

Malign Marjolin's ulceration i arvæv og kroniske sår

Sigine Muus Steffensen & Jens Ahm Sørensen

STATUSARTIKEL

Plastikkirurgisk Afdeling,
Odense Universitets-
hospital

Ugeskr Læger
2014;176:VO4140219

Det antages, at 40.000-50.000 patienter i Danmark årligt behandles for problemsår [1]. Med problemsår forstås terapiresistente sår, der udgør en særlig risiko og væsentligt reducerer livskvaliteten for patienten. Alle sårtyper kan potentielt udvikle sig til problemsår: aterosklerotiske og venøse bensår, traumatiske sår, decubiti og operationsar m.fl. Omkring 10% har uafklaret ætiologi. En tredjedel af problemsårene har været til stede i 1-5 år, mens 7% har persisteret i mere end fem år. Patienterne er overvejende over 70 år, og behandlingen varetages ofte af flere instanser på tværs af hospitalsafdelinger og sektorer [2].

Marjolin's ulceration (MU) er en malign tumor, som kan opstå i kroniske sår eller arvæv efter langvarig inflammatorisk eller traumatisk skade på huden. Tilstanden er sjælden, men aggressiv, hvorfor tidlig diagnosticering og behandling kan være af stor betydning for morbiditet og mortalitet.

DEFINITION

MU er klassisk betegnelsen for et sjældent, men aggressivt, ulcererende spinocellulært karcinom, der opstår i ældre brandsårsarvæv. Definitionen diskuteres stadig i litteraturen, men betegnelsen er alment anset for at dække en bredere vifte af maligne kutane neoplasier, der kan opstå i flere typer af kroniske sår og arvæv [3-8].

Den græske filosof *Celcus* beskrev første gang den maligne transformation i brandsårsarvæv i det første århundrede e.Kr. I 1828 udgav den franske kirurg *Jean-Nicolas Marjolin* et essay i *Dictionnaire de Médecine af Bèchet*, hvor han beskrev *ulcère cancroïdes* – cancerlignende ulcerationer. Han konkluderede, at alle ulcerationer kunne blive cancerlignende

under indflydelse af gentagne ætsninger eller anden irritativ påvirkning. Andre af tidens læger beskrev i samme periode cancerlignende forandringer i arvæv, men det er *Marjolin's* navn, der gennem flere litterære henvisninger er blevet synonymt med fænomenet [9].

Historisk set er kangricancer et interessant eksempel på MU. I området Kashmir mellem Indien, Pakistan og Kina har det i mange år været lokal skik at bære en kangri (beholder enten i form af en tinæske eller en krukke) med varme kul tæt på kroppen for at holde varmen. Dette medførte gentagne overfladiske termale skader i huden, hvilket resulterede i en årelang tilstand med kronisk irritation og sårddannelse, der med tiden udviklede sig til cancer. Tilstanden blev første gang beskrevet i 1800-tallet, men der rapporteres stadig om nye tilfælde [10, 11].

FOREKOMST

Der opstår malign transformation i 0,77-2% af brandsår [9], og 0,1-2,5% af alle tilfælde af hudkræft opstår i kroniske sår eller arvæv [3-7, 11-13]. Der skelnes mellem akut og kronisk MU. I akutte tilfælde sker den maligne transformation inden for et år efter den primære skade med en gennemsnitlig latenstid på fire måneder. Langt de fleste tilfælde har imidlertid en latenstid på mere end 30 år, og gennemsnitsalderen på diagnosetidspunktet er over 50 år [3, 5-9, 11-14]. Fænomenet kan forekomme overalt på kroppen, men ses hyppigst på underekstremiteterne [4-9, 13, 15-17].

Det primære medium for MU er ældre, konservativt ophelede brandsårsar. Der er også beskrevet malign transformation i kroniske venøse bensår, decubiti, osteomyelitis, lupus vulgaris og fistelgange. Desuden i forbrænding som følge af flammer, skoldning og ætsning samt vaccinationsarvæv, hudtransplantater og donorsteder fra delhudtransplantater. Den hyppigste histologiske diagnose er spinocellulært karcinom (68-95%), men der er også beskrevet basocellulært karcinom, adenokarcinom, liposarkom, histiocytom, osteogent sarkom og malignt melanom [4, 6, 12-14, 18].

SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

Tidlige stadier af MU kan debutere med bullae eller en brændende eller kløende fornemmelse. Efterføl-

Et kronisk sår på abdomen begyndte efter 15 år at vokse hurtigt med tiltagende sivning og ildelugt. Stansebiopsier viste lavt differentieret basoskvamøst karcinom. Der var indvækst i underliggende costae og peritoneum. De indre organer var ikke afficerede.



gende opstår der sår dannelse evt. med intermitterende opheling. Ildelugtende sekretion vil ofte være tiltagende [3, 6, 18], og ulcerationerne er ofte kontamineret med *Staphylococcus aureus*, *Proteus* eller *Pseudomonas* [3, 13, 15]. Tumorerne vokser ofte invasivt og kan blive monstrøst store – rapporteret op til 40 cm i diameter [6, 7, 12, 17].

