

# 皮膚淋巴瘤以慢性紅疹表現：不調和而癌化之皮膚免疫防衛系統

王姿婷、李志宏 / 高雄長庚紀念醫院皮膚科

## 認識皮膚淋巴瘤

許多人聽到淋巴瘤時，可能會聯想到它是在淋巴結中發生的一種癌症，事實上，淋巴系統存在於身體的各個部位，各個器官的淋巴細胞也可能發生癌變。當癌化的淋巴細胞出現在胃為胃淋巴瘤 (MALToma)，當癌化的淋巴細胞出現在皮膚，則為皮膚淋巴瘤 (cutaneous lymphoma)，是淋巴結外淋巴瘤 (extranodal lymphoma) 中第二常見的類別，包含一系列從低惡性度到高度侵略性的淋巴增生性疾病，臨床表現可以呈現非常多樣的形式，因此在面對治療反應不佳、反覆發作的皮疹不一定是皮膚炎，需謹慎考量皮膚淋巴瘤的可能性。皮膚淋巴瘤可分為原發性和次發性，原發性的皮膚淋巴瘤 (primary cutaneous lymphoma，見表格一<sup>1</sup>) 侷限於皮膚，無其他皮膚外疾病，而次發性的皮膚淋巴瘤 (secondary cutaneous lymphoma)，其淋巴癌細胞從淋巴結經由血液循環到皮膚。文獻數據顯示，患有次發性皮膚淋巴瘤的患者通常比原發性皮膚淋巴瘤的預後較差，且在次發性皮膚淋巴瘤中，早期發病和瀰漫性的皮膚病灶和較差預後有關<sup>2</sup>。

## 皮膚淋巴瘤的細胞來源

在目前世界衛生組織 (WHO) 的分類中，許多成熟的 T 細胞和 B 細胞淋巴瘤可以在皮膚中作為原發性腫瘤產生，其中以皮膚 T 細胞淋巴瘤 (cutaneous T-cell lymphomas, CTCL) 最為常見。其中，蕈狀肉芽腫 (mycosis fungoides) 是佔所有原發性皮膚淋巴瘤的約 50%，以及所有皮膚 T 細胞淋巴瘤 (CTCL) 的 60-70%，在全球的發病率為每百萬人中約有 6.4 例<sup>3-5</sup>。高雄長庚皮膚科對過去 59 例非蕈狀肉芽腫的皮膚淋巴瘤的研究，發現非蕈狀肉芽腫皮膚淋巴瘤以 T 細胞來源較為常見，其中最多為退行分化型大細胞淋巴瘤 (anaplastic large cell lymphoma)，而 B 細胞來源的皮膚淋巴瘤則以瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma) 最為常見<sup>6</sup>。成大病理科對皮膚淋巴瘤的研究也有類似的發現<sup>2</sup>。





# lymphoma

## 最常見的皮膚淋巴瘤 - 蕈狀肉芽腫

### - 蕈狀肉芽腫的臨床表現與分期 -

蕈狀肉芽腫可影響所有年齡的人，典型好發於 40 到 69 歲的成人，男女比約為 2 比 1。蕈狀肉芽腫可依據疾病進程分為三個時期：由最初的斑塊期 (patch stage)、腫塊期 (plaque stage)、到腫瘤期 (tumor stage)；約有 30% 的患者其斑塊或腫塊僅限於 <10% 的皮膚，屬於 TNM 分期系統中的 T1；約有 35% 的患者出現較廣泛、範圍 >10% 皮膚的斑塊或腫塊，屬於 T2；而腫瘤期 (T3) 和紅皮症 (T4) 的比例分別約佔 20% 和 15%<sup>7</sup>。蕈狀肉芽腫的特點是臨床進展大多極為緩慢，尤其在進入腫瘤期以前，通常屬低惡性度，淋巴瘤細胞主要限於皮膚，但隨著疾病的進展，惡性的淋巴瘤細胞可能侵犯到淋巴結 (IVa 期)、周邊血液和內臟器官 (IVb 期)。

