

蕈样肉芽肿免疫标志物及相关药物治疗进展

韩 婕, 余 红

上海交通大学医学院附属新华医院皮肤科, 上海 200092

通信作者: 余 红 电话: 021-25076929, E-mail: smallgrass6@163.com

【摘要】 蕈样肉芽肿 (mycosis fungoides, MF) 是一种原发性皮肤 T 细胞淋巴瘤, 既往研究证实其发病与免疫学异常密切相关。近年来, 治疗 MF 的新药陆续出现, 尤其是分子靶向药物, 其作用机制与相应的免疫标志物相关。本文就 MF 免疫标志物及其相关药物治疗进展进行综述。

【关键词】 蕈样肉芽肿; 免疫标志物; 药物治疗

【中图分类号】 R739.5; R730.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2021)04-0568-07

DOI: 10.12290/xhyxzz.20200278

Progress in Immune Markers and Relevant Drug Therapies of Mycosis Fungoides

HAN Jie, YU Hong

Department of Dermatology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine,
Shanghai 200092, China

Corresponding author: YU Hong Tel: 86-21-25076929, E-mail: smallgrass6@163.com

【Abstract】 Mycosis fungoides (MF) is a primary cutaneous T-cell lymphoma. The pathogenesis is closely associated with immunological abnormalities. Some novel drugs have emerged recently, especially molecular targeted drugs, which are related to the immune markers of MF. Here we summarized the progress of its immune markers and related drug therapies.

【Key words】 mycosis fungoides; immune marker; drug therapy

Med J PUMCH, 2021,12(4):568-574

蕈样肉芽肿 (mycosis fungoides, MF) 起源于记忆性辅助性 T 细胞, 是一种最常见的原发性皮肤 T 细胞淋巴瘤 (cutaneous T cell lymphoma, CTCL), 其病程呈慢性进行性发展。由于病因和发病机制尚不清楚, 目前无治愈方法, 只能缓解症状, 但患者病情易复发或进展。肿瘤早期主要采用传统的治疗方法, 如补骨脂素联合长波紫外线疗法、电子束、氮芥、糖皮质激素、视黄酸等进行局部治疗; 肿瘤晚期主要采用联合化疗, 但疗效欠佳。近年来, 出现了新型治疗药

物, 尤其是分子靶向药物, 为复发或难治性 MF 的治疗提供了新选择。本文对 MF 皮损中异常表达的免疫标志物及相关药物治疗进展进行综述。

1 蕈样肉芽肿相关免疫标志物

1.1 T 细胞亚群

典型的 MF 由成熟的记忆性 T 细胞表型组成, 即 CD4⁺/CD45RO⁺, 伴 CD2、CD3、CD5、CD7、CD26 等

不同程度的表达缺失。MF 早期的浸润细胞以 Th1 辅助细胞、CD8⁺细胞毒性 T 细胞等非肿瘤免疫细胞为主，其通过分泌各种细胞因子抑制肿瘤 T 细胞的生长。此外，早期皮损中可见 Foxp3⁺调节 T 细胞（regulatory T cell, Treg）弥漫分布于肿瘤 T 细胞间，且数量明显高于进展期，提示 Treg 表型在 MF 早期起主导作用^[1]。随着疾病进展，肿瘤 T 细胞在皮肤内积聚，浸润细胞从 Th1 向 Th2 表型转化。Hsi 等^[2]采用 T-bet 和 GATA-3 特异标记 Th1、Th2 细胞，其研究结果再次验证了这一点，并指出斑块期是表型转化的发生阶段。此外，Th17 表型也在肿瘤免疫中发挥双向作用。在转化生长因子-β 和白细胞介素（interleukin, IL）-6 共同存在时，经由 JAK 3/STAT 3 通路活化的初始 CD4⁺ T 细胞分化出 Th17 细胞并分泌 IL-17，一方面通过辅助肿瘤细胞的血管生成介导肿瘤转移，促进肿瘤生长；另一方面又可募集细胞毒性 T 细胞达到杀伤肿瘤细胞的目的。

典型的 MF 一般不表达 CD8⁺表型，但其在红斑鳞屑型、色素沉着型、色素减退型、异色病样、鱼鳞病样、紫癜型、Paget 样网状细胞增生症等临床亚型或变异型 MF 中较常见，伴或不伴 CD4⁺^[3]，这些亚型存在有比 CD4⁺ MF 更惰性的进程，对靶向治疗反应良好^[4-5]。

