (如吡美莫司) 代替。②全身紫外线 B (ultraviolet B, UVB) 或窄谱

紫外线 B (narrow band ultraviolet B, NB-UVB) 光疗。根据美国皮肤淋巴瘤协会的建议, UVB 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^[6]。③外用氮芥。氮芥凝胶已被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于早期 MF 的局部治疗, 临床研究显示, 氮芥凝胶的治疗有效率为 59%^[7]。指南对氮芥的使用方法进行了更新, 由于氮芥可能引起皮肤刺激症状, 初始使用频率应低于每日 1 次, 可联合外用糖皮质激素以减轻刺激症状。氮芥可单独使用或与其他 SDT 联合使用, 如与光疗联合治疗, 应在照光后使用氮芥。④外用卡莫司汀。卡莫司汀可用于斑片或斑块期 MF 的治疗, 一项临床研究显示, 卡莫司汀治疗 T1 期 MF 的有效率为 92%^[8]。卡莫司汀对局部皮肤的副作用较小, 但可能出现全身吸收, 导致骨髓抑制的风险增加。⑤外用维 A 酸类药物。指南推荐的外用维 A 酸类药物包括贝沙罗汀和他扎罗汀。贝沙罗汀凝胶是唯一被 FDA 批准用于 MF/SS 的外用维 A 酸类药物, 治疗早期 MF 的总体有效率为 63%^[9]。维 A 酸类药物可能引起红斑、脱屑等皮肤刺激症状, 应尽量避免用于间擦部位及面部。⑥局部放疗。常用剂量为 8~12 Gy, 局部低剂量放疗是缓解病情的手段之一, 常与其他治疗联合使用。⑦外用咪喹莫特。咪喹莫特推荐小范围用于较顽固的皮损。

对于 SDT 治疗效果不佳的患者, 可使用系统治疗联合 SDT, 该阶段患者的系统治疗以免疫调节类药物为主, 指南推荐的治疗方案包括: ①干扰素 (interferon, IFN)。IFN 包括 IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ , 在

表 2 MF/SS 临床分期系统
Tab. 2 MF/SS clinical staging system

临床分期	T	N	M	B
I A (局限性皮肤受累)	T1	N0	M0	B0 或 B1
I B (仅皮肤受累)	T2	N0	M0	B0 或 B1
II A	T1-2	N1-2	M0	B0 或 B1
II B (肿瘤期)	T3	N0-2	M0	B0 或 B1
III A (红皮病)	T4	N0-2	M0	B0
III B (红皮病)	T4	N0-2	M0	B1
IV A1 (Sézary 综合征)	T1-4	N0-2	M0	B2
IV A2 (Sézary 综合征或非 Sézary 综合征)	T1-4	N3	M0	B0 或 B1 或 B2
IV B (内脏受累)	T1-4	N0-3	M1a 或 M1b	B0 或 B1 或 B2
大细胞转化	-	-	-	-

MF 的治疗中以 IFN- α 最为常用，皮下注射起始剂量通常为 300 万单位/次，每周 3 次，根据治疗反应可逐渐增加或减少剂量^[10]。当 IFN- α 不可用时，指南建议选择 IFN- γ -1b。②甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX)。低剂量 MTX 是 MF 系统治疗中最常用的单药化疗药物，低剂量 MTX 副作用相对较小，可作为初始系统治疗选择，常用剂量为 5~25 mg/次，每周 1 次^[10]。③贝沙罗汀。贝沙罗汀属于维 A 酸类药物，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/m² 的整体缓解率为 54%^[11]。目前贝沙罗汀在国内尚未上市，可使用阿维 A 或异维 A 酸替代。④体外光化学疗法 (extracorporeal photopheresis, ECP)。ECP 可用于在早期出现血液受累 (B1 期) 的患者。

(2) I B~II A 期

I B~II A 期患者的治疗以 SDT 为主。对于皮损

面积较小或以斑片为主的患者，治疗选择与 I A 期类似。对于应答不充分 (未达到部分缓解或全部缓解) 的患者，上一版指南建议按照皮肤肿瘤负荷较重的情况进行治疗，新版指南新增了再次尝试初始治疗方案的建议。