MU metastaserer lymfogent og hæmatogent [14]. Hos 10-60% er der lymfadenopati på diagnostidspunktet [15, 19]. Inden for det første år har 27-36% metastaser til regionale lymfeknuder, og 32-40% har fjernmetastaser [6-8, 14-16, 20]. Der er beskrevet størst frekvens af metastasering fra elementer på underekstremiteterne [5, 7, 13, 16, 20], og fjernmetastaser er beskrevet til lever, lunger, hjerne, nyrer og knogler [16, 21].

PATOGENESE

Der har i tidens løb været fremført flere teorier om patogenesen for MU, men generelt har der været konsensus om vigtigheden af den kroniske irritation for udvikling af denne cancertype [6, 9, 13, 15, 18, 19, 21].

Resultaterne af nyere biologisk kræftforskning understøtter disse teorier, idet man har påvist, hvordan forskellige aktører i det immunologiske respons har indflydelse på tumorvækst. Prostaglandin E₂, der medierer tumorcelleproliferation, invasion, angiogenese og immunsuppression, menes at spille en vigtig rolle i den maligne transformation [22-25].

DIAGNOSTICERING

Diagnosen stilles histopatologisk, og karcinomerne graderes efter WHO's histologiske skala. Grad 1: højt differentieret, grad 2: moderat differentieret og grad 3: lavt differentieret [8, 14, 19]. CT med kontrast anvendes til at differentiere tumorudbredelse fra inflammation, hvilket er gavnligt forud for en kirurgisk intervention [3, 26, 27]. PET/CT kan bruges til detektering af fjernmetastaser, men ikke til påvisning af mikrometastaser [23, 28]. Det er beskrevet, at PET/CT kan give falsk positive fund af metastasesuspekter lymfeknuder, formentlig på grund af den inflamma-



FAKTABOKS

Marjolins ulceration kan opstå i de fleste typer kroniske sår eller arvær.

Incidensen er 0,1-2,5%.

Gennemsnitsalder på diagnostidspunktet er > 50 år.

Der er ofte langvarig latenstid på mere end 30 år efter det primære traume/sår.

Tumordiameter > 5 cm og moderat til lav differantierungsgrad er associeret med øget mortalitet..

toriske reaktion, som ofte er udtalt ved store tumorer [26]. I 2004 fandt *Eastman et al* lymfeknudemetastaser hos fire ud af seks patienter, som fik foretaget *sentinel node*-biopsi uden at have klinisk forstørrede lymfeknuder præoperativt [29].

Tidlig diagnosticering øger chancen for at behandle små tumorer, der potentielt er højere differentierede end større tumorer samt mere superficielle og uden lymfeknudemetastaser. Klinikere bør være opmærksomme på dette og bør ved mindste mistanke bioptere mistænkelige sår [14]. Da disse læsioner kan blive monstrøst store, er der risiko for, at en enkelt biopsi ikke er repræsentativ for hele læsionen [27]. Der bør derfor tages flere biopsier fra alle repræsentative dele af såret. Hvis diagnosen afkræftes histologisk, bør bioptering gentages med jævne mellemrum, hvis læsionen ikke viser tegn på opheling trods relevant sårbehandling [30].

PROGNOSE

I litteraturen varierede femårsoverlevelsen fra 31% til 60% [7, 12]. Grad 2-3 spredte sig hurtigere end grad 1, recidiverede oftere og var forbundet med nedsat overlevelse (**Tabel 1**) [8, 14, 19]. Tumorstørrelsen var ligefrem proportional med risikoen for metastaser og omvendt proportional med overlevelsen (**Tabel 2**) [6, 7, 12, 13, 18, 19].

BEHANDLING

Der foreligger ingen internationale guidelines for behandling af MU, men oftest anbefales det, at man exciderer tumor med en bred sikkerhedsmargin på 2-4 cm. Ved ossøs eller muskulær tumorinfiltration på ekstremiteter anbefales amputation [3, 4, 6, 7, 9, 13, 15, 17].

Lymfeknudeeksaiere anbefales ved klinisk og/eller billeddiagnostisk mistanke om metastasering og profylaktisk ved tumorer > 10 cm i diameter og/eller grad 2-3 [5-7, 12, 17].

Primær strålebehandling anvendes ved inopera-



TABEL 1

Femårsoverlevelse relateret til histologisk gradering [19].

Histologisk gradering	Patienter, n (%)	5-årsoverlevelse, n (%)
1: højt differentieret	14 (35)	10 (71,4)
2: moderat differentieret	22 (55)	10 (45)
3: lavt differentieret	4 (10)	0 (0)



TABEL 2

Femårsoverlevelse og incidens af metastaser inden for det første postoperative år [19].

n (%)	Patienter, n (%)	5-årsoverlevelse, n (%)	Levermetastaser, n (%)	Lungemetastaser, n (%)	Regionale metastaser, n (%)
0-5	9 (22,5)	7 (77,8)	–	1 (11,1)	2 (22,2)
6-10	14 (35,0)	7 (50,0)	1 (7,2)	6 (42,1)	3 (21,3)
11-15	13 (32,5)	5 (38,5)	1 (7,7)	6 (46,2)	6 (46,2)
≥ 16	4 (10)	1 (25,0)	–	2 (50,0)	2 (50,0)

ble tumorer, eller hvis patienten afslår kirurgi [7, 9, 12, 19].

