

晚期结直肠癌罕见广泛皮肤转移1例

石 涛, 宁 彪, 刘艺欣, 魏永长

武汉大学中南医院胃肠肿瘤放化疗科 (武汉 430071)



【摘要】 本文回顾性分析了 1 例晚期结肠癌伴广泛皮肤转移患者的诊疗过程, 结合皮肤转移相关文献, 对其发病率、临床特征、预后进行总结, 并探讨了 ^{68}Ga -FAPI PET/CT 在胃肠道肿瘤中的应用优势。结直肠癌皮肤转移较为罕见, 但进展迅速且预后差, 临床表现多样。因此, 临床医师在发现皮肤病变时应警惕皮肤转移的发生, 及时的诊断及干预对改善患者预后至关重要。

【关键词】 结直肠癌; 皮肤转移; 转移性肿瘤

Rare extensive cutaneous metastasis in advanced colorectal cancer:
a case report

Tao SHI, Biao NING, Yi-Xin LIU, Yong-Chang WEI

Department of Gastrointestinal Tumors Radiation and Medical Oncology, Zhongnan Hospital of
Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Yong-Chang WEI, Email: weiyongchang@whu.edu.cn

【Abstract】 The diagnosis and treatment process of a patient with advanced colon cancer and extensive cutaneous metastasis was retrospectively analyzed in this paper. The incidence, clinical characteristics, and prognosis of this case were summarized, and the advantages of utilizing ^{68}Ga -FAPI PET/CT for gastrointestinal tumors were discussed. Cutaneous metastasis in colorectal cancer is rare, characterized by rapid progression, poor prognosis, and diverse clinical manifestations. Therefore, clinicians should remain vigilant in identify skin lesions that may indicate the presence of skin metastasis. Timely diagnosis and intervention are critical to improve patient outcomes.

【Keywords】 Colorectal carcinoma; Cutaneous metastasis; Metastatic tumor

结直肠癌是临床最常见的消化系统恶性肿瘤, 约占全世界每年确诊癌症和癌症相关死亡人数的 10%, 在女性中是第二常见的癌症, 在男性中是第三常见的癌症^[1]。结直肠癌的转移大多发生于邻近淋巴结或远处器官, 皮肤转移十分罕见^[2]。结直肠癌相关的皮肤转移通常出现在疾病晚期, 可作为预后不良的标志。此外, 皮肤转移的区域分布与原发肿瘤的位置有关^[3]。本文报道了 1 例

被诊断为直-乙交界腺癌的病例, 其在姑息治疗一年余即出现会阴部红肿, 病情迅速发展并蔓延至盆腔及双侧大腿。由于其发生率极低, 且缺乏标准治疗方案, 本文回顾了该病例的诊断和治疗过程, 为临床诊治提供参考。

