

## 光化学疗法联合干扰素治疗蕈样肉芽肿 30 例

陈明华 陈连军 邱丙森

(复旦大学附属华山医院皮肤科, 上海 200040)

**摘要:** 对 30 例蕈样肉芽肿(MF)患者(大多数属早期病程)用光化学疗法(PUVA)及小剂量  $\alpha$ -干扰素进行联合治疗, PUVA 的平均治疗剂量为  $102.8\text{J}/\text{cm}^2$ ,  $\alpha$ -干扰素的平均治疗量为  $6 \times 10^6\text{U}/\text{周}$ 。治疗后总有效率为 93.3%, 其中完全缓解率为 36.7%, 无严重不良反应。结果证明 PUVA 联合干扰素治疗 MF 是安全有效的。

**关键词:** 光化学疗法; 干扰素; 蕈样肉芽肿

中图分类号: R739.5; R453; R454.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-4963(2002)12-0767-03

## Photochemotherapy combined with interferon in the treatment of mycosis fungoides: a report of 30 cases

CHEN Ming-hua, CHEN Lian-jun, QIU Bing-sen (Department of Dermatology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

**Abstract:** Mycosis fungoides (MF) is an epidermotropic form of non-Hodgkin's cutaneous T-cell lymphoma. We treated 30 patients with MF using PUVA combined with low dosage of IFN- $\alpha$ . The mean dosage of PUVA was  $102.8\text{ J}/\text{cm}^2$ . The average dose of recombinant IFN- $\alpha$  was  $6 \times 10^6\text{U}$  weekly. The overall response rate was 93.3%, with 36.7% of complete remission. No severe adverse effect was encountered. It is suggested that PUVA is an effective and comparatively safe therapy.

**Key words:** PUVA; interferon; mycosis fungoides

蕈样肉芽肿(mycosis fungoides, MF)是一种非霍奇金向表皮性 T 细胞淋巴瘤, 大多数表现为斑片或斑块, 且进展缓慢, 晚期可累及骨髓、淋巴结和内脏。由于早期 MF 患者病变仅限于皮肤, 因此对于这类患者常采用局部治疗, 如 UVB 或 PUVA、局部盐酸氮芥或卡氮芥(carmustine, BCNU)及全身电子束放射疗法。这些治疗方法对早期 MF 的疗效相似<sup>[1-3]</sup>。但对于较晚期的病变则疗效低。为提高疗效, 也有报道用光联合维甲酸或干扰素- $\alpha$ ( $\alpha$ -interferon, IFN- $\alpha$ )治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤(cutaneous T cell lymphoma, CTCL)<sup>[4]</sup>。国内少见用光化学疗法联合干扰素治疗 MF 的报道。笔者总结了近 2 年来在本科诊治的 30 例 MF 患者, 用 PUVA 联合 IFN- $\alpha$  治疗后的结果。

## 1 病例与方法

1.1 临床资料 30 例 MF 患者于 1999 年~2001 年在本科诊治, 其中男 22、女 8, 平均年龄 49 岁(17~83 岁), 平均病期 5.9 年(9 个月~35 年)。根据 TNM<sup>[5]</sup> 分类, 在患者最初来诊治时 MF 的临床分期, 分别为 IA 3 例、IB 16 例、IIA 5 例、IIB 4 例和 IIIA 2 例。所有患者均经临床及组织病理学检查, 其中大部分患者并作免疫学检查证实。活检标本取自于治疗前及部分经治疗后。常规检查包括血常规、外周血涂片、肝肾功能、电解质检测, 胸部 X 线片、心电图、腹部 B 型超声波及眼科检查等。入选标准为(1)白细胞总数  $>4 \times 10^9/\text{L}$ , (2)肝肾功能正常, (3)无活动性心、肺疾病, (4)无青光眼或白内障, (5)以往无其他恶性肿瘤, (6)无严重并发感

染和(7)无妊娠或哺乳。所有患者均未经治疗。

## 1.2 治疗方法

1.2.1 PUVA 疗法: 患者在照射 UVA 前 2h 先口服 8-甲氧基补骨脂素(8-methoxypsoralen, 8-MOP)0.6mg/kg, UVA 的最初剂量视患者皮肤颜色、皮损形态以及对光敏感性而定, 一般为  $2\text{J}/\text{cm}^2$ 。每次照射的剂量根据红斑情况逐渐增加  $0.5\text{ J}/\text{cm}^2$ 。最初每周照射 2~3 次, 待皮损消退后, 减少照射次数, 至皮损完全消退时, 改维持量。一般每周 1 次共 2~6 周, 每 2 周 1 次共 8 周, 每 3 周 1 次共 12 周, 至最后每月照射 1 次, 经 2~7 个月停止治疗。要求患者在口服 8-MOP 后 24h 内着衣或用防晒剂。对有光敏史的患者在照射前应先做最小红斑量(MED)测定, 以防止患者因对 UVA 敏感而在照射后皮损加剧。