如皮损面积广泛或以斑块为主，指南建议首选的治疗方案包括：①全身 UVB 或 NB-UVB 光疗；②补骨脂素长波紫外线 (psoralen plus ultraviolet A, PUVA) 或长波紫外线 (ultraviolet A1, UVA1) 光疗；③外用糖皮质激素；④外用氮芥；⑤全身皮肤电子束疗法 (total skin electron beam therapy, TSEBT)。在进行光疗时，应注意紫外线的累及剂量与部分皮肤肿瘤的发病风险呈正相关，PUVA 的风险相对更高，在治疗前应评估患者的风险与获益。

对于皮肤肿瘤负荷较重、有血液系统受累或对

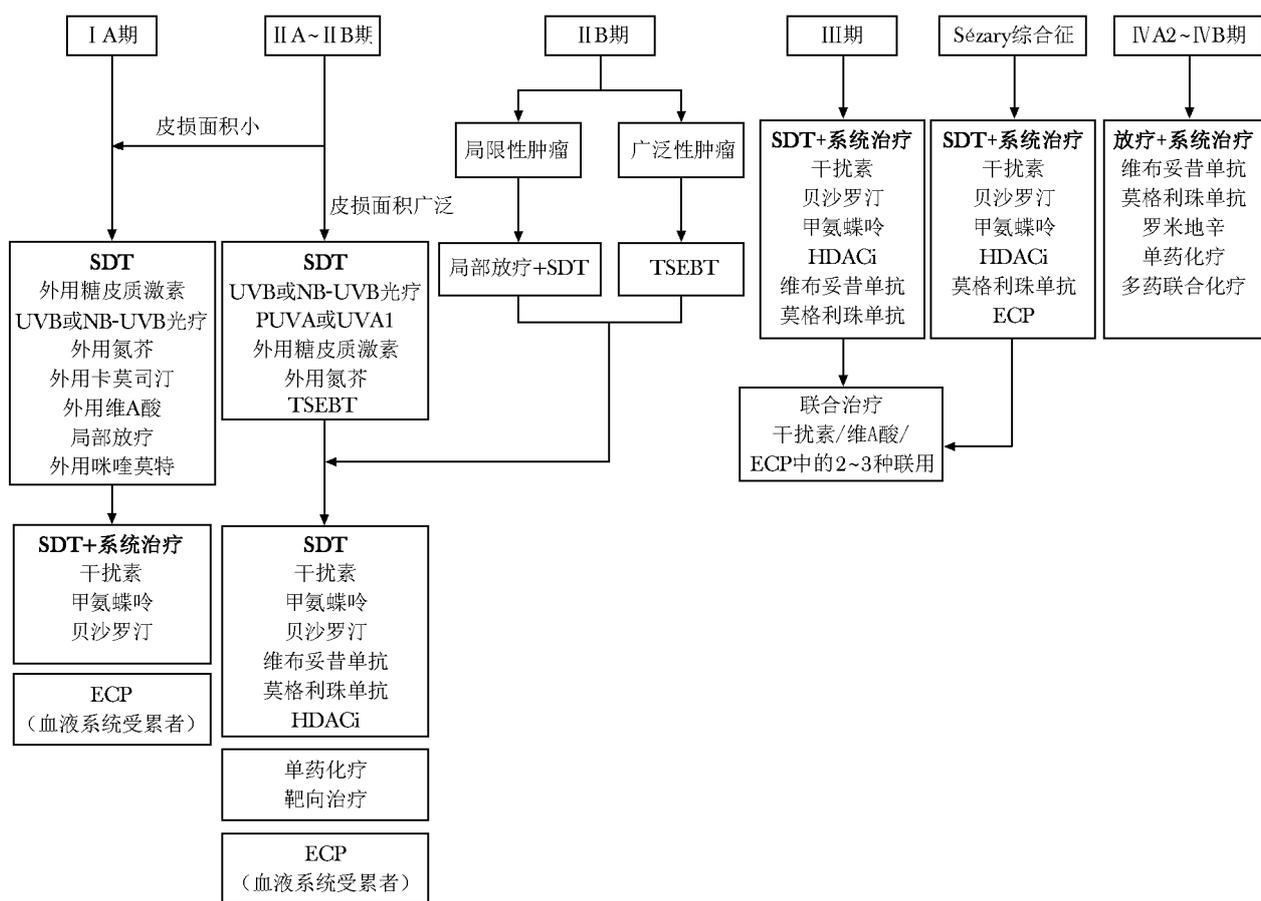


图 1 MF/SS 治疗方案

Fig. 1 MF/SS treatment protocol

SDT (skin-directed therapy): 皮肤定向治疗; UVB (ultraviolet B): 中波紫外线; NB-UVB (narrow bound ultraviolet B): 窄谱中波紫外线; ECP (extracorporeal photopheresis): 体外光化学疗法; PUVA (psoralen plus ultraviolet A): 补骨脂素长波紫外线; UVA1 (ultraviolet A1): 长波紫外线; TSEBT (total skin electron beam therapy): 全身皮肤电子束疗法; HDACi (histone deacetylase inhibitors): 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

SDT 治疗反应不佳的患者,可联合使用系统治疗。首选的治疗方案除 I A 期推荐的系统治疗方案外,还包括:①维布妥昔单抗 (brentuximab vedotin, BV)。BV 是一种以 CD30 为靶点的抗体偶联药物,一项 II 期临床研究显示,28 例接受 BV 治疗的 MF 患者中,总体有效率为 54%^[12]。