



· 个案报道 ·

胃印戒细胞癌伴发黑棘皮病1例报道及文献分析

董 舒¹, 张 皓², 刘 渊³, 沈晔华¹, 陈其文^{1, 4}

1. 复旦大学附属肿瘤医院中西医结合科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032 ;
2. 复旦大学附属肿瘤医院病理科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032 ;
3. 复旦大学附属肿瘤医院内镜中心, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032 ;
4. 复旦大学公共卫生学院健康教育教研室, 上海 200032

[关键词] 胃印戒细胞癌; 黑棘皮病; 治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.011

中图分类号: R735.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)06-0463-05

A case report and literature analysis of gastric signet ring cell carcinoma with acanthosis nigricans DONG Shu¹, ZHANG Hao², LIU Yuan³, SHEN Yehua¹, CHEN Qiwen^{1,4} (1. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Department of Endoscopy, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 4. Department of Health Education, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: CHEN Qiwen E-mail: cqwly@hotmail.com

[Key words] Gastric signet ring cell carcinoma; Acanthosis nigricans; Treatment

黑棘皮病 (acanthosis nigricans, AN) 最早由 Pollitzer 和 Jaurorky 在 1890 年报道并命名, 是以皮肤色素沉着、角化过度、天鹅绒样增生, 形成疣状赘生物为特征的皮肤角化性疾病, 好发于皮肤皱褶部位, 如腋窝、颈后、肘窝、腘窝、腹股沟及阴唇^[1]。恶性 AN 是指伴有恶性肿瘤的 AN, 笔者诊治 1 例伴有胃印戒细胞癌的恶性 AN, 报告如下。

1 临床资料

患者, 男性, 43 岁, 因“全身皮疹 3 月”收入复旦大学附属肿瘤医院。患者 2017 年 1 月起无明显诱因出现躯体及四肢皮损, 患处皮肤明显色素沉着、色黑、粗糙质硬, 伴疣状赘生物, 有瘙痒感, 主要以面部、乳头、颈项部、腋下为主。患者皮肤表现见图 1。患者于复旦大学附属肿

瘤医院行颈部皮疹活检, 病理学检查提示, 见散在组织细胞, 未见肿瘤细胞 (图 2)。肿瘤标志物糖类抗原 CA19-9 > 1 000 U/mL (参考值 0.00~27.00 U/mL)。2017 年 3 月 31 日血常规检测结果显示, 白细胞为 $14.3 \times 10^9/L$, 中性粒细胞为 $9.7 \times 10^9/L$, 血红蛋白为 161.0 g/L, 血小板为 $306.0 \times 10^9/L$, 不伴有发热。2017 年 3 月 22 日, 患者接受 PET/CT 检查, 结果显示, 两肺弥漫多发小结节, 全身多发肿大淋巴结, FDG 代谢异常增高, 考虑为淋巴瘤或感染性病变 (图 3)。胆囊窝肝面局限性 FDG 代谢增高。肝左叶囊肿, L1 椎体良性改变。胃镜提示胃窦小弯癌可能大 (图 4A)。胃窦活检病理学检查结果显示为低分化腺癌, 部分为印戒细胞癌 (图 4B、C)。肠镜检查未见明显异常。2017 年 4 月 10 日对患者行腹腔淋巴结穿刺活检, 病理学检查结果显示为恶性

肿瘤细胞, 倾向癌(图5)。其他检查: 乙型肝炎病毒表面抗原(+), 乙型肝炎病毒表面抗体(-), 乙型肝炎病毒e抗原(+), 乙型肝炎病毒e抗体(-), 乙型肝炎病毒核心抗体(+), 丙型肝炎病毒抗体(-), 人类免疫缺陷病毒抗体(-), 梅毒抗体(-), 尿常规(-), 粪常规/粪隐血(-)。肿瘤标志物: 鳞状细胞癌相关抗原2.20 ng/mL(参考值0.00~1.50 ng/mL), CA12-5 38.61 U/mL(参考值0.00~35.00 U/mL), 神经元特异性烯醇化酶93.21 ng/mL(参考值0.00~16.30 ng/mL), CA19-9>1 000 U/mL(参考值0.00~27.00 U/mL), CA72-4>300 U/mL(参考值0.00~6.90 U/mL), CA50>500 U/mL(参考值0.00~25.00 U/mL), CA242>200 U/mL(参考值0.00~20.00 U/mL), CYFRA21-1>500 ng/mL(参考值0.00~3.30 ng/mL), 甲胎蛋白(-), 癌胚抗原(-)。肝肾功能检查结果显示, 血清总胆红素为9.5 $\mu\text{mol/L}$, 碱