1.2.2 干扰素治疗: 选择长春长生基因药业股份有限公司生产的  $\alpha$ -2a 型重组人干扰素干冻粉剂, 每瓶含  $1 \times 10^6\text{ U}$ (100 万 IU) 或  $3 \times 10^6\text{ U}$ (300 万 IU)。剂量为隔天 1 次或每周 2 次肌肉注射  $2 \times 10^6\text{ U}$ ,  $3 \times 10^6\text{ U}$ , 平均每周  $6 \times 10^6\text{ U}$ 。临床上出现有效反应时, 即用维持量, 皮损消退后逐渐减量至每周  $1 \times 10^6\text{ U}$ , 维持较长一段时间后停用。干扰素治疗的时间和用药总量视个体差异而有较大不同, 平均治疗时间为 2.3 年。

在治疗期间每周评估有效反应和患者的耐受性。疗效判断: 完全缓解为: 皮肤损害完全消退, 临床和组织学检查正常维持 4 周。部分缓解为: 皮损总面积消退  $\geq 50\%$ 。无效: 指皮肤损害无变化, 皮损总面积消退  $<50\%$ 。如果患者出现新的皮损或者淋巴结肿大或内脏病变, 则视为病情进展。

## 2 结果

30 例患者在治疗前后检查血常规、血电解质、肝肾功能、胸片、心电图以及 B 型超声波结果均正常。治疗前皮损活组织病理检查示: 表皮不同程度棘层肥厚,

真皮浅层单一核细胞浸润,浸润细胞中有不典型淋巴细胞,向表皮性及 Pautrier 微脓疡。免疫学检查示浸润细胞为 T 淋巴细胞来源。经治疗后的部分皮损活检标本大多数示浸润细胞减少,尤其是在治疗期较长的患者中向表皮性及微脓疡消失。

30 例患者中,皮损完全缓解 11 例 (IB 8 例,IIA 3 例),部分缓解 17 例(IA 3 例、IB 8 例、IIA 2 例、IIB 2 例、IIIA 2 例),总有效率 93.3%。无效 2 例(IIB 2 例)见表 1。

PUVA 的平均治疗剂量为 102.8 J/cm<sup>2</sup>,其中在获得完全缓解的病例中,PUVA 平均治疗量为 170J/cm<sup>2</sup>,平均治疗次数 33 次,获得部分缓解的患者中,PUVA 平均治疗量为 63 J/cm<sup>2</sup>,平均治疗次数 14 次。在 IB 获得完全缓解的 8 例中,平均治疗量为 191 J/cm<sup>2</sup>,8 例部分缓解平均治疗量为 76 J/cm<sup>2</sup>,IIA 3 例获得完全缓解患者平均治疗量为 150 J/cm<sup>2</sup>,部分缓解为 78.5 J/cm<sup>2</sup>,IIB 2 例部分缓解的平均治疗量为 44 J/cm<sup>2</sup>,而 2 例无效为 22 J/cm<sup>2</sup>,IIIA 2 例部分缓解患者平均治疗量为 63 J/cm<sup>2</sup>。3 例 IA 因 PUVA 时间较短,也仅获得部分缓解。1 例无效仅照射 5 次,总量为 15 J/cm<sup>2</sup>,因经济原因放弃照射。

IFN 的治疗量在个体之间有较大差异,有的获得完全缓解后仍继续应用维持量 1×10<sup>6</sup> U/周,有的则在刚出现临床反应后即停用。IFN 在治疗 1~6 周(中位数 2 周)出现最初临床反应,并在治疗 8~16 周(中位数 8 周)和 2~13 周(中位数 8 周)分别示完全缓解和部分缓解。1 例无效(IIB)患者用 IFN 后出现高热,2 天后热退,再用 IFN,又出现高热,回当地后没有设备照 PUVA,最后仍单用 IFN,疗效不明显。

副作用:PUVA 照射后,大部分皮肤出现红斑和暂时性色素沉着,未见其他不良反应。8 例首次 IFN(2×10<sup>6</sup>U~3×10<sup>6</sup>U)治疗后产生“流感样”症状,以后即自行消失。4 例有发热,除 1 例为 39℃ 外,体温一般不超过 38℃。1 例(IIA)伴发带状疱疹。

### 3 讨论

PUVA 疗法因 UVA 能穿透到真皮,损伤表皮下浸润的细胞而广泛应用于临床。自 1976 年 Gilcrest<sup>[7]</sup>等首次报道用 PUVA 治疗 MF 后,许多学者证实了 PUVA 对 MF 的疗效。PUVA 对早期皮肤损害有效,若维持治疗,具有长期缓解的可能。目前被推荐为治疗早期 CTCL 的一线疗法。其作用机理为 8-MOP 经波长为 330~340nmUVA 激活,被激活的 8-MOP 可插入 DNA