BV 已被批准用于接受过系统治疗的 CD30⁺MF 成年患者。②莫格利珠单抗 (mogamulizumab)。莫格利珠单抗以 CCR4 为治疗靶点,已被批准用于接受过至少 1 次系统治疗的复发或难治性 MF/SS 成年患者。一项 III 期临床试验结果显示,接受莫格利珠单抗治疗的 MF/SS 患者中位无进展生存期为 7.7 个月^[13]。③组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitors, HDACi)。指南推荐的 HDACi 包括罗米地辛和伏立诺他,但均未在国内上市,目前我国自主研发的西达本胺可供临床使用,已被批准用于接受过至少 1 次全身化疗的复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤患者。④化疗。对上述系统治疗反应不佳的患者,可考虑单药化疗,常用方案包括吉西他滨、多柔比星脂质体和普拉曲沙。⑤其他靶向治疗药物。指南推荐的其他靶向药物包括阿仑单抗和帕博利珠单抗。阿仑单抗是一种针对 CD52 的人源化 IgG1 抗体,一项针对 III~IV 期 MF/SS 患者的临床研究显示,总体有效率为 55%^[14],阿仑单抗目前尚未在国内上市。帕博利珠单抗是一种抗 PD-1 免疫检查点抑制剂,24 例接受帕博利珠单抗治疗的 II B~IV B 期 MF/SS 患者中,总体有效率为 38%^[15]。帕博利珠单抗已在国内上市,但尚未获批用于 MF/SS 的治疗。

(3) II B 期

①局限性肿瘤。该阶段的患者均推荐局部放疗联合 SDT,可根据病情选择是否同时进行系统治疗。指南强调了 SDT 的治疗地位,无论是否进行系统治疗,均推荐使用 SDT。系统治疗的选择与 I B~II A 期类似,但不推荐单药化疗。②泛发性肿瘤。对于肿瘤泛发的患者,可进行 TSEBT、系统治疗联合 SDT 或多种系统治疗联合使用。系统治疗方案与 I B~II A 期类似,但对单药化疗的推荐等级更高。联合使用多种系统治疗时,应首选不良反应较小的治疗方案,指南推荐口服维 A 酸类药物联合 IFN- α ;对于有血液系统受累的患者,可同时联合使用 ECP。