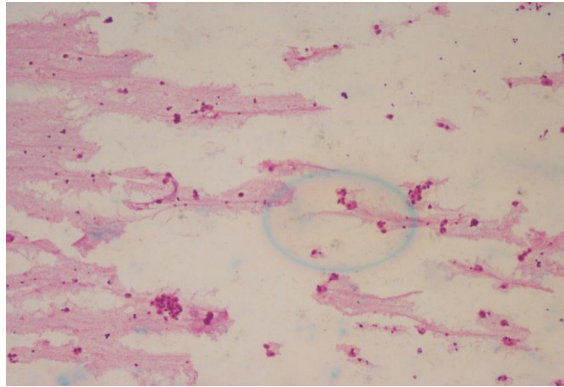
性磷酸酶为120.0 U/L, 谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, GPT)为58.8 U/L, 谷草转氨酶(glutamic oxaloacetic transaminase, GOT)为64.1 U/L, 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)为1 036 U/L, 血清白蛋白为37.7 g/L, 血清球蛋白为37.0 g/L, 血清尿素为3.8 mmol/L, 血清肌酐为62.0 $\mu\text{mol/L}$, 血糖为5.0 mmol/L, 体质量指数(body mass index, BMI)为20.57。患者入院后接受奥沙利铂联合口服替吉奥方案(奥沙利铂为135 mg/m^2 , 替吉奥胶囊40 mg每天2次, 第1~14天, 3周方案, SOX)化疗2个疗程后, CA19-9下降为819.9 U/mL, 同时, 皮损较治疗前明显改善, 疣状赘生物明显消退, 图6为患者接受两个疗程化疗后面部皮肤与治疗前面部皮肤对比。其后患者在后续3个疗程的SOX方案化疗后, 疾病出现迅速进展, 患者及家属放弃治疗, 于2017年12月中旬死亡。



图1 患者皮肤表现

Fig. 1 Patient's skin appearance

A: The patient's premorbid skin appearance; B: The skin appearance of the face and neck; C: The skin appearance of the nape and back; D: The skin appearance of the outer; E: The skin appearance of the nipple area; F: The skin appearance of the back of hand; G, H: The skin appearance of the foot and ankle



(H-E, ×10)

图2 病理学检查结果显示散在组织细胞, 未见肿瘤细胞

Fig. 2 Pathology diagnosis showed scattered tissue cells, no tumor cells

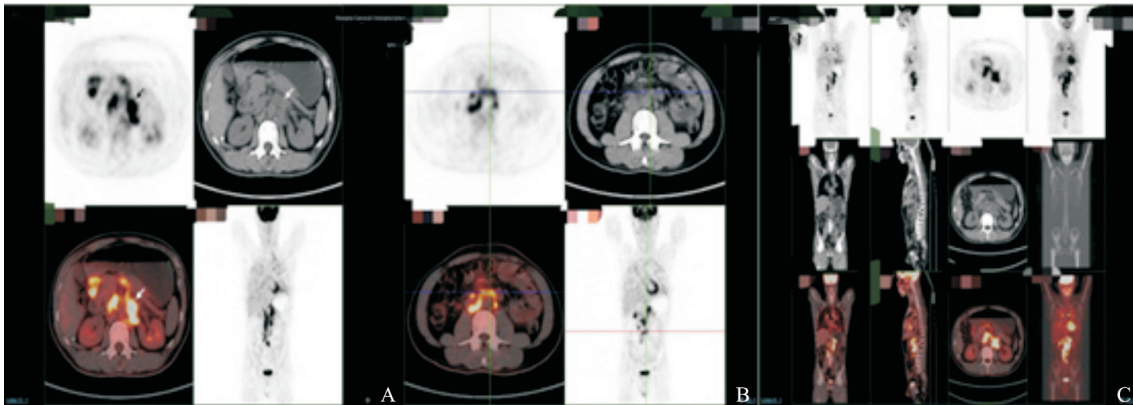


图3 患者PET/CT检查

Fig. 3 Patient's PET/CT scan

A, B: Patients with enlarged retroperitoneal lymph nodes, increased metabolism of FDG; C: The two lungs of the patient were filled with small nodules, the whole body was swollen with lymph nodes, and the metabolism of FDG was abnormal