CD30 属于肿瘤坏死因子受体家族，在小部分 T、B 细胞中呈阳性表达。最近一篇系统综述检索了 1982—2019 年 PubMed 数据库收录的关于 CD30⁺表达的文献（语言限定为英语和德语），共纳入 1499 例 MF 患者、120 例 Sézary 综合征（Sézary syndrome, SS）患者及 1114 例 MF/SS（难以归类的）患者，研究显示 CD30⁺表达率不低于 32.6%，其中包括 32% 的非转化型 MF 和 59.4% 的大细胞转化型 MF^[6]。目前关于 CD30⁺表达的预后意义仍存在争议。Danish 等^[7]对 390 例 MF/SS 患者的研究发现，CD30⁺患者的总生存期和无进展生存期明显下降。而更早的一项 452 例大样本本研究则显示，CD30⁺表达对非转化型 MF 预后无明显影响^[8]。

1.2 趋化因子及其受体

趋化因子是一类由细胞分泌的小细胞因子或信号蛋白，按照 N 段半胱氨酸排列顺序分为 C、CC、CXC、CX3C 四大亚家族，其受体为细胞表面 7 次跨膜的 G 蛋白偶联受体。趋化因子与其受体相互作用，诱导细胞定向迁移，在 MF 肿瘤 T 细胞皮肤归巢中发挥重要作用。皮肤淋巴细胞相关抗原（cutaneous lymphocyte-associated antigen, CLA）作为效应记忆 T 细

胞表面最特异的皮肤归巢受体，通过结合血管内皮细胞表达的 E 选择素，介导 T 细胞黏附于血管内皮。随后在真皮内趋化信号的作用下，T 细胞穿出内皮细胞，归巢并定植于皮肤，特征性地移入并聚集于表皮。在向皮肤迁移的过程中，CLA 与某些趋化因子受体的共表达是必需的。以下趋化因子“受体-因子”对参与其中：CXCR3-CXCL9、CXCR3-CXCL10、CXCR3-CXCL11、CXCR4-CXCL12、CCR10-CCL27 和 CCR4-CCL17、CCR4-CCL22^[9-11]。在 MF 皮损早期，尤其是 Pautrier 微脓肿中存在大量 CXCR3⁺肿瘤 T 细胞，与真皮成纤维细胞和表皮角质形成细胞分泌的 CXCL9、CXCL10 相互作用参与皮肤归巢及向表皮迁移。随着疾病进展，细胞因子谱从 Th1 向 Th2 表型转变。在斑块期，CXCR3 表达减少的同时，CCR4、CCR10 表达上调。Kakinuma 等^[12]检测 MF 患者血清中的 CCR4 配体——胸腺活化调节趋化因子（thymus and activation-regulated chemokine, TARC，亦称 CCL17）及巨噬细胞源性趋化因子（macrophage-derived chemokine, MDC，亦称 CCL22）水平，发现均显著高于寻常性银屑病患者和健康对照组，其中血清 TARC 水平与疾病进展呈正相关。随后研究表明^[9-10,12]，MF 皮损中肿瘤 T 细胞共表达 CLA⁺/CCR4⁺，而缺乏正常皮肤表达的 CCR7/L 选择素，其配体 TARC/CCL17 在树突状细胞（dendritic cell, DC）和内皮细胞中同样高表达，且阳性细胞数量随病程进展而增加。

MF 晚期细胞失去皮肤归巢特性，选择性上调淋巴结归巢标志物 CCR7^[13]。作为免疫细胞主要的归巢受体，CCR7 被证实在促进肿瘤细胞淋巴结转移中发挥重要作用^[14]。Hu 等^[15]研究 21 例 MF 患者的组织标本，发现部分斑块期及所有肿瘤期病例（61.9%，13/21）均表达 CCR7，其中 10 例存在皮下受累。此外，体外研究表明^[15-16]，Myla 细胞（MF 细胞系）表面的 CCR7 与其配体 CCL21 相互作用后，可通过激活 mTOR 途径，表达 MALAT1，从而介导肿瘤细胞的皮下迁移。鉴于研究样本量较小且缺乏动物实验，未来仍需进一步研究证实 CCR7 在 MF 进展中的作用。