(4) III 期

III 期患者临床表现为红皮病,应行系统治疗联合 SDT。系统治疗的选择方面,指南推荐首选贝沙罗汀、IFN- α 、MTX、罗米地辛、BV、莫格利珠单抗和 ECP。此外,还可选择 IFN- α 、维 A 酸类药物、ECP

中的 2~3 种联合使用。SDT 可选择光疗或 TSEBT,由于红皮病患者皮损广泛,光疗和 TSEBT 引起不良反应的风险增加,在治疗时应注意调整剂量。同时,由于该阶段患者继发感染的风险增加,必要时可联合使用系统性抗生素。

(5) SS IV A1 期或 IV A2 期

SS 治疗的基本原则是系统治疗联合 SDT。对于 Sézary 细胞数目 <5000/mm³ 的患者,首选的治疗方案包括贝沙罗汀、IFN- α 、MTX、罗米地辛、伏立诺他、莫格利珠单抗、ECP 或联合治疗。对于肿瘤负荷较重 (Sézary 细胞数目 >5000/mm³) 的患者,指南推荐首选莫格利珠单抗、罗米地辛或上述联合治疗方案。

(6) 非 SS IV A2 期和 IV B 期

指南推荐系统治疗联合局部放疗。首选的系统治疗方案包括 BV、罗米地辛、吉西他滨、多柔比星、普拉曲沙;此外,可选择莫格利珠单抗或按照外周 T 细胞淋巴瘤,非特指型进行多药联合化疗。多药联合化疗建议用于复发/难治性或存在皮肤外受累的患者,治疗前建议首先尝试多种单药治疗方案。

(7) MF 伴大细胞转化

出现大细胞转化的患者通常病情进展迅速,需要更为积极的治疗。指南推荐的首选治疗方案包括 TSEBT 或系统治疗联合 SDT,可选择的系统治疗方案包括 BV、罗米地辛、单药化疗 (吉西他滨、多柔比星、普拉曲沙) 或多药联合化疗。此外,还可尝试帕博利珠单抗治疗。

(8) 复发难治性 MF

对于多种治疗均反应不佳的患者,指南建议患者参与临床试验、评估造血干细胞移植可行性或尝试其他化疗或靶向治疗方案,如阿仑单抗、帕博利珠单抗、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、依托泊苷、喷司他丁、硼替佐米、替莫唑胺 (中枢神经系统受累患者) 以及多药联合化疗。

1.2 原发性皮肤 CD30⁺T 细胞淋巴增殖性疾病

原发性皮肤 CD30⁺T 细胞淋巴增殖性疾病包括原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤 (primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, PC-ALCL)、淋巴瘤样丘疹病 (lymphomatoid papulosis, LyP) 以及二者临床和组织病理特征均有重叠的交界性病变。

1.2.1 概述

PC-ALCL 临床表现为孤立性结节或肿物,约 20% 的病例表现为多发皮损,在组织学上以弥漫性 CD30⁺大细胞浸润为特征。该病皮肤外受累少见,主要累及区域淋巴结,整体预后良好。LyP 临床表现为

慢性、复发性、可自发消退的丘疹、结节，皮损通常成群出现。本病组织学表现具有异质性，可见大的间变细胞、霍奇金样细胞和多种炎症细胞混合浸润，根据组织学特点可分为不同亚型。

1.2.2 诊断与辅助检查

诊断需临床与病理相结合并除外其他表达 CD30 的良性疾病，如系统性 T 细胞淋巴瘤、MF 伴大细胞转化、节肢动物叮咬、淋巴瘤样药物反应等。

(1) 组织病理检查。与上一版指南相比，该版指南强调重复活检和充分取材的重要性。推荐进行环钻活检、切除活检或切取活检，如皮损类型多样，应对所有类型的皮损均进行组织病理检查。