1 病例报告

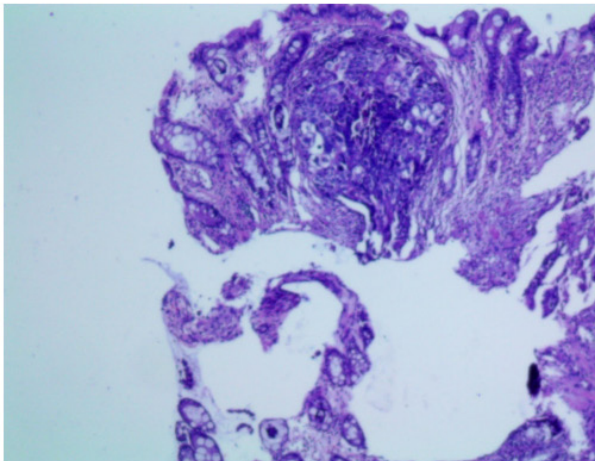
2022 年 4 月, 一名 63 岁的老年女性因“便

血 1 月余，阴道流血 13 天”入院。行 PET/CT 发现乙状结肠-直肠管壁增厚，左侧锁骨上/下区、双侧膈肌脚后、腹盆腔、左侧臀肌间隙多发肿大淋巴结，腹盆腔腹膜多发增厚，左肾下极高密度结节，显像剂摄取明显增高。考虑结直肠肿瘤伴多发转移可能，为明确诊断，通过结肠镜和宫腔镜进行了活检，病理学证实为来源于乙状结肠的低分化腺癌，伴脉管内瘤栓（图 1）。免疫组化结果：SATB2（+），PAX8（-），CDX2（+），P53（-），WT-1（-），CK7（-），CK20（+）。微卫星不稳定性（microsatellite instability, MSI）状态为微卫星稳定型（microsatellite stability, MSS），UGT1A1 基因为（TA）6/（TA）7 杂合型，KRAS、NRAS、BRAF、PIK3CA 等位点未检测出突变。临床分期为 cT4bN2M1。患者有 10 余年的糖尿病病史，由于服药不规律，血糖控制不佳。

由于患者为晚期，无根治性治疗指征，因此明确诊断后患者接受了盆腔姑息性放射治疗（20Gy/5f），以及 4 周期 XELOX 方案化疗联合贝伐珠单抗靶向治疗。2023 年 3 月患者发现左侧腹股沟包块，磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）提示双侧腹股沟淋巴结转移。因此患者接受了左侧腹股沟转移灶放射治疗（15Gy/5f），以及第 5~6 周期 XELOX 方案化疗联合贝伐珠单抗靶向治疗，复查显示腹股沟淋巴结明显缩小。期间患者因个人原因未严格按照治疗方案行周期性全身治疗。

2023 年 7 月患者因会阴部肿胀伴疼痛入院，体格检查发现会阴部明显红肿，质地较硬，非凹陷性水肿，未触及明显肿物。血液学检查发现 PCT/CRP 明显升高，当地医院初步考虑皮肤感染所致，但给予患者抗感染和硫酸镁湿敷治疗后无好转，且疼痛逐渐加重。2023 年 8 月再次就诊，体格检查发现患者耻骨联合前方、双侧大阴唇区域皮肤明显红肿（暗红色），质地硬，压痛阳性；双侧大腿明显肿胀质硬，非凹陷性，双侧腹股沟区、大腿前侧和内侧皮肤呈暗红色花斑样改变，可触及散在皮下硬结。双侧髋关节活动受限，双侧大腿无法伸直（图 2-A）。腹盆腔 MRI 会阴部和大腿前，腰 2 椎体以下层面的身体两侧和背部明显水肿。⁶⁸Ga-FAPI PET-CT 发现左肾和直肠乙状结肠交界处显像剂明显浓聚。肝门、主动脉旁区域、双侧髂动脉和腹股沟区等部位多个淋巴结有显著的显像剂摄取（SUV_{max} 4.9-10.9）。盆壁、双侧腹股沟、会阴和大腿上段皮肤增厚，并伴有弥漫性显像剂浓聚（SUV_{max} 4.8-15.6），见图 3。经多学科会诊（multidisciplinary team, MDT）讨论后排除放疗所致淋巴回流障碍，诊断为皮肤炎性转移癌。由于患者病情进展，且 UGT1A1 基因型为（TA）6/（TA）7 杂合型，更改治疗方案为贝伐珠单抗靶向治疗联合 CAPIRI 方案减量化疗，在完成 1 周期联合治疗后患者患处疼痛及肿胀较前明显好转，颜色加深（图 2-B、图 2-C）。