蕈狀肉芽腫在初期的斑塊期 (patch stage)，臨床上常以不痛不癢、邊界不清的斑塊作為表現 (圖一)，有時可能伴隨輕微脫屑、皮膚萎縮、局部搔癢的情形，斑塊的病灶直徑時常大於 5 公分，但其大小、形狀和顏色可以各不相同，分佈位置較常在陽光不容易曝曬的位置，如下軀幹、屁股、大腿或皺摺處。由於早期的臨床表現容易與濕疹、異位性皮膚炎、乾癬混淆，診斷並不容易，甚至有時需經過多次的皮膚切片和追蹤才能得到確定的診斷。因此，當發現慢性反覆、長期無法治癒或控制不良的濕疹時，需注意有可能是屬於惡性的蕈狀肉芽腫。另有一種較少見變異型為脫色性蕈狀肉芽腫 (hypopigmented mycosis fungoides)，常出現一塊塊白色、非萎縮的脫色性斑塊 (圖二)，好發於兒童及膚色較深的族群，臨床上需和白斑、白色糠疹、發炎後色素減退做鑑別診斷。此外，病灶亦可能出現網狀色素沈積，伴隨皮膚萎縮及微血管擴張，稱作萎縮性血管網狀異色症 (poikiloderma atrophicans vasculare)，較常出現在四肢屈側、皺摺處。

當蕈狀肉芽腫的病灶隆起變厚，即屬於腫塊期 (plaque stage)，出現界限清楚，鈕扣狀、環形或半弧形的增厚病灶 (圖三)，顏色通常為紅色、紫色或棕色，常有搔癢的情形。進入腫瘤期 (tumor stage) 的病灶呈現不規則、突起的實質腫瘤 (圖四)，患者身上可能同時有不同型態的病灶。

晚期的蕈樣肉芽腫可能併發紅皮症 (generalized erythroderma)，除了全身大範圍的皮膚紅腫、發炎、脫皮外，往往伴隨劇烈的搔癢，且由於皮膚受到大範圍且嚴重的侵犯，時常出現淋巴結腫大的情形。當皮膚受到大範圍程度的侵犯，其惡性的淋巴瘤細胞侵犯到淋巴結或其他臟器的可能性較高<sup>8</sup>，且可危及生命。另外，Sézary 症候群 (Sézary syndrome) 是指一種侵襲性白血病形式的罕見皮膚 T 細胞淋巴瘤，除了出現前述的紅皮症、淋巴結腫大外，並且可在周邊血液中發現惡性的淋巴瘤細胞，呈現含有濃染、腦迴樣細胞核的異常淋巴球 (Sézary cell)，此型進展快速、預後不佳。

### - 蕈狀肉芽腫的期別預後 -

根據大規模的回顧性研究統計，大多數的蕈樣肉芽腫患者在診斷時屬於早期疾病，其中大約近八成的患者屬於第一期 (IA：38.8%，IB 39.1%)，約有 15% 的患者為第二期、6.6% 為第三期、僅 0.8% 為第四期；且在 IA、IB、IIA、IIB-IIIB、IV 期五年存活率分別為 97%、91%、72%、69%、24%<sup>9</sup>。另外，疾病惡化的風險與診斷時的分期有關，分別有 25%、29% 和 40% 的患者從 IA、IB 和  $\geq$ IIA 期疾病進展<sup>9</sup>，也就是說約七到八成在最初患有侷限於皮膚的斑塊期和腫塊期患者在接受治療後並未進展為更嚴重的疾病。我們過去的研究發現 CCR7 的活化會調控蕈樣肉芽腫的進展<sup>10</sup>。