(2) 免疫组织化学染色。常规包括：CD3、CD4、CD8、CD20、CD30、CD56、ALK。如与其他疾病鉴别困难，可进一步完善 CD2、CD5、CD7、CD25、TIA1、颗粒酶 B、穿孔素、IRF4/MUM1、EMA、TCR-β、TCR-δ 等检测。

(3) 分子遗传学检测。对于诊断困难的病例，EBER 原位杂交、荧光原位杂交检测（ALK 和 DUSP22 基因）以及 TCR 基因重排检测有助于与其他良性疾病相鉴别。

(4) 系统检查。患者应常规进行血常规、生化检查（包括 LDH）；对于 PC-ALCL 患者或临床表现不典型的 LyP 患者还应进行胸腹盆 CT 或 PET/CT 检查。出现淋巴结肿大时应进行淋巴结活检，存在皮肤外受累的患者必要时可进行骨髓活检。

1.2.3 治疗

(1) PC-ALCL：如皮损范围局限，指南推荐首选局部放疗或手术切除，皮损复发时可重复上述治疗。一项多中心回顾性研究显示，56 例接受放疗（初始治疗或手术后放疗）的 PC-ALCL 患者中，临床完全缓解率达 95%^[16]。如皮损分布广泛或多次复发，可选择 BV、小剂量 MTX（≤50 mg/周）、维 A 酸、普拉曲沙、IFN 等治疗方案。对于伴有区域淋巴结受累的患者，需要更为积极的治疗。指南推荐方案包括：①局部放疗联合 BV、MTX、普拉曲沙、CHOP（环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松）或 CHOEP（环磷酰胺+多柔比星+依托泊苷+长春新碱+泼尼松）化疗；②BV 联合 CHP（环磷酰胺+多柔比星+泼尼松）化疗。对于复发性患者，仍可再次使用初始治疗方案；难治性患者可选择参加临床试验或按照 MF 伴大细胞转化进行治疗。

(2) LyP：LyP 可自行消退，治疗以控制症状为主要目的，无症状患者可选择观望疗法。如皮损

面积较小，推荐的一线治疗方案包括局部外用糖皮质激素和光疗。大多数 LyP 患者对外用糖皮质激素和光疗治疗反应较好，但复发十分常见。研究显示，48% 的患者外用糖皮质激素或光疗后达到完全缓解，中位无进展生存期为 11 个月^[17]。对于皮损泛发的患者，可选择系统治疗，包括口服 MTX（10~35 mg/周）、维 A 酸。复发难治性患者可选择 BV 治疗，一项 II 期临床研究显示，12 例难治性 LyP 患者接受 BV 治疗的有效率为 100%，58% 达到完全缓解^[18]。

2 原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤

2.1 常见亚型

(1) PCFCL：PCFCL 是最常见的 CBCL 亚型，主要发生于头皮、面部、躯干，表现为孤立的粉色至紫红色斑块、结节、肿物，通常不伴有破溃，病程缓慢，皮肤外播散罕见。肿瘤细胞通常表达 CD20、CD79a 和 BCL-6，部分表达 CD10，BCL-2 通常为阴性表达。(2) PCMZL：PCMZL 在 2022 版的国际共识分类（international Consensus Classification, ICC）中被称为原发性皮肤边缘区淋巴增殖性疾病，是第二常见的皮肤 B 细胞淋巴瘤，皮损通常位于头部、上肢和躯干，表现为单发或多发的红色至紫红色丘疹、结节、斑块或肿物。整体病程缓慢，5 年生存率为 99%，但约 50% 的患者复发^[2]。肿瘤细胞表达 BCL-2、CD20、CD79a，CD10 和 BCL-6 通常为阴性表达。(3) PCDLBCL, LT：该亚型在 CBCL 中最为少见，典型临床表现为腿部红色至蓝色的斑块或肿物，可形成溃疡，病程侵袭，通常预后不良。该病通常为活化 B 细胞（activated B-cell, ABC）亚型，肿瘤细胞表达 BCL-2、CD20、CD79a、IRF-MUM1、FOXP1 和 MYC，CD10 通常为阴性表达。原位荧光杂交可见 MYC、BCL6 和 IGH 基因异位。