1.3 树突状细胞

DC 在皮肤淋巴瘤免疫反应中发挥关键作用，不仅可作为专职抗原提呈细胞，触发 T 细胞激活以启动免疫反应，在稳定状态下还可诱导外周免疫耐受。非炎症状态下的皮肤 DC 可分为 3 个亚群：表皮郎格罕细胞（langerhans' cell, LC）、真皮髓样 DC（myeloid dendritic cell, mDC）和真皮浆细胞样 DC（plasmacytoid dendritic cell, pDC）。有研究通过免疫

组化标记 MF 皮损中的 DC 亚群,与正常人相比,3 个亚群的皮肤 DC 数量均显著增加,且以未成熟 DC 为主^[17-18]。推测 MF 中的 DC 具有双重作用:成熟 DC 介导抗肿瘤免疫反应,而未成熟 DC 诱导免疫耐受反应。从 MF 早期 (Ia/Ib 期)至肿瘤期 (IIb 期),LC 数量显著减少,意味着免疫系统被激活的可能性降低。Vieyra-Garcia 等^[19]研究发现 MF 中存在 c-kit⁺ DC,表达高水平的 CCL18 以招募良性浸润性 Th2 细胞,再通过 OX40/OX40L 和 CD40/CD40L 通路驱动其非抗原依赖性激活,促进皮肤炎症发生,为肿瘤提供生长因子。

1.4 白细胞介素

MF 早期以 Th1 细胞因子 (IL-2、IL-12) 占优势;随着肿瘤 T 细胞在皮肤内积聚增多,释放更多 Th2 细胞因子 (IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-13),导致干扰素 (interferon, IFN) - γ 生成减少并抑制 Th1 反应。此外,有研究表明 MF 肿瘤细胞表达 IL-32 水平与患者病情活动性呈正相关,且以剂量依赖方式促进肿瘤细胞增殖和存活^[20-21]。在 IL-4 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的联合作用下,IL-32 还可诱导 CD11c⁺ CD11b⁺ mDCs 和 CD163⁺ CD68⁺ 巨噬细胞产生。IL-32 所诱导的 mDCs 属于相对不成熟的 DCs,可介导免疫耐受;而其诱导的巨噬细胞,属于 M2 型巨噬细胞,可释放多种促血管生成细胞因子和生长因子以促进肿瘤生长。此外,IL-32 还可促进此两种细胞高表达吡嗪胺 2,3-双加氧酶,后者是色氨酸-犬尿氨酸代谢途径中的关键限速酶,其高表达造成肿瘤微环境中色氨酸耗竭和犬尿氨酸等代谢产物增加,明显抑制 T 细胞增殖,活化 Tregs,抑制抗肿瘤免疫应答,导致机体无法对肿瘤细胞识别和清除。

1.5 Toll 样受体

Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 作为先天性免疫系统的一部分,通过识别相应配体,可激活 DC 产生多种细胞因子参与免疫调节,还可引起抗细胞凋亡分子 Bcl-2 下调,诱导肿瘤细胞凋亡。既往多个研究发现 TLR 在 MF 中染色增强。Kado 等^[22]对 8 份 MF 组织进行免疫组化染色后发现,不同阶段表达的 TLR 模式并无变化,肿瘤细胞以 TLR4、TLR5、TLR6、TLR7 染色阳性为主。而另一项病例对照研究发现,TLR7 在 MF 中的表达低于正常对照组,且随病程进展而减少^[23]。

1.6 程序性死亡 [蛋白] -1 及其配体

程序性死亡 [蛋白] -1 (programmed death-1, PD-1) 是一种重要的下调型共刺激因子,在活化的 T

细胞和 B 细胞中被诱导表达,其在调节外周免疫耐受中发挥重要作用。程序性死亡 [蛋白] 配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 在 DC、巨噬细胞和实质细胞中表达。PD-1/PD-L1 通路通过抑制 T 细胞抗原受体介导的 T 细胞增殖和细胞因子分泌发挥作用。既往研究证实 PD-1 在 MF 肿瘤 T 细胞中呈高表达,但 PD-1 是否随病程发生变化目前尚存在不同观点。Nguyen 等^[24]研究发现 PD-1 在自然病程中无明显变化趋势,而 Kantekure 等^[25]的研究结果则相反,后者的研究显示 PD-1 在 MF 肿瘤期的表达较早期减少。该研究对象为 9 例斑片/斑块期和 6 例肿瘤期 MF 患者,PD-1 阳性表达超过 25% 的病例分别为 77.8% (7/9) 和 50% (3/6),PD-1 阳性表达超过 50% 的病例分别为 33.3% (3/9) 和 16.7% (1/6);而在大细胞转化时,肿瘤细胞的 PD-1 表达缺失。