A



B

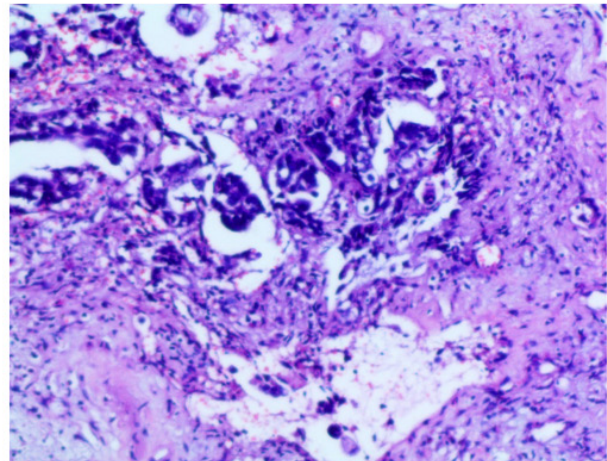


图1 病理检查

Figure 1. Pathological examination

注：A.乙状结肠：腺癌伴脉管内瘤栓；B.宫颈+阴道壁：低分化腺癌并伴脉管内见大量瘤栓。

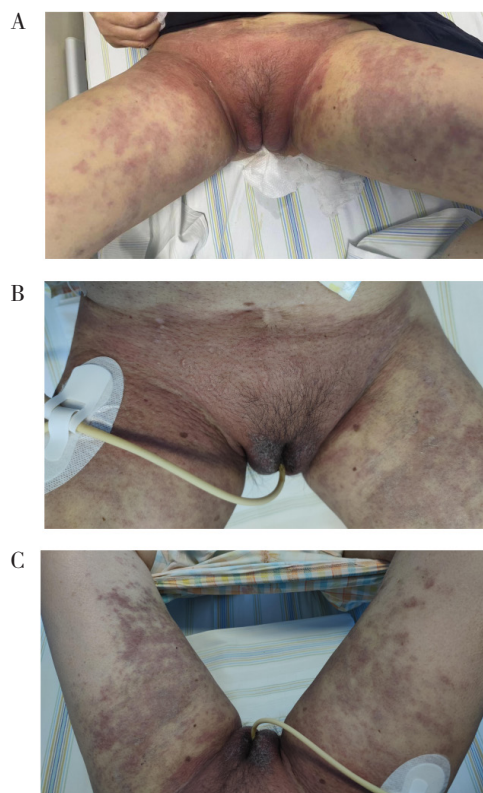


图2 治疗前后盆腔及双侧大腿皮肤的临床表现
Figure 2. Clinical manifestations of pelvic and bilateral thigh skin before and after treatment

注：A. 2023年8月，行化疗联合靶向治疗前的盆腔及双侧大腿上部皮肤广泛转移表现；B、C. 2023年9月，联合治疗后的盆腔及双侧大腿上部皮肤表现。

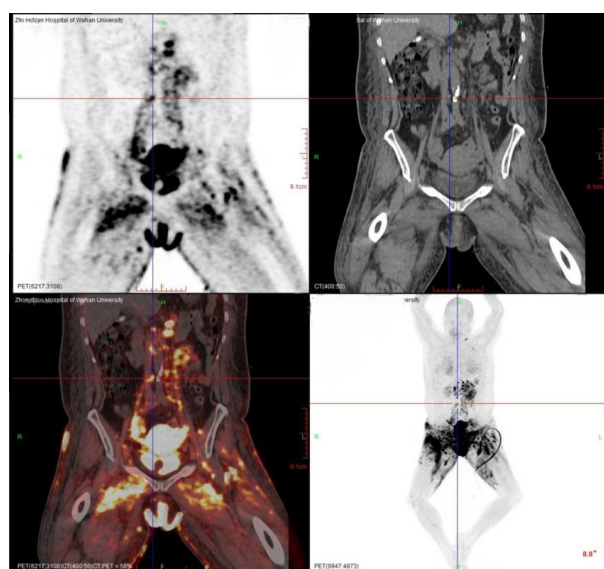


图3 镓68标记的成纤维细胞活化蛋白抑制剂
PET/CT最大强度投影图
Figure 3. The maximum intensity projection
image of ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT

注：左肾、直肠乙状结肠交界处、腹盆腔淋巴结、盆壁、会阴以及大腿上段皮肤显像剂摄取明显增加。

2 讨论

内部恶性肿瘤的皮肤转移十分少见，有研究表明其发病率约为1%~4.3%^[4-6]。其中一项针对东亚人的研究显示，内部恶性肿瘤发生皮肤转移的总转移率为1.02%（124/12 146）。1 973例结直肠癌患者中，共有16例发生皮肤转移。结直肠癌（0.81%）的皮肤转移发生率明显低于乳腺癌（2.42%）、肺癌（1.78%）及口腔黏膜癌（1.75%）^[6]。皮肤转移通常发生在晚期肿瘤患者中，因此常预示不良预后。一项研究在排除了血液系统恶性肿瘤或皮肤肿瘤（如黑色素瘤）的转移，以及直接侵犯皮肤和先前手术疤痕范围内的局部复发后，发现50例患者中43例为IV期，并且从诊断皮肤转移到死亡之间的中位生存时间为5个月^[7]。结直肠癌的皮肤转移最常见于腹部以及盆腔^[3, 8]。皮肤转移可表现为多种形态，最常见的是快速生长的单个或多个坚硬肉色、圆形或椭圆形的结节^[9]，局限性硬化样改变^[10-11]，但也可出现类似于丹毒的表现^[12-13]。如本文报道病例一样，表现为红斑、局部皮温升高、触痛，并且与周围正常的皮肤之间有清楚的界限。目前对于结直肠癌皮肤转移的机制研究十分有限，一项研究报道了1例与本文所述病例临床表现类似的直肠癌皮肤转移，其可能同时通过血管及淋巴管转移、肿瘤直接浸润、手术期间植入三大机制最终导致会阴区的广泛转移^[14]。然而另一项研究发现内脏肿瘤皮肤转移的淋巴血管浸润率（28.6%）远低于黑色素瘤、乳腺癌以及血液系统肿瘤，表明血管淋巴转移无法代表内脏肿瘤皮肤转移的主要发病机制^[15]。炎性转移性癌发生的机制可能是由于肿瘤细胞的逆行扩散引起毛细血管和淋巴堵塞，进而导致皮肤红斑和水肿^[16]。此外，在此病例中合并感染可能也是炎性转移性癌的原因之一。目前针对皮肤转移性癌的治疗缺乏标准方案，大多来源于个案报告。手术仅适用于孤立结节转移，广泛皮肤转移的治疗以全身治疗为主，但最佳的治疗方案还有待进一步研究。

肿瘤相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblasts, CAFs）存在于大多数上皮癌中，如结直肠癌、肝癌、胰腺癌及其他消化系统肿瘤^[17]。成纤维细胞活化蛋白（fibroblast activation protein, FAP）是一种II型跨膜丝氨酸蛋白酶，在CAF

中高表达,同时在正常组织中的表达非常低^[18]。因此,靶向FAP的成纤维细胞活化蛋白抑制剂(fibroblast activation protein inhibitor, FAPI)可作为消化系统肿瘤中理想的放射性核素标记的示踪剂,⁶⁸Ga-FAPI PET/CT在检测各类消化系统肿瘤的区域淋巴结转移和远隔器官转移方面优于¹⁸F-FDG PET/CT^[19]。Pang等的研究也证实了⁶⁸Ga-FAPI PET/CT在胃肠道肿瘤诊断评估中的显著优势^[20]。因此,本研究对比分析了上述病例¹⁸F-FDG和⁶⁸Ga-FAPI PET/CT的图像,发现原发灶和转移性病变对⁶⁸Ga-FAPI的摄取明显高于¹⁸F-FDG(图4-A、图4-B),同时正常的右肾对

⁶⁸Ga-FAPI的生理性摄取低于¹⁸F-FDG(图4-C、图4-D)。因此⁶⁸Ga-FAPI PET/CT获得了更高的肿瘤与背景对比度,这进一步显示了⁶⁸Ga-FAPI PET/CT应用于胃肠道肿瘤诊断中的优势。

本研究所报道的患者对治疗反应有效,但未按规律行全身治疗,诊断一年后即出现广泛皮肤转移,且进展十分迅速,在不足2个月的时间内从会阴迅速进展至盆壁及双侧大腿皮肤,导致生活质量急剧下降。因此,对于晚期结直肠癌患者,诊断后进行规律性复查及全身治疗至关重要。当患者出现皮肤病变时,临床医师需要警惕皮肤转移的风险。