2.2 诊断与辅助检查

(1) 组织病理检查。推荐进行环钻活检、切除活检或切取活检，若病理表现不具有诊断意义和/或与临床表现不一致，应重复进行活检。

(2) 免疫组化检查。常规包括 CD3、CD10、CD20、BCL2、BCL6 和 IRF4/MUM1；如诊断困难，必要时可进行 Ki-67、CD5、CD21、CD23、CD43、cyclin D1，κ/λ 检测。

(3) 分子遗传学检查。对于鉴别诊断困难的患者，可进一步完善分子遗传学检查，包括：①EBER

原位杂交；②荧光原位杂交检测 t(14; 18) 染色体异位，有助于与系统性滤泡性淋巴瘤相鉴别；③IGH 基因重排检测以确定 B 细胞的克隆性。

(4) 系统检查。指南建议常规进行血常规、生化 (包括 LDH)、感染 4 项、胸腹盆 CT 或 PET/CT 检查；如血常规提示淋巴细胞增多，可进行外周血流式细胞分析。PCMZL 患者应完善血清蛋白电泳或免疫球蛋白定量。出现不明原因血细胞减少或疑诊其他亚型淋巴瘤的患者可进行骨髓活检。

2.3 分期

皮肤 B 细胞淋巴瘤的分期采用非 MF/SS 皮肤淋巴瘤的 TNM 分期方法^[4]，具体分期标准见表 3。

表 3 非 MF/SS 皮肤淋巴瘤的 TNM 分期

Tab. 3 TNM staging of non-MF/SS cutaneous lymphoma

分期	定义
T (肿瘤)	
T0	无临床可疑皮损
T1	孤立性皮损
T1A	直径 < 5 cm
T1B	直径 ≥ 5 cm
T2	局限于 1 个部位或 2 个相邻部位的多发皮损
T2A	所有皮损局限于直径 < 15 cm 的圆形区域
T2B	所有皮损局限于直径 > 15 cm 且 < 30 cm 的圆形区域
T2C	所有皮损局限于直径 ≥ 30 cm 的圆形区域
T3	泛发性皮损
T3A	累及 2 个不相邻部位的多发皮损
T3B	累及 ≥ 3 个部位的多发皮损
N (淋巴结)	
N0	无临床或病理提示淋巴结受累
N1	累及 1 个当前或既往皮肤受累区域引流部位的外周淋巴结，且活检提示淋巴瘤累及
N2	累及 2 个及以上外周淋巴结或存在非皮损引流部位的淋巴结受累，且活检提示淋巴瘤累及
N3	累及中央淋巴结，且活检提示淋巴瘤累及
NX	临床上存在异常外周或中央淋巴结，但无病理诊断证据
M (转移)	
M0	无内脏受累
M1	存在内脏受累
MX	现有的病理或影像学评估既不能证实也不能排除内脏受累

2.4 治疗

(1) PCMZL 和 PCFCL

对于局限性病灶 (T1~T2 期)，指南推荐首选局部放疗、手术切除或二者联合。一项纳入 34 例接受

放疗的 CBCL 患者的临床研究显示，PCMZL 和 PCFCL 患者的 5 年无复发生存率为 62%~73%^[19]。在放疗剂量的选择方面，指南新增推荐低剂量放疗方案，研究显示，4Gy 的放疗剂量对于初治及复发性患者均有效^[20]。其他可选择的方案包括皮损内注射糖皮质激素或 SDT，外用糖皮质激素、咪喹莫特、氮芥及贝沙罗汀。如病情复发，可选择上述治疗建议中的其他方案。

