

警惕“黑变”

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科 复旦大学上海医学院肿瘤学系 黄明主

◆ 一、脸色变黑形象差，元凶竟然是肿瘤？

记得 2023 年 8 月，我去医联体医院查房，当时一个面颊黧黑、五十出头的中年男性，满脸愁容，引起了我的注意。仔细询问病情后得知，患者不知道自己为什么最近脸色变得越来越黑，感觉自己形象受到很大影响。而雪上加霜的是，刚刚又确诊原发性肝癌伴有肝内转移，心情很是沉重。身心的双重打击导致这个患者精神越发抑郁、不愿交流。询问患者的主治医师：“患者肤色改变的可能原因是什么”，答曰：“我们也觉得奇怪，该不会又得了个什么皮肤病吧？”说实话，当时我对这个回答还有点惊讶，专业肿瘤科医师对副肿瘤综合征也缺乏足够的认识。

这是一个典型的原发性肝癌引起的黑棘皮病患者，如果患者在皮肤改变初期就引起高度重视，早几个月及时就医及完善相关检查，说不定会有根治性治疗的机会，肿瘤的治疗贵在“早”字。在某些情况下，皮肤改变可能会早于肿瘤引起的临床症状，先于肿瘤而被患者发现和重视，促使患者尽早就医。

◆ 二、什么是黑棘皮病

在皮肤皱褶部位或者面部等部位突然出现了黑色素沉着，这些黑色素有可能是黑棘皮病（AN）。黑棘皮病是一种常见的皮肤病变，特征性表现为皮肤色素沉着、角化增厚、灰棕色柔软的绒毛状或者疣状赘生物，多发生于皮肤摩擦部位，如颈部、腋下、乳房、会阴部、肛门周围等。

对于黑棘皮病的发病机制尚不完全明确。目前

认为，可能的机制包括三种类型的酪氨酸激酶受体：胰岛素样生长因子受体 1(IGF1R)、成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 和表皮生长因子受体 (EGFR)。把它们比作细胞生长的“开关”，异常激活就像是开关失灵了，导致细胞生长不受控制，促进皮肤角质细胞过度增生，可能在黑棘皮病的发病中发挥重要作用。

哪些人群易患黑棘皮病呢？黑棘皮病主要发生于胰岛素抵抗的糖尿病患者；部分也可能由于长期服用特定药物，如主要用于治疗炎症、过敏及自身免疫性疾病的糖皮质激素，及主要用于治疗糙皮病的烟酸等造成；还有部分黑棘皮病患者具有家族遗传倾向，常在儿童或青少年时期发病，但病情相对较轻，进展缓慢。

黑棘皮病如何治疗呢？黑棘皮病是良性的、无症状的皮肤病损，由药物、肥胖等因素导致的良性的黑棘皮病，通过及时的病因治疗是可以治愈的。另外，也可通过局部使用外用药物及激光治疗，减轻皮肤角化和色素沉着，进而改善皮肤的质地和颜色。但是少数情况下，黑棘皮病也可发生于恶性肿瘤患者。

◆ 三、黑棘皮病与肿瘤

黑棘皮病不仅是皮肤问题，更可能是肿瘤通过细胞因子网络“遥控”皮肤改变的“生物传感器”。其机制可类比为：肿瘤通过释放“信使分子”（转化生长因子 TGF- α 等），远程操控皮肤细胞的“工厂”（表皮生长因子受体 EGFR 信号通路），最终在皮肤表面留下“生产异常”的痕迹。因此，临床中对顽固性黑棘皮病患者，需系统排查内脏肿瘤，实现早诊早治。

肿瘤相关性黑棘皮病，胃腺癌最为常见，约占所有肿瘤相关黑棘皮病的55%，其他包括肝细胞癌和肺腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、肾癌、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌等也有报道。不同肿瘤均可表现为皮肤灰黑色改变，而且恶性黑棘皮病（MAN）的出现，往往提示肿瘤进展较快、预后差，须尽早治疗。