表 1 30 例 MF 患者联合治疗后疗效及用药情况

分期	例数	完全缓解(%)	部分缓解(%)	无效(%)	PUVA 治疗量(J/cm <sup>2</sup> )	完全缓解 PUVA 量(J/cm <sup>2</sup> )	IFN-α(×10 <sup>6</sup> U)
IA	3	0	3(10)	0	30(24~41)	0	22(12~27)
IB	16	8(50)	8(50)	0	139(31~344)	191	60(24~108)
IIA	5	3(60)	2(40)	0	122(35~170)	150	54(27~90)
IIB	4	0	2(50)	2(50)	33(15~56)	0	24(10~36)
IIIA	2	0	2(100)	0	63(16~110)	0	36(18~54)
合计	30	11(36.7)	17(56.7)	2(6.7)			

条带之间,与嘧啶碱基对形成单和双功能的加成物,干扰 DNA 合成及诱导 T 细胞凋亡,此外还有直接的细胞毒性作用、免疫调节作用或引起浸润皮肤 T 细胞的凋亡。

通常,除红皮病外,对于皮损广泛的患者 PUVA 需要的总量较大。虽然 UVB 也对斑片期 MF 有效,但其穿透性较 PUVA 浅,因此对斑片期 MF 疗效相对较差。而 UVA 的穿透作用深及表皮和真皮上部,故适用于斑片或浅表浸润的斑片期 MF 患者。但对于浸润较深的患者,则疗效差。笔者所治疗的患者中大多数为斑片或斑片期 MF,仅 2 例为结节,2 例表现为红皮病。我们采用 PUVA 和小剂量 IFN-α 后,完全缓解 36.7%,部分缓解 56.7%,总有效率 93.3%。本研究中 PUVA 的总量相对来说较低,有的是患者自身条件所限,或者是笔者考虑到 PUVA 可引起皮肤的光毒性反应并有潜在的致癌作用,如使黑素活性增加和数量增加。文献报道<sup>[8]</sup>紫外线可诱导肿瘤抑制基因 p53 的突变,虽然这种突变是否发生于 MF 患者尚不清楚,但已在一些 MF 皮损中发现 p53 基因的突变。故一旦皮损消退,我们即逐步减量。一般 PUVA 治疗时间以不超过 1 年为宜。

研究证明 IFN-α 治疗 CTCL 的有效率为 50%<sup>[9-10]</sup>,约 30%经单用 IFN 治疗的患者可产生中和抗体,如同时加用 PUVA 可抑制这种中和抗体的产生,从而提高缓解率,同时也可减少达到缓解所需的 PUVA 的次数与 UVA 总剂量。IFN 具有某些光敏作用,故与 PUVA 合用时,最初的 UVA 剂量应减少。IFN 的副作用与剂量有关,本研究用小剂量 IFN 与 PUVA 联合治疗 MF 既安全有效,又避免了因大剂量 IFN 引起的毒性反应,可作为早期和中期 MF 患者的治疗首选<sup>[11]</sup>。

### 参考文献:

- [1] Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hurria A, et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up [J]. J Am Acad Dermatol, 1995,33(2 Pt1):234-242.
- [2] Zackheim HS, Epstein EH Jr, 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 Pt1): 802-810.
- [3] Reddy S, Parker CM, Shidnia H, et al. Total skin electron beam

- radiation therapy for mycosis fungoides[J]. Am J Clin Oncol, 1992, 15(2):119-124.
- [4] Stadler R, Otte HG, Luger T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon- $2\alpha$  plus acitretin versus interferon- $2\alpha$  plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II[J]. Blood, 1998, 92(10): 3578-3581.
- [5] Bunn PA Jr, Lamberg SI. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphomas[J]. Cancer Treat Rep, 1979, 63(4):725-728.
- [6] Kim YH, Jensen RA, Watanable GL, et al. Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides: a long-term outcome analysis[J]. Arch Dermatol, 1996, 132(11): 1309-1313.
- [7] Gilchrist BA, Parrish JA, Tanenbaum L, et al. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides [J]. Cancer, 1976, 38 (2): 683-689.
- [8] McGregor JM, Crook T, Fraser-Andrews EA, et al. Spectrum of p53 gene mutations suggests a possible role for ultraviolet radiation in the pathogenesis of advanced cutaneous lymphomas[J]. J Invest Dermatol, 1999, 112(3): 317-321.
- [9] Bunn PA Jr, Hoffman SJ, Norris D, et al. Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and the Sezary syndrome) [J]. Ann Intern Med, 1994, 121(8):592-602.
- [10] Jumbou O, NGuyen JM, Tessier MH, et al. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome treated by interferon- $\alpha$ [J]. Br J Dermatol, 1999, 140(3):427-431.
- [11] Rupoli S, Barulli S, Guiducci B, et al. Low dose interferon- $\alpha$  combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. Cutaneous T-cell Lymphoma Multicenter Study Group [J]. Haematological, 1999, 84 (9):809-813.