2 免疫标志物相关药物

MF 肿瘤微环境的转化为多种治疗方法的应用提供了理论依据。传统治疗如 IFN- α 、光疗 (包括补骨脂素联合紫外线 A、体外光化学疗法等) 均可诱导 Th2 向 Th1 表型转化,增强了抗肿瘤和抗病原体反应,减少了肿瘤 T 细胞负荷^[26-27]。近年来关于 MF 免疫标志物的研究为 MF 的治疗提供了新思路。

2.1 抗 T 细胞表面抗原相关药物

2.1.1 阿仑单抗

阿仑单抗是抗 CD52 的人源化单克隆抗体。一项纳入 22 篇文献 (共 323 例患者) 的系统综述比较了阿仑单抗与吉西他滨或普拉曲赛治疗 SS 和 MF 的疗效,结果显示阿仑单抗对 SS 患者的总体反应率 (overall response rate, ORR) 为 81%,完全缓解率 (complete remission rate, CRR) 为 38%,其疗效明显优于 MF 患者 (ORR 为 29%,CRR 为 8%)^[28]。可能与阿仑单抗可清除患者循环血液中的记忆 T 细胞,而对 MF 皮肤常驻的效应记忆 T 细胞无效有关。阿仑单抗低剂量组 (10 mg/次,每周 3 次) 与高剂量组 (30 mg/次,每周 3 次) 治疗 MF 的疗效相似,但高剂量组不良反应更多,主要表现为骨髓抑制和继发感染。

2.1.2 维布妥昔单抗

维布妥昔单抗通过抗 CD30 单克隆抗体与微管聚合物抑制剂偶联,从而抑制肿瘤细胞分裂,现已被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准治疗 CD30⁺ 间变性大细胞淋巴瘤。在大细

胞转化型 MF 患者中,目前已进行了 2 个 II 期临床试验^[29-30]和 1 个 III 期临床试验^[31]。II 期临床试验的 ORR 分别为 53.6% (15/28) 和 70% (21/30); III 期临床试验中,50% (24/48) 的 MF 患者客观缓解持续达 4 个月。维布妥昔单抗静脉滴注 1.8 mg/kg, 每 3 周 1 次,至多治疗 16 个周期,其主要不良反应为周围神经病变、关节痛和疲劳^[31]。

2.2 mogamulizumab

mogamulizumab 是一种以 CCR4 为靶点的去乙酰化单克隆抗体,2018 年被 FDA 批准用于已接受至少 1 次系统治疗的复发或难治性 MF 及 SS。其作用一方面通过增强抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用去除肿瘤细胞;另一方面耗竭 CCR4⁺ Tregs,增强针对肿瘤细胞的内源性免疫反应。Duvic 等^[32]以 21 例 MF 患者为研究对象开展的 I/II 期临床试验发现,每周予 0.5~1.0 mg/kg 剂量的 mogamulizumab,患者的 ORR 为 36.8%,中位持续缓解时间为 10.4 个月,治疗反应与 CCR4 表达量无相关性,可能其介导的细胞毒作用主要取决于自然杀伤细胞的数量。随后的 III 期临床试验研究发现^[33],相较于伏立诺他 (400 mg/d, 口服),mogamulizumab (1 mg/kg, 静脉滴注,每周 1 次;持续 4 周后每 2 周维持 1 次)的中位无进展生存期明显延长 (达 7.6 个月),ORR 为 28%。mogamulizumab 安全性高,无剂量限制毒性和最大耐受量,其与 IFN、IL-12 和 TLR 激动剂等免疫治疗药物联合应用可提高其疗效。

2.3 白细胞介素相关药物

IL-12 可增加 Th1 细胞因子、自然杀伤细胞和 CD8⁺ T 细胞的活性,阻止 Th2 细胞分化,并诱导 IFN- γ 产生。重组人 IL-12 治疗 23 例早期 MF (Ia~IIa 期) 患者的 II 期临床研究中,每周给药 2 次,初始剂量 100 ng/kg,持续 2 周后剂量增至 300 ng/kg,治疗 6 个月,最大治疗时长为 24 个月,43% 的患者获得部分缓解,持续时间从 3 周至 45 周以上不等,且耐受性相对较好^[34]。