对于伴发于恶性肿瘤患者的黑棘皮病，主要依靠肿瘤病因治疗。黑棘皮病能否彻底治好与抗肿瘤治疗的疗效密切相关。

肿瘤在早期的时候，往往是没有特别明确的症状，而到了晚期就可能会有相应的临床表现。除皮肤色素沉着以外，患者可能会有消瘦、乏力、贫血、发热等全身症状。消化道肿瘤患者，可能会合并食欲减退、吞咽不适、腹胀、腹痛、返酸、呕吐等消化道不适症状。其他部位肿瘤也可能引起相关的临床症状，临床医师需综合判断，完善相关检查后明确诊断。

◆ 四、皮肤短期内发生色素沉着应该怎么办？

一旦发现皮肤短期内发生色素沉着，应及时就诊，完善相关检查，排除恶性肿瘤可能。如果不幸明确恶性肿瘤诊断，应及时治疗。那么，做哪些检查来帮助患者判断，是否患有恶性肿瘤呢？

1. 实验室检查：通过抽血来筛查是否患有肿瘤，相对来说比较方便。肿瘤标志物升高的原因较多，动态进行性升高意义较大，特别是短期内有皮肤色素沉着的患者，应格外关注和密切随访。需要强调的是，肿瘤标志物不是诊断肿瘤是否存在或者严重程度的指标，只是临床诊断及疗效判断的参考指标，缺乏特异性，需要临床医师结合其他指标进行综合判断。

2. 影像学检查：短期内皮肤色素沉着的患者，需完善CT和MRI检查。PET/CT不仅可显示肿瘤的形态结构，还能提供肿瘤的代谢活性等。近年采用的FAPI PET/CT更容易检出腹膜肿瘤的微小病灶，适合腹膜转移肿瘤的诊断。对常规影像学检查阴性的患者，必要时可考虑PET/CT等检查。

3. 内镜检查及穿刺活检：针对短期内发生皮肤色素沉着的患者，通过胃镜、肠镜、气管镜等可以发现其相应部位的肿瘤，还可直接在内镜下进行病理活检及治疗。有时，在内镜活检困难的情况下，可考虑对转移灶进行穿刺活检（如肺、肝、淋巴结等转移灶）。病理学诊断是目前医学界公认的诊断癌症的金标准。在病理诊断困难的情况下，需要结合患者的临床特征、影像学及实验室检查等综合判断。近年来，分子病理越来越受到重视，对指导治疗、判断预后等，有重要价值，目前临床上已在多种肿瘤中常规开展此项技术。

患者因突然“色变”，最终不幸确诊恶性肿瘤，要及时治疗。近年来，分子靶向治疗、免疫治疗在肿瘤治疗中扮演越来越重要的角色，甚至有时能达到“治愈”效果。与以往的手术、化疗、放疗和靶向治疗不同的是，免疫治疗针对的靶标不是肿瘤细胞和组织，而是人体自身的免疫系统，促使免疫系统去识别和杀伤。目前，免疫检查点抑制剂在胃癌、原发性肝癌、肺癌、乳腺癌等多种肿瘤中应用广泛，可进一步提高患者的疗效。文章开头说的那个伴发黑棘皮病的原发性肝癌患者，正是给予抗血管生成的靶向药物联合免疫治疗PD-1单抗，取得很好的疗效，靶免联合方案极大提高转移性肝癌的生存期。

◆ 五、黑棘皮病的自我检测与立即就诊的注意事项有哪些呢？

1. 面部及皮肤褶皱部位，如颈部、腋窝、腹股沟等，短期内（1个月左右皮损快速扩散）出现灰黑色色素沉着，质地柔软，表面有细小乳头状突起。

2. 伴有体重下降，特别是短期迅速下降（如1个月左右下降5%以上），有乏力、返酸及食欲减退、腹胀腹泻等。

3. 中老年新发皮损。需警惕恶性黑棘皮病可能，需及时到医院皮肤科等科室就诊，完善相关检查。

（本文编辑：赵广智）