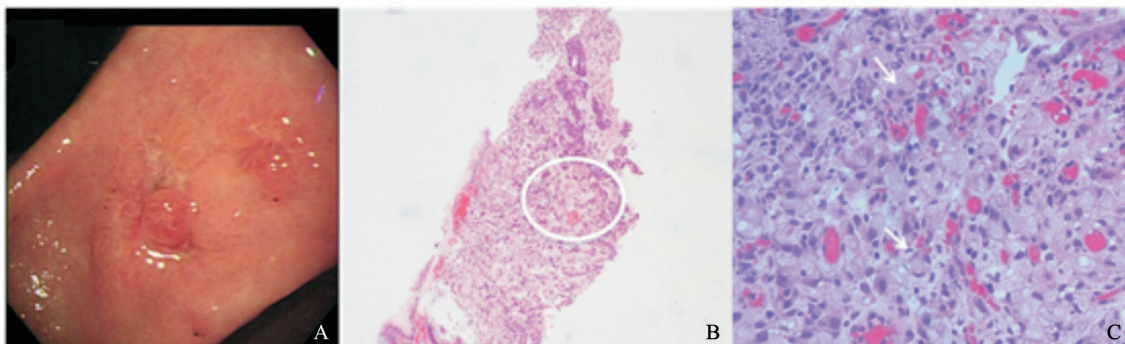
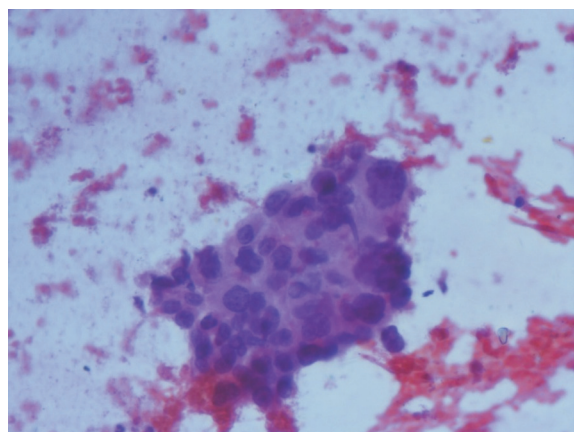


图4 患者胃镜及活组织检查

Fig. 4 Patient's examination by gastroscopy and biopsy

A: Gastroscopy suggested that it might be sinus cancer; B: Examination of tissue under 10 times microscope showed a small amount of fibrous stroma shuttles between a mass of poorly differentiated adenocarcinoma cells (circle) (H-E, ×10); C: Examination of tissue under 40 times microscope showed the mucous in the cytoplasm of cancer cells pushing the nucleus aside to form a "signet-ring" cell (arrows) (H-E, ×40)



(H-E, ×40)

图 5 显微镜下见成团排列的高度异型癌细胞

Fig. 5 Microscope examination showed a highly heterogeneous mass of cancer cells

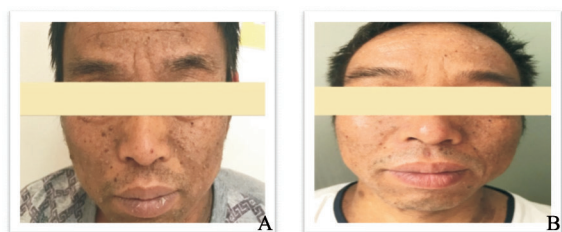


图 6 患者接受2个疗程SOX方案化疗后面部皮肤与治疗前面部皮肤对比

Fig. 6 Patient's facial skin before and after 2 cycles of SOX chemotherapy

A: The appearance of the skin before chemotherapy; B: After 2 cycles of SOX chemotherapy, the skin damage was significantly improved and the verrucous proliferating substance disappeared obviously