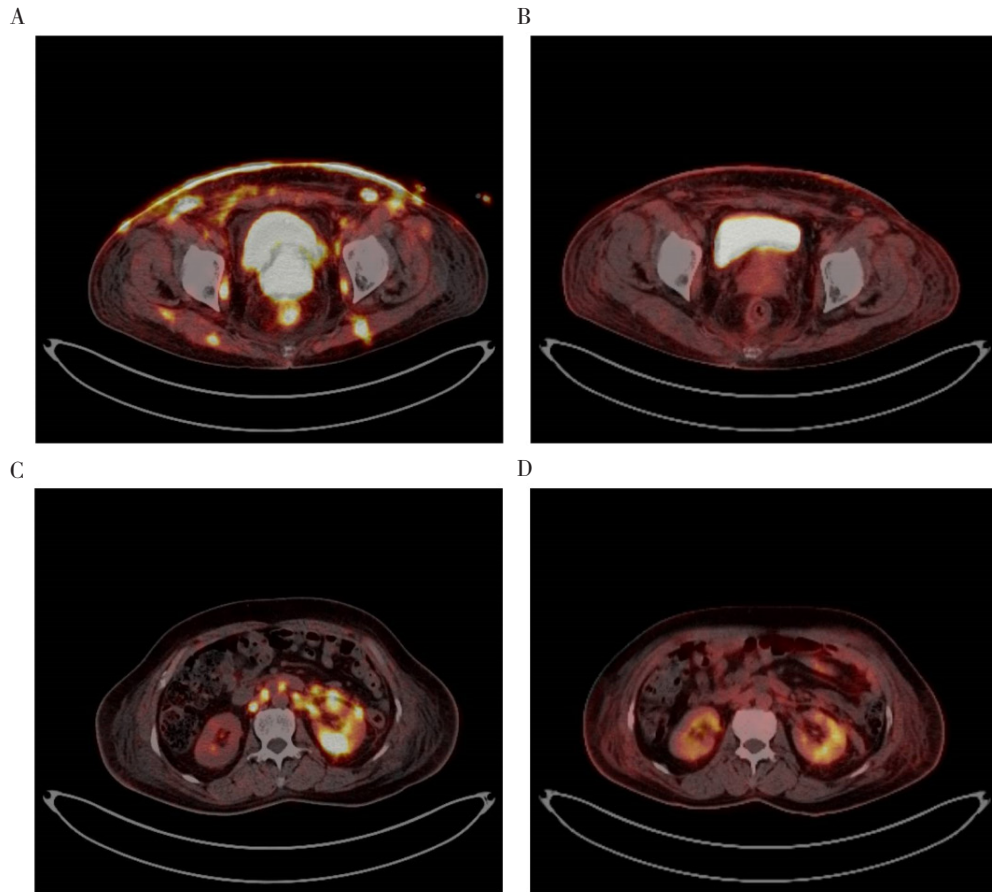


图4 镓68标记的成纤维细胞活化蛋白抑制剂PET/CT与氟18标记的氟脱氧葡萄糖PET/CT的图像比较

Figure 4. The comparison of ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT images

注: A、C. 盆腔和肾脏的⁶⁸Ga-FAPI PET/CT图像; B、D. 盆腔和肾脏的¹⁸F-FDG PET/CT图像。

参考文献

- 1 Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0.
- 2 Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal[J]. J Cutan Pathol, 2004, 31(6): 419-430. DOI: 10.1111/j.0303-6987.2004.00207.x.
- 3 Alcaraz I, Cerroni L, Rütten A, et al. Cutaneous metastases from internal malignancies: a clinicopathologic and immunohistochemical review[J]. Am J Dermatopathol, 2012, 34(4): 347-393. DOI: 10.1097/DAD.0b013e31823069cf.