地尼白介素 (denileukin-diftitox, DD) 是一种重组 IL-2-白喉毒素融合蛋白,靶向作用于肿瘤 T 细胞表达的 IL-2R,抑制恶性肿瘤细胞蛋白合成。CTCL 患者接受 DD 治疗的 III 期临床研究汇总数据显示,9 μ g/kg 组的 ORR 为 31%,18 μ g/kg 组的 ORR 为 47%,中位反应持续时间达 277 d^[35]。近期出现一种新的基因重组融合蛋白 E7777,具有与 DD 相同的氨基酸序列,但纯度更高,活性蛋白单体种类的比例增加。日本的一项以外周血 T 细胞淋巴瘤和皮

肤 T 细胞淋巴瘤为研究对象的 E7777 I 期临床试验显示,3 例 MF 患者中 1 例部分缓解、2 例病情稳定^[36]。该试验最高剂量 [12 μ g/(kg·d)] 组患者均出现剂量限制性毒性反应,包括淋巴细胞减少、肝酶升高、脂肪酶升高、低血钾、低白蛋白血症、疲劳等,因此建议剂量为 9 μ g/(kg·d)^[36]。随后的 II 期临床试验扩大了研究人数,连续 5 d 静脉滴注 E7777 9 μ g/(kg·d),21 d 为 1 个周期,最多用药 8 个周期,19 例 CTCL (包含 12 例 MF) 患者的客观缓解率达 31.6%^[37]。目前正在进行的 III 期临床试验旨在评估其在复发或持续性 CTCL 患者中的疗效 (NCT01871727)^[38]。

2.4 Toll 样受体激动剂

TLR 激动剂可刺激 DC 产生肿瘤坏死因子- α 、IL-10、IL-12 等炎症细胞因子和趋化因子,进而使 Th1 反应增加,并激活自然杀伤细胞和 CD8⁺ T 细胞发挥抗肿瘤免疫反应。咪喹莫特作为 TLR7 激动剂,已被用于治疗斑片和斑块期 MF。研究显示,咪喹莫特用于治疗 24 例 MF 患者,71% 出现完全缓解,17% 病情稳定,在缓解的患者中,不良反应 (如用药部位的皮肤刺激) 较为明显^[39]。咪喹莫特用于肿瘤期 MF 患者的效果也较好。Lewis 等^[40]用 5% 的咪喹莫特乳膏局部治疗 2 例 II b 期 MF 患者,达到完全缓解。瑞喹莫德是 TLR7 和 TLR8 的激动剂,相较于咪喹莫特作用更强。在 I 期临床试验中,采用 0.03% 或 0.06% 的凝胶剂型瑞喹莫德治疗早期 MF,最大剂量 500 mg/d,最大治疗面积 100 cm²,每周 3 次,治疗 16 周,ORR 达 75%,且未治疗的皮损亦有明显改善^[41]。

2.5 程序性死亡 [蛋白] -1 受体的人源化单克隆抗体

纳武单抗和帕博利珠单抗均为针对 PD-1 受体的人源化单克隆抗体,可阻碍 PD-1 与其配体结合,从而使 T 细胞介导的恶性淋巴细胞被破坏。纳武单抗用于 13 例 MF 患者的 Ib 期临床试验初步显示其 ORR 为 15%,2 例出现部分缓解,9 例病情稳定,常见不良反应为疲劳、皮肤异常 (皮疹和瘙痒) 和肺炎,多为轻度或中度^[42]。帕博利珠单抗 (2 mg/kg, 每 3 周 1 次,最长 24 个月) 治疗晚期复发或难治性 MF 和 SS 的 II 期临床试验显示,MF 组 ORR 为 55.6% (5/9),其中 1 例完全缓解,4 例部分缓解,2 例病情稳定,并显示出持久反应和良好的安全性^[43]。根据该研究,帕博利珠单抗作为 CTCL 的一种治疗方案被列入美国国立综合癌症网络指南纲要,成为治疗 MF