2 讨 论

多种肿瘤可以合并皮肤症状, 如非霍奇金淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病可伴有副肿瘤性天疱疮^[2], 白血病患者可伴有急性发热性中性粒细胞性皮肤病^[3], 胰高血糖素瘤可伴有坏死松解游走性红斑^[4]等。而AN其皮损较为特别, 主要表现为皮肤呈天鹅绒样增厚、色素沉着, 形成疣状赘生物为特征的皮肤角化性疾病。可发生在身体的任何部位, 好发于皮肤皱褶部位, 特别是腋下、颈背、颈侧、腹股沟、肘前等部位。在黏膜, 乳头瘤样增生较色素沉着常见, 口腔、咽、喉、食管、肛门和生殖器黏膜乳头瘤样增生均有报道^[5-7]。

AN的病因未明, 可分为非恶性与恶性两大类。非恶性AN可发生在任何年龄, 可在出生时、青春期、成年早期发

病, 多与胰岛素抵抗、代谢综合征 (metabolic syndrome, MS)、2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus)、肥胖密切相关^[8]。恶性AN主要发生于中、老年, 伴有恶性肿瘤^[9]。皮损发展迅速且严重, 色素沉着明显且不限于增厚皮损, 黏膜及皮肤黏膜交界处亦有典型皮损, 是其背后恶性肿瘤的报警症状。恶性AN多与消化道恶性肿瘤有关, 其病因尚不甚清楚, 有人认为与恶性肿瘤产生的嗜表皮因子、表皮生长因子、血小板衍生生长因子等促生长因子有关^[10]; 另外, 肿瘤释放的激素, 如促黑素细胞激素等, 能够刺激黑素细胞、角质细胞和成纤维细胞的生长^[11]。恶性AN皮肤症状的轻重常与肿瘤的发生、发展密切相关, 目前尚无针对皮肤症状的特效治疗药物, 治疗上以针对恶性肿瘤的手术、放化疗、靶向药物等治疗手段等为主。若上述方法治疗肿瘤有效, 则可明显改善皮肤症状^[12]。观察恶性AN的皮损变化也是观察恶性肿瘤的动态、手术或化疗效果以及是否复发的重要辅助证据, 亦进一步证实恶性肿瘤与AN的因果关系及AN的发病机制。本例患者血糖正常, BMI正常, 无肥胖史, 且年龄为中年, 不存在非恶性AN的基础疾病证据; 同时, 患者SOX方案治疗2个疗程后, 其相关的肿瘤指标下降, 自觉皮肤瘙痒症状好转, 皮损亦随之改善, 根据患者穿刺标本的病理学检查结果、实验室检查结果及临床表现可确认胃印戒细胞癌伴发AN的诊断, 排除非恶性AN。

AN与恶性肿瘤同时存在并不意味着可诊断为恶性AN, 后者必须是由恶性肿瘤引起或加重了原有的皮损。AN本身的发病机制也支持了这种相关性的存在, 所有AN中约有20%为恶性^[13], 其与内脏癌变同时发生者占61%, 发生于恶性肿瘤之前者占17%、之后者占22%^[14], AN伴发的恶性肿瘤以腺癌居多, 常见于胃肠道、肺及乳腺, 此外, 还有食管癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌等^[15]。因单一检查手段的敏感性有局限, 临床经常需联合多种检查手段以诊断恶性肿瘤。本例患者PET/CT未提示胃部有异常FDG代谢增高, 因PET/CT本身在敏感性方面存在不足, 某些恶性肿瘤, 如胃印戒细胞癌、高分化肝细胞肝癌^[16], 可不摄取¹⁸F-FDG, 而表现为PET/CT检查的阴性结果。

目前肿瘤发病有年轻化的趋势, 不可因流行病学提示非恶性AN的发病年龄偏小, 便忽略年轻患者恶性AN存在的可能。笔者建议对于皮肤症状考虑AN的患者, 无论年龄性别均应排除恶性肿瘤, 经过完备的排除诊断后, 方可谨慎地诊断为非恶性的AN, 以免延误恶性肿瘤的治疗。对于