## 脉冲染料激光治疗蜘蛛痣 206 例疗效观察

Clinical observation on the treatment of 206 cases of nevous araneus with pulsed dye laser

黄雯, 陈军庞, 邵玉兰

HUANG Wen, CHEN Jun-pang, SHAO Yu-lan

(复旦大学医学院附属华山医院皮肤科, 上海 200040)

**摘要:** 应用脉冲染料激光治疗 206 例蜘蛛痣患者, 结果 206 例患者中 201 例痊愈, 痊愈率为 97.6%, 其中 102 例患者经过 1 次激光治疗即痊愈, 79 例患者经过 2 次治疗痊愈, 20 例患者经过 3 次治疗痊愈。无 1 例有肥厚性或萎缩性瘢痕, 随访 1 年均无复发。

**关键词:** 激光, 脉冲染料; 蜘蛛痣

中图分类号: R454.2

文献标识码: B

文章编号: 1000-4963(2002)12-0769-02

蜘蛛痣是常见于颜面部的毛细血管扩张类疾病, 随着人们对美容的要求日益增加, 求诊的患者也日益增加, 我科激光室采用了脉冲染料激光治疗了 206 例的患者, 取得良好疗效, 现总结如下。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 共治疗 206 例蜘蛛痣患者, 年龄 3~50 岁, 病程 2 个月~3 年。其中成人患者男性 40 例, 女性 76 例, 儿童患者(小于 12 岁)90 例。共 503 处皮损, 其中 70% 位于颊部, 20% 位于鼻部, 6% 位于眼睑周围, 其余位于手背等肢端部位。有 19 例患者为多发性皮损, 有 4 例为融合性蜘蛛痣。大多病因不明, 少数患者有面部皮炎史, 或用化妆品、皮质类固醇药膏史, 有 2 例有肝硬化病史。

**1.2 治疗方法** SPTL-1b 脉冲染料激光系统 (candela 公司) 其技术参数为: 激光波长为 585nm, 脉宽 300~500 $\mu$ s, 能量密度为 3.0~10.0J/cm<sup>2</sup>, 以增量 0.25J/cm<sup>2</sup> 可调, 光斑直径有 2mm、5mm、7mm、10mm。He-Ne 绿色激光作为指示光, 精确地标识治疗区域, 采用触发脚踏开关供给治疗脉冲。首先, 对治疗区域进行常规消毒。光斑大小主要根据皮损大小, 通常选用直径为 7mm 的手术器, 皮损较小的蜘蛛痣也可采用直径为 5mm, 甚至 2mm 的手术器。选择能量密度主要根据皮损大小、部位、病程长

短以及患者年龄等, 通常采用 7.00~8.00J/cm<sup>2</sup>, 儿童剂量较低。高出皮面的较大丘疹则采用重复光斑治疗。指导患者治疗结束每天在治疗区域涂抹抗生素软膏, 不用面膜或化妆品, 不饮酒, 不服阿司匹林, 避免出汗、剧烈运动及暴晒, 2 周后可用 SPF15 的防晒品。若第 1 次效果不佳, 需进行第 2 次治疗, 间隔时间为 3 个月。

### 2 结果

**2.1 治疗反应:** 治疗结束通常即刻出现水肿和红斑, 创面呈灰褐色, 有灼热感, 尤其在眼周等部位, 但常在 24~48h 内自行缓解, 1~2 周后灰褐色痂膜自行脱落, 创面修复。

**2.2 疗效分析:** (1) 判效标准: 皮疹消退为痊愈, 否则为无效。(2) 痊愈率: 206 例患者中 201 例痊愈, 痊愈率为 97.6%。(3) 治疗次数: 痊愈患者中 102 例(50.7%) 经过 1 次激光治疗即痊愈, 79 例 (39.3%) 经过 2 次治疗才痊愈, 20 例(10.0%) 经过 3 次治疗才痊愈。

**2.3 副反应:** (1) 瘢痕: 206 例患者无 1 例有肥厚性或萎缩性瘢痕。(2) 色素沉着: 大多患者均有不同程度的色素沉着, 一般于治疗后 1 周出现, 1 个月后消退, 长则 3 个月后才消退。仅有 1% 的患者色素沉着 6 个月仍未消退。(3) 色素减退: 仅 10% 患者有色素减退, 均于 3