和 SS 的选择之一。

2.6 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitor, HDACI) 通过增加组蛋白的乙酰化程度, 使核小体结构松弛, 激活抑癌基因表达, 抑制肿瘤细胞增殖, 诱导分化和凋亡。目前被 FDA 批准用于治疗 MF 和 SS 的 HDACI 仅有伏立诺他和罗米地辛^[44]。伏立诺他为广谱 HDACI 口服药, 推荐剂量为 400 mg/d, ORR 为 29.7%; 罗米地辛属 I 类 HDACI, 推荐剂量为 14 mg/m², 第 1、8、15 天静脉滴注, 28 d 为 1 个疗程, ORR 为 34%。目前一些新型 HDACI 被用于 MF 治疗研究, 如贝利司他、帕比司他、奎诺司他均已完成 II 期临床试验, ORR 分别为 14%、17.3%、24%^[45-47]。HDACI 的常见不良反应为乏力、胃肠道症状及血象异常。此外, 有文献报道西达本胺成功治愈 1 例化疗后复发的晚期 MF 患者, 该患者口服西达本胺, 每次 30 mg, 每周 2 次, 第 7 周达到完全缓解, 且无任何不良反应^[48]。

2.7 其他

此外, 还存在其他免疫标志物相关药物, 目前虽缺乏相应的临床试验, 但有理论基础支持其应用的可能性。伊马替尼是一种阻断 c-kit、bcr-abl 等多种受体的酪氨酸激酶抑制剂, 有研究将其应用于 1 例经多种局部治疗及化疗后复发的 II b 期 MF 患者, 效果明显, 其作用机制可能与 c-kit⁺ 的 DC 有关^[49]。Geskin 等^[50]通过联合抗 IL-4、抗 IL-13 抗体处理 SS 患者血液提取的 CD4⁺ T 细胞, 发现二者在抑制 CTCL 细胞生长方面具有协同作用。但对于相关药物的切实疗效尚缺乏临床研究证据, 且存在相反的个案报道, 如兼具抗 IL-4 和抗 IL-13 作用的度普利尤单抗在治疗特应性皮炎时可诱发 MF^[51-52]。此外, CCR7、IL-32、OX40/OX40L 及 CD40/CD40L 通路等在 MF 疾病发展中起促进作用, 提示其可作为新的治疗靶点有待进一步研究。

3 小结

MF 的治疗需要个体化方案, 应在传统药物治疗的基础上, 合理采用新型治疗药物。传统药物治疗对于早期 MF 患者疗效较好, 但对于晚期 MF 患者效果欠佳, 且常出现复发, 易发展为难治性、预后不良病例。免疫标志物相关研究的发展为 MF 的治疗提供了新靶点, 尤其改善了复发或难治性 MF 的治疗现状, 有助于提高患者的生存率和生活质

量, 未来仍需大样本研究确定其疗效、安全性、准确剂量、联合治疗策略等。

作者贡献: 韩婕负责查阅文献、撰写论文; 余红负责审阅、修订论文。

利益冲突: 无

参 考 文 献

- [1] 贾近博, 张乔安, 陈明华. 趋化因子受体 4 与 Foxp3⁺ 调节性 T 细胞在蕁样肉芽肿皮损中的表达及其意义初探 [J]. 临床皮肤科杂志, 2014, 43: 389-392.
Jia JB, Zhang QA, Chen MH. The expression and significance of CC chemokine receptor 4 and Foxp3⁺ regulatory T cells in mycosis fungoides [J]. Linchuang Pifuke Zazhi, 2014, 43: 389-392.
- [2] Hsi AC, Lee SJ, Rosman IS, et al. Expression of helper T cell master regulators in inflammatory dermatoses and primary cutaneous T-cell lymphomas: diagnostic implications [J]. J Am Acad Dermatol, 2015, 72: 159-167.
- [3] Hodak E, Amitay-Laish I. Mycosis fungoides: A great imitator [J]. Clin Dermatol, 2019, 37: 255-267.
- [4] Kalay Yildizhan I, Sanli H, Akay BN, et al. CD8⁺ cytotoxic mycosis fungoides: a retrospective analysis of clinical features and follow-up results of 29 patients [J]. Int J Dermatol, 2020, 59: 127-133.
- [5] Martinez-Escala ME, Kantor RW, Cices A, et al. CD8⁺ mycosis fungoides: A low-grade lymphoproliferative disorder [J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 77: 489-496.
- [6] Kampa F, Mitteldorf C. A review of CD30 expression in cutaneous neoplasms [J]. J Cutan Pathol, 2021, 48: 495-510.
- [7] Danish HH, Liu S, Jhaveri J, et al. Validation of cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIP1) for mycosis fungoides and Sézary syndrome [J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57: 2813-2819.
- [8] Talpur R, Singh L, Daulat S, et al. Long-term outcomes of 1, 263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009 [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18: 5051-5060.
- [9] Sugaya M, Morimura S, Suga H, et al. CCR4 is expressed on infiltrating cells in lesional skin of early mycosis fungoides and atopic dermatitis [J]. J Dermatol, 2015, 42: 613-615.
- [10] Shono Y, Suga H, Kamijo H, et al. Expression of CCR3 and CCR4 Suggests a Poor Prognosis in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome [J]. Acta Derm Venereol, 2019,