如皮损广泛 (T3 期)，初始治疗建议包括 SDT、局部放疗、皮损内注射糖皮质激素和利妥昔单抗，难治性疾病可尝试其他化学免疫联合疗法。

如出现皮肤外受累，指南建议 PCFCL 患者按照滤泡性淋巴瘤管理，PCMZL 患者按照结内边缘区淋巴瘤管理。

(2) PCDLBCL, LT

PCDLBCL, LT 患者的预后较差，通常需按照系统性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤进行系统化疗。常用的治疗方案是含蒽环类药物的多药化疗联合利妥昔单抗。一项纳入 115 例患者的临床研究显示，多药化疗联合利妥昔单抗治疗 PCDLBCL, LT 的 3 年生存率为 80%，5 年生存率为 74%^[21]。

3 小结

原发性皮肤淋巴瘤是一组异质性疾病，部分亚型的诊断与治疗存在挑战。2023 年国内先后发表了《中国蕈样肉芽肿诊疗及管理专家指南》和《蕈样肉芽肿治疗中国专家共识 (2023)》，推动了我国 MF 诊疗与管理的规范化，但作为一组分类复杂的罕见疾病，不同医生对原发性皮肤淋巴瘤的认知仍存在较大差别。

该版指南在诊断方面强调多次活检的重要性，并对分期作出了进一步细化。治疗方面，整体遵循 2023 版指南的治疗原则，以 MF/SS 治疗为例，建议根据分期制订治疗方案并首选耐受性良好、副作用较小的药物，更新了低剂量放疗方案，在控制症状的同时减少治疗相关不良反应；同时指南强调 SDT 的重要性，在各个分期均推荐应用。本指南对该病的诊断、评估和治疗提供了更为精准的建议，有助于指导临床进行规范化治疗和患者管理。

作者贡献：张册负责查阅文献和撰写论文；刘洁负责选题设计及论文审校。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突

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] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines for Primary Cutaneous Lymphomas (Version 1.2024) [DB/OL]. [2024-08-01]. <http://www.nccn.org>.
- [3] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms [J]. *Leukemia*, 2022, 36 (7): 1720-1748.
- [4] Olsen E A, Whittaker S, Willemze R, et al. Primary cutaneous lymphoma: recommendations for clinical trial design and staging update from the ISCL, USCLC, and EORTC [J]. *Blood*, 2022, 140 (5): 419-437.
- [5] Scarisbrick J J, Prince H M, Vermeer M H, 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.
- [6] Olsen E A, 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.
- [7] Lessin S R, Duvic M, Guitart J, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides [J]. *JAMA Dermatol*, 2013, 149 (1): 25-32.
- [8] Zackheim H S. Topical carmustine (BCNU) for patch/plaque mycosis fungoides [J]. *Semin Dermatol*, 1994, 13 (3): 202-206.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Duvic M, Martin A G, 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.
- [12] Duvic M, Tetzlaff M T, Gangar P, et al. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30⁺ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (32): 3759-3765.
- [13] Kim Y H, 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.
- [14] 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.
- [15] Khodadoust M S, Rook A H, Porcu P, et al. Pembrolizumab in relapsed and refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome: a multicenter phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (1): 20-28.
- [16] Million L, Yi E J, Wu F, et al. Radiation therapy for primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: an international lymphoma radiation oncology group multi-institutional experience [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95 (5): 1454-1459.
- [17] Fernández-de-Misa R, Hernández-Machín B, Servitje O, et al. First-line treatment in lymphomatoid papulosis: a retrospective multicentre study [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2018, 43 (2): 137-143.
- [18] Lewis D J, Talpur R, Huen A O, et al. Brentuximab vedotin for patients with refractory lymphomatoid papulosis: an analysis of phase 2 results [J]. *JAMA Dermatol*, 2017, 153 (12): 1302-1306.
- [19] Smith B D, Glusac E J, McNiff J M, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (4): 634-639.
- [20] Neelis K J, Schimmel E C, Vermeer M H, et al. Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74 (1): 154-158.
- [21] Grange F, Joly P, Barbe C, et al. Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France [J]. *JAMA Dermatol*, 2014, 150 (5): 535-541.

(收稿: 2024-08-06 录用: 2024-08-26)

(本文编辑: 李慧文)