- 4 Gül U, Kiliç A, Gönül M, et al. Spectrum of cutaneous metastases in 1287 cases of internal malignancies: a study from Turkey[J]. *Acta Derm Venereol*, 2007, 87(2): 160–162. DOI: [10.2340/00015555-0199](https://doi.org/10.2340/00015555-0199).
- 5 Chopra R, Chhabra S, Samra SG, et al. Cutaneous metastases of internal malignancies: a clinicopathologic study[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2010, 76(2): 125–131. DOI: [10.4103/0378-6323.60548](https://doi.org/10.4103/0378-6323.60548).
- 6 Hu SC, Chen GS, Wu CS, et al. Rates of cutaneous metastases from different internal malignancies: experience from a Taiwanese medical center[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60(3): 379–387. DOI: [10.1016/j.jaad.2008.10.007](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.10.007).
- 7 Sariya D, Ruth K, Adams-McDonnell R, et al. Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases: experience from a cancer center[J]. *Arch Dermatol*, 2007, 143(5): 613–620. DOI: [10.1001/archderm.143.5.613](https://doi.org/10.1001/archderm.143.5.613).
- 8 Hussein MR. Skin metastasis: a pathologist's perspective[J]. *J Cutan Pathol*, 2010, 37(9): e1–e20. DOI: [10.1111/j.1600-0560.2009.01469.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2009.01469.x).
- 9 Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1993, 29(2 Pt 1): 228–236. DOI: [10.1016/0190-9622\(93\)70173-q](https://doi.org/10.1016/0190-9622(93)70173-q).
- 10 Brownstein MH, Helwig EB. Spread of tumors to the skin[J]. *Arch Dermatol*, 1973, 107(1): 80–86. DOI: [10.1001/archderm.1973.01620160052015](https://doi.org/10.1001/archderm.1973.01620160052015).
- 11 Mehregan AH. Metastatic carcinoma to the skin[J]. *Dermatologica*, 1961, 123: 311–325. DOI: [10.1159/000255148](https://doi.org/10.1159/000255148).
- 12 Navarro V, Ramón D, Caldach L, et al. Cutaneous metastasis of gastric adenocarcinoma: an unusual clinical presentation[J]. *Eur J Dermatol*, 2002, 12(1): 85–87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11809606/>.
- 13 Wong NS, Chang BM, Toh HC, et al. Inflammatory metastatic carcinoma of the colon: a case report and review of the literature[J]. *Tumori*, 2004, 90(2): 253–255. DOI: [10.1177/030089160409000218](https://doi.org/10.1177/030089160409000218).
- 14 Dehal A, Patel S, Kim S, et al. Cutaneous metastasis of rectal cancer: a case report and literature review[J]. *Perm J*, 2016, 20(1): 74–78. DOI: [10.7812/TPP/15-078](https://doi.org/10.7812/TPP/15-078).
- 15 Kovács KA, Hegedus B, Kenessey I, et al. Tumor type-specific and skin region-selective metastasis of human cancers: another example of the "seed and soil" hypothesis[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32(3–4): 493–499. DOI: [10.1007/s10555-013-9418-8](https://doi.org/10.1007/s10555-013-9418-8).
- 16 Kauffman CL, Sina B. Metastatic inflammatory carcinoma of the rectum: tumor spread by three routes[J]. *Am J Dermatopathol*, 1997, 19(5): 528–532. DOI: [10.1097/00000372-199710000-00107](https://doi.org/10.1097/00000372-199710000-00107).
- 17 Liu F, Qi L, Liu B, et al. Fibroblast activation protein overexpression and clinical implications in solid tumors: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0116683. DOI: [10.1371/journal.pone.0116683](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116683).
- 18 Hamson EJ, Keane FM, Tholen S, et al. Understanding fibroblast activation protein (FAP): substrates, activities, expression and targeting for cancer therapy[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2014, 8(5–6): 454–463. DOI: [10.1002/prca.201300095](https://doi.org/10.1002/prca.201300095).
- 19 Peng D, He J, Liu H, et al. FAPI PET/CT research progress in digestive system tumours[J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(2): 164–169. DOI: [10.1016/j.dld.2021.07.011](https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.07.011).
- 20 Pang Y, Zhao L, Luo Z, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-FAPI and ¹⁸F-FDG uptake in gastric, duodenal, and colorectal cancers[J]. *Radiology*, 2021, 298(2): 393–402. DOI: [10.1148/radiol.2020203275](https://doi.org/10.1148/radiol.2020203275).

收稿日期: 2023 年 10 月 15 日 修回日期: 2023 年 12 月 21 日
本文编辑: 王雅馨 黄 笛

引用本文: 石涛, 宁彪, 刘艺欣, 等. 晚期结直肠癌罕见广泛皮肤转移1例[J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(12): 939–943. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202310084](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202310084)

Shi T, Ning B, Liu YX, et al. Rare extensive cutaneous metastasis in advanced colorectal cancer: a case report[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2023, 36(12): 939–943. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202310084](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202310084)