- 99; 809-812.
- [11] Maj J, Jankowska-Konsur AM, Hałóń A, et al. Expression of CXCR4 and CXCL12 and their correlations to the cell proliferation and angiogenesis in mycosis fungoides [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2015, 32: 437-442.
- [12] Kakinuma T, Sugaya M, Nakamura K, et al. Thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) in mycosis fungoides; serum TARC levels reflect the disease activity of mycosis fungoides [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 48: 23-30.
- [13] Rubio Gonzalez B, Zain J, Rosen ST, et al. Tumor micro-environment in mycosis fungoides and Sézary syndrome [J]. *Curr Opin Oncol*, 2016, 28: 88-96.
- [14] Li X, Sun S, Li N, et al. High Expression of CCR7 Predicts Lymph Node Metastasis and Good Prognosis in Triple Negative Breast Cancer [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43: 531-539.
- [15] Hu SC, Lin CL, Hong CH, et al. CCR7 expression correlates with subcutaneous involvement in mycosis fungoides skin lesions and promotes migration of mycosis fungoides cells (MyLa) through mTOR activation [J]. *J Dermatol Sci*, 2014, 74: 31-38.
- [16] Hong CH, Lin SH, Lee CH. CCL21 Induces mTOR-dependent MALAT1 Expression, Leading to Cell Migration in Cutaneous T-Cell Lymphoma [J]. *In Vivo*, 2019, 33: 793-800.
- [17] Pileri A, Agostinelli C, Sessa M, et al. Langerhans, plasmacytoid dendritic and myeloid-derived suppressor cell levels in mycosis fungoides vary according to the stage of the disease [J]. *Virchows Arch*, 2017, 470: 575-582.
- [18] Fawzy MM, El-Latif MIA, Hegazy RA, et al. Expression of langerhans cells, dermal dendritic cells and plasmacytoid dendritic cells in early stage mycosis fungoides; Case control study [J]. *J Dermatol Sci*, 2016, 84: e24.
- [19] Vieyra-Garcia P, Crouch JD, O'Malley JT, et al. Benign T cells drive clinical skin inflammation in cutaneous T cell lymphoma [J]. *JCI Insight*, 2019, 4: e124233.
- [20] Ohmatsu H, Humme D, Gonzalez J, et al. IL-32 induces indoleamine 2, 3-dioxygenase⁺CD1c⁺ dendritic cells and indoleamine 2, 3-dioxygenase⁺CD163⁺ macrophages; Relevance to mycosis fungoides progression [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 6: e1181237.
- [21] Ohmatsu H, Humme D, Gulati N, et al. IL32 is progressively expressed in mycosis fungoides independent of helper T-cell 2 and helper T-cell 9 polarization [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2: 890-900.
- [22] Kado JA, Shango M, Mehregan C, et al. Mapping Toll-like receptor activity in different stages of cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Am J Dermatopathol*, 2012, 34: 691-698.
- [23] El Tawdy AM, Amin IM, Abdel Hay RM, et al. Toll-like receptor (TLR) 7 expression in mycosis fungoides and psoriasis: a case-control study [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2017, 42: 172-177.
- [24] Nguyen GH, Olson LC, Magro CM. Upregulation of inhibitory signaling receptor programmed death marker-1 (PD-1) in disease evolution from cutaneous lymphoid dyscrasias to mycosis fungoides and Sézary's syndrome [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2017, 28: 54-59.
- [25] Kantekure K, Yang Y, Raghunath P, et al. Expression Patterns of the Immunosuppressive Proteins PD-1/CD279 and PD-L1/CD274 at Different Stages of Cutaneous T-Cell Lymphoma/Mycosis Fungoides [J]. *Am J Dermatopathol*, 2012, 34: 126-128.
- [26] Zic JA. Extracorporeal Photopheresis in the Treatment of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome [J]. *Dermatol Clin*, 2015, 33: 765-776.
- [27] Janiga J, Kentley J, Nabhan C, et al. Current systemic therapeutic options for advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59: 562-577.
- [28] Stewart JR, Desai N, Rizvi S, et al. Alemtuzumab is an effective third-line treatment versus single-agent gemcitabine or pralatrexate for refractory Sézary syndrome: a systematic review [J]. *Eur J Dermatol*, 2018, 28: 764-774.
- [29] Kim YH, Tavallae M, Sundram U, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 3750-3758.
- [30] Duvic M, Tetzlaff MT, 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: 3759-3765.
- [31] 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: 555-566.
- [32] 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: 1883-1889.
- [33] Kasamon YL, Chen H, De Claro RA, et al. FDA Approval Summary: Mogamulizumab-kpkc for Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25:

7275-7280.

- [34] Duvic M, Sherman ML, Wood GS, et al. A phase II open-label study of recombinant human interleukin-12 in patients with stage IA, IB, or IIA mycosis fungoides [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 55: 807-813.
- [35] Duvic M, Geskin L, Prince HM. Duration of response in cutaneous T-cell lymphoma patients treated with denileukin diftitox: results from 3 phase III studies [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013, 13: 377-384.
- [36] Ohmachi K, Ando K, Ogura M, et al. E7777 in Japanese patients with relapsed/refractory peripheral and cutaneous T-cell lymphoma: A phase I study [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109: 794-802.
- [37] Kawai H, Ando K, Maruyama D, et al. Phase II study of E7777 in Japanese patients with relapsed/refractory peripheral and cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112: 2426-2435.
- [38] Ramelyte E, Dummer R, Guenova E. Investigative drugs for the treatment of cutaneous T-cell lymphomas (CTCL): an update [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28: 799-809.
- [39] Shalabi D, Bistline A, Alpdogan O, et al. Immune evasion and current immunotherapy strategies in mycosis fungoides (MF) and Sézary syndrome (SS) [J]. *Chin Clin Oncol*, 2019, 8: 11.
- [40] Lewis DJ, Byekova YA, Emge DA, et al. Complete resolution of mycosis fungoides tumors with imiquimod 5% cream: a case series [J]. *J Dermatolog Treat*, 2017, 28: 567-569.
- [41] Rook AH, Gelfand JM, Wysocka M, et al. Topical resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector functions in cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2015, 126: 1452-1461.
- [42] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 2698-2704.
- [43] Khodadoust MS, Rook AH, 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: 20-28.
- [44] Trager MH, Geskin LJ. Current status of histone deacetylase inhibitors in cutaneous T-cell lymphoma [J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2019, 154: 681-95.
- [45] Foss F, Advani R, Duvic M, et al. A Phase II trial of Belinostat (PXD101) in patients with relapsed or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2015, 168: 811-819.
- [46] Duvic M, Dummer R, Becker JC, et al. Panobinostat activity in both bexarotene-exposed and -naïve patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma: results of a phase II trial [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49: 386-394.
- [47] Child F, Ortiz-Romero PL, Alvarez R, et al. Phase II multicentre trial of oral quisinostat, a histone deacetylase inhibitor, in patients with previously treated stage IB-IVA mycosis fungoides/Sézary syndrome [J]. *Br J Dermatol*, 2016, 175: 80-88.
- [48] 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: e12944.
- [49] Oka S, Yokote T, Hara S, et al. Effective treatment of a case of refractory mycosis fungoides with imatinib [J]. *Br J Haematol*, 2006, 133: 353.
- [50] Geskin LJ, Viragova S, Stolz DB, et al. Interleukin-13 is overexpressed in cutaneous T-cell lymphoma cells and regulates their proliferation [J]. *Blood*, 2015, 125: 2798-2805.
- [51] Miyashiro D, Vivarelli AG, Gonçalves F, et al. Progression of mycosis fungoides after treatment with dupilumab: A case report [J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33: e13880.
- [52] Ayasse M, Nelson K, Glass F, et al. Mycosis Fungoides Unmasked by Dupilumab Treatment in a Patient With a History of Atopic Dermatitis [J]. *Dermatitis*, 2020. doi: 10.1097/DER.0000000000000679. [Epub ahead of print].

(收稿: 2020-11-24 录用: 2021-04-08 在线: 2021-06-28)

(本文编辑: 李玉乐)