皮肤表现考虑为AN的患者，我们建议至少要进行以下检查来排除恶性肿瘤：① 血常规，粪隐血。因一部分消化道肿瘤存在慢性失血，可导致贫血，故不符合患者年龄、性别的过低的血红蛋白浓度，尤其合并粪隐血的小细胞低色素为特征的缺铁性贫血患者中，应警惕消化道肿瘤的存在。② 全套肿瘤标志物。如伴有肿瘤标志物升高，尤其是多个肿瘤标志物升高，应高度警惕恶性肿瘤。③ 影像学检查。尤其是腹部（增强CT）检查，平扫CT因诊断敏感性及特异性较低，故不优先考虑。④ 消化内镜。CT、MRI等影像学手段，对于胃肠等消化道肿瘤敏感性有限，需结合直观的内窥镜检查以排除肿瘤的存在。

【参 考 文 献】

- [1] KUTLUBAY Z, ENGIN B, BAIRAMOV O, et al. Acanthosis nigricans: a fold (intertriginous) dermatosis [J]. Clin Dermatol, 2015, 33(4): 466-470.
- [2] YAMATE T, SHONO T, SHIMADA H, et al. Blistering disease associated with diffuse large B-cell lymphoma but without autoantibodies [J]. J Dermatol, 2016, 43(3): 341-343.
- [3] KOREKAWA A, NAKAJIMA K, NAKANO H, et al. Subcutaneous histiocytoid Sweet's syndrome followed by acute myelocytic leukemia [J]. J Dermatol, 2016, 43(11): 1370-1371.
- [4] JOHN A M, SCHWARTZ R A. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016, 30(12): 2016-2022.
- [5] COSSIEZ CACARD M A, COULOMBE J, BERNARD P, et al. Familial hypochondroplasia and acanthosis nigricans with *FGFR3 K650T* mutation [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016, 30(5): 897-898.
- [6] MENG X, XIE F, WANG W, et al. Florid cutaneous manifestations with acanthosis nigricans in a lung cancer patient [J]. Acta Oncol, 2015, 54(8): 1225-1226.
- [7] DE ÁVILA M A, BORGES L P, PAEZ M S, et al. Acanthosis nigricans: metabolic interrelations inherent to the polycystic ovary syndrome [J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2014, 36(9): 410-415.
- [8] NG H Y. Acanthosis nigricans in obese adolescents: prevalence, impact, and management challenges [J]. Adolesc Health Med Ther, 2016, 8: 1-10.
- [9] OH C W, YOON J, KIM C Y. Malignant acanthosis nigricans associated with ovarian cancer [J]. Case Rep Dermatol, 2010, 2(2): 103-109.
- [10] BLOMBERG M, JEPPESEN E M, SKOVBY F, et al. *FGFR3* mutations and the skin: report of a patient with a *FGFR3* gene mutation, acanthosis nigricans, hypochondroplasia and hyperinsulinemia and review of the literature [J]. Dermatology, 2010, 220(4): 297-305.
- [11] KRAUSE W. Skin diseases in consequence of endocrine alterations [J]. Aging Male, 2006, 9(2): 81-95.
- [12] PHISKE M M. An approach to acanthosis nigricans [J]. Indian Dermatol Online J, 2014, 5(3): 239-249.
- [13] KRAWCZYK M, MYKAŁA-CIEŚLA J, KOŁODZIEJ-JASKUŁA A. Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. Case reports and review of literature [J]. Pol Arch Med Wewn, 2009, 119(3): 180-183.
- [14] MEKHAILTM, MARKMAN M. Acanthosis nigricans with endometrial carcinoma: case report and review of the literature [J]. Gynecol Oncol, 2002, 84(2): 332-334.
- [15] PURI N. A study of pathogenesis of acanthosis nigricans and its clinical implications [J]. Indian J Dermatol, 2011, 56(6): 678-683.
- [16] YANG K, ZHANG X M, YANG L, et al. Advanced imaging techniques in the therapeutic response of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(20): 4835-4847.

(收稿日期: 2019-01-05 修回日期: 2019-04-30)