### - 蕈狀肉芽腫的治療 -

蕈狀肉芽腫的治療，主要考量疾病的嚴重程度分期。對於早期疾病的患者 (IA-IIA 期)，治療目標著重在皮膚以降低疾病進展的風險，並且緩解病患的不適 (如搔癢、灼熱感)，因此此時優先建議副作用較低、針對皮膚的治療，以外用類固醇藥膏、紫外線照光療法為主，照光療法較常選擇窄頻紫外線 B 光 (narrowband ultraviolet B) 或感光藥物合併長波紫外 A 光 (psoralen plus ultraviolet-A，簡稱 PUVA) 的方式，紫外線能使皮膚異常增生的淋巴細胞凋亡。較厚的病灶，可考慮選擇穿透力較強的 PUVA。照光療程達到皮膚病灶清除的時間通常為二到六個月，病灶清除的與皮膚受侵犯的程度有關，部分患者可獲得長期持久的緩解<sup>11</sup>。其他局部治療方式包含外用 bexarotene、外用抗癌藥物 (如 nitrogen mustard、carmustine)、外用免疫調節劑 imiquimod、全身電子束放射線治療 (total skin electron beam therapy)，整體治療反應率約為 95%<sup>12</sup>。總結對於早期局限性的蕈狀肉芽腫，大多數病患對於局部性治療有不錯的治療反應，不過當治療完全停止時，仍須長期追蹤。

對於出現腫瘤型病灶、紅皮症、甚至已侵犯其他內臟器官的晚期患者 (IIB-IV 期)，症狀緩解和長期疾病控制皆為治療的重要目標，治療方式的選擇除了根據疾病的侵犯範圍、嚴重程度，應同時考量病患本身的症狀、免疫力和共病症，通常會搭配全身性治療加上針對皮膚的局部性治療。全身性治療包含口服維生素 A 酸 bexarotene、化療 (如 methotrexate、pralatrexate、liposomal doxorubicin)、干擾素 (interferon-alfa)、單株抗體 (如抗 CD30 單株抗體 brentuximab vedotin、抗 CCR4 單株抗體 mogamulizumab)、小分子標靶藥物 (如 histone deacetylase inhibitors : romidepsin、vorinostat)<sup>1</sup>。根據健保署公告，於民國 111 年 2 月起，針對淋巴腫瘤細胞表面帶有 CD30 抗原的蕈狀肉芽腫 (第 IIB 期或以上) 和 Sézary 症候群的病患，若先前已接受照光療法與至少一種靜脈注射型之全身性化學藥物治療，可申請抗 CD30 單株抗體 brentuximab vedotin 給付，其副作用較傳統化療低，且較能延長疾病無惡化存活期<sup>13</sup>。

## 結語

皮膚淋巴瘤包含許多不同的疾病分型，前述的蕈狀肉芽腫僅是其中最常見的一種，且一種疾病就能以非常多樣的形式表現，因此，對於皮膚淋巴瘤的診斷，需要結合皮膚表現、臨床病程、組織病理學、免疫染色分型等進行全面性的評估。皮膚淋巴瘤的早期表現，時常不容易和其他皮膚疾病做明確區分，對於患有慢性反覆且控制不良的皮膚炎、全身性紅皮症，或者伴隨全身性症狀 (如發燒、體重減輕、淋巴結腫大) 的患者，應提高警覺，考慮單次或多次的皮膚切片檢查，以排除蕈狀肉芽腫等皮膚淋巴瘤的可能。當確立為皮膚淋巴瘤的診斷，依不同疾病分型、嚴重度分期、病患本身狀況等等的多方考量做治療選擇，尤其在晚期或者較複雜的疾病，須由跨科別治療團隊，包含皮膚科、病理科、血液腫瘤科、影像診斷科、放射線治療等專科醫師共同討論，提供更完善的治療方針。

[ 表格一 ] 根據 2024 年 NCCN Guidelines<sup>1</sup>，原發性皮膚淋巴瘤中最常見的疾病分型  
(Most common subtypes of primary cutaneous lymphomas)

Cutaneous T-Cell Lymphomas	Cutaneous B-Cell Lymphomas
Mycosis fungoides (MF) and Sézary syndrome (SS)	Primary cutaneous marginal zone lymphoma (PCMZL)
Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders (PCTLD)	Primary cutaneous follicle center lymphoma (PCFCL)
Lymphomatoid papulosis	Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type (PCDLBCL, leg type)
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	

# Conclusion

[圖二] 脫色性蕈狀肉芽腫 (hypopigmented mycosis fungoides) : 一塊塊大小、形狀不一的脫色性斑塊。



[圖一] 蕈狀肉芽腫的斑塊期 (patch stage) : 邊界不清的紅棕色斑塊，伴隨輕微脫屑。



stage



[圖四] 蕈狀肉芽腫的腫瘤期 (tumor stage) : 形狀不規則的突起實質腫瘤，伴隨局部潰瘍。

[圖三] 蕈狀肉芽腫的腫塊期 (plaque stage) : 病灶隆起增厚，呈現界限清楚、鈕扣狀的紅色腫塊。

**參考文獻:**

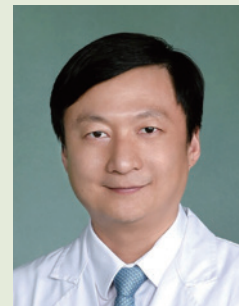
- 1.NCCN Guidelines Version 1.2024: Primary Cutaneous Lymphomas.
- 2.Wu CL, Chang SW, Lee JY, Chen TY, Chen CC, Chu CB, Medeiros LJ, Chang KC. Distribution and clinical features of lymphomas involving skin in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci.* 2023 May;39(5):522-532.
- 3.Miyashiro D, Sanches JA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical presentation, diagnosis, staging, and therapeutic management. *Front Oncol.* 2023 Apr 14;13:1141108.
- 4.Dobos G, Pohrt A, Ram-Wolff C, et al. Epidemiology of cutaneous T-cell lymphomas: a systematic review and meta-analysis of 16,953 patients. *Cancers (Basel).* 2020;12(10):2921. doi:10.3390/cancers12102921.
- 5.Kaufman AE, Patel K, Goyal K, O' Leary D, Rubin N, Pearson D, Bohjanen K, Goyal A. Mycosis fungoides: developments in incidence, treatment and survival. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Oct;34(10):2288-2294.
- 6.Liu KL, Tsai WC, Lee CH. Non-mycosis fungoides cutaneous lymphomas in a referral center in Taiwan: A retrospective case series and literature review. *PLoS One.* 2020 Jan 24;15(1):e0228046.
- 7.Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol.* 2003 Jul;139(7):857-66.
- 8.Morales MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, Wingren G, Hardell L, Ahrens W, Stang A, Llopis A, Merletti F, Villanueva MA. Viral infection, atopy and mycosis fungoides: a European multicentre case-control study. *Eur J Cancer.* 2003 Mar;39(4):511-6.
- 9.Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, Calzavara-Pinton P, Alfonso Lombardo G, Rupoli S, Alaibac M, Bottoni U, Carbone A, Fava P, Fimiani M, Mamusa AM, Titli S, Zinzani PL, Bernengo MG; Gruppo Italiano Linfomi Cutanei. Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. *Cancer.* 2012 Dec 1;118(23):5830-9.
- 10.Hu SC, Lin CL, Hong CH, Yu HS, Chen GS, Lee CH. CCR7 expression correlates with subcutaneous involvement in mycosis fungoides skin lesions and promotes migration of mycosis fungoides cells (MyLa) through mTOR activation. *J Dermatol Sci.* 2014 Apr;74(1):31-8.
- 11.Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, Kirby KA, Roenigk HH Jr, Prinz BM, Guitart J. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol.* 2005 Mar;141(3):305-11.
- 12.Ysebaert L, Truc G, Dalac S, Lambert D, Petrella T, Barillot I, Naudy S, Horiot JC, Maingon P. Ultimate results of radiation therapy for T1-T2 mycosis fungoides (including reirradiation). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Mar 15;58(4):1128-34.
- 13.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. *Lancet* 2017;390:555-566.



作者

**王姿婷 醫師**

高雄長庚紀念醫院皮膚部住院醫師  
高雄醫學大學醫學系醫學士



作者

**李志宏 醫師**

長庚大學醫學院皮膚科學教授  
高雄長庚紀念醫院醫學人文中心主任  
國立中山大學醫學院合聘教授  
美國國家衛生研究院客座學者  
高雄醫學大學醫學研究所博士