KONKLUSION

MU er forbundet med betydeligt højere risiko for metastasering end spinocellulære og basocellulære karcinomer, der er opstået i hud uden forudgående traume. Afkræftes diagnosen histologisk, bør bioptering gentages med jævne mellemrum, hvis læsionen fortsat ikke viser tegn på opheleling. Histologisk verificeret MU bør excideres i 2-4 cm's afstand. Patienter med inoperable tumorer eller fjernmetastaser bør henvises til primær strålebehandling.

Diagnosticering kan suppleres med metabolisme-detekterende billediagnostik som f.eks. PET-CT, og ved radiologisk eller klinisk mistanke om regionale metastaser foretages der regional lymfeknudeeksaminering.

Man kan overveje at foretage *sentinel node*-biopsi frem for eksairese, hvis tumoren er mindre end 5 cm i diameter, histologisk højt differentieret, eller hvis PET-CT ikke giver mistanke om spredning.

SUMMARY

Signe Muus Steffensen & Jens Ahm Sørensen:
Marjolin's ulcer in scarred tissue and non-healing ulcers
Ugeskr Læger 2014;176:V04140219

The term "Marjolin's ulcer" describes the formation of a malignant tumour in chronically inflamed skin such as non-healing ulcers or previously traumatized, burned or scarred tissue. Usually the patient sustains tissue damage with scarring or chronic ulcer for several decades prior to diagnosis. Marjolin's ulcers are generally recognized as very aggressive tumours with high mortality. A chronic ulcer or scar suddenly changing in characteristics should lead physicians to perform a diagnostic survey.

KORRESPONDANCE: Signe Muus Steffensen, Esromgade 10 st. tv., 2200 København N. E-mail: signe.muus.steffensen@rsyd.dk eller signemuus@hotmail.com

ANTAGET: 30. juli 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20. oktober 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Vi ønsker at takke Overlæge *Jesper Poul Næsted Jensen*, Plastikkirurgisk sektion, Sydvestjysk Sygehus Esbjerg-Grindsted, for ide og samarbejde i forbindelse med projektet.

LITTERATUR

- Caspersen F, Gottrup F, Mathiesen D et al. Sårteam – organisering af et behandlingstilbud til patienter med problemsår. København: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2006.
- Vestergaard S, Hollander L, Black E et al. Sårbehandling i hjemmeplejen. Sygeplejersken 1998;7:30-6.
- Yu N, Long X, Lujan-Hernandez JR et al. Marjolin's ulcer: a preventable malignancy arising from scars. World J Surg Oncol 2013;11:313.
- Bozkurt M, Kapi E, Kuvaş SV et al. Current concepts in the management of Marjolin's ulcers: outcomes from a standardized treatment protocol in 16 cases. J Burn Care Res 2010;31:776-80.
- Barr LH, Menard JW. Marjolin's ulcer. Cancer 1983;52:173-5.
- Chalya PL, Mabula JB, Rambau P et al. Marjolin's ulcers at a university teaching hospital in Northwestern Tanzania: a retrospective review of 56 cases. World J Surg Oncol 2012;10:38.
- Novick M, Gard DA, Hardy SB et al. Burn scar carcinoma: a review and analysis of 46 cases. J Trauma 1977;17:809-17.
- Lifeso RM, Bull CA. Squamous cell carcinoma of the extremities. Cancer 1985;55:2862-7.
- Fleming MD, Hunt JL, Purdue GF et al. Marjolin's ulcer: a review and reevaluation of a difficult problem. J Burn Care Rehabil 1990;11:460-9.
- Wani I. Kangri cancer. Surgery 2010;147:586-8.
- Treves N, Pack GT. The development of cancer in burn scars. Surg Gynecol Obstet 1930;51:749-82.
- Aydoğdu E, Yıldırım S, Aköz T. Is surgery an effective and adequate treatment in advanced Marjolin's ulcer? Burns 2005;31:421-31.
- Engler HS, Fernandez A, Bliven FE et al. Cancer arising in scars of old burns and in chronic osteomyelitis, ulcers and drainage sites. Surgery 1964;55:654-64.
- Esther RJ, Lamps L, Schwartz HS. Marjolin ulcers: secondary carcinomas in chronic wounds. J South Orthop Assoc 1999;8:181-7.
- Asuquo M, Ugare G, Ebughe G et al. Marjolin's ulcer: the importance of surgical management of chronic cutaneous ulcers. Int J Dermatol 2007;46(suppl 2):29-32.
- Gül U, Kiliç A. Squamous cell carcinoma developing on burn scar. Ann Plast Surg 2006;56:406-8.
- Copcu E, Aktas A, Şişman N et al. Thirty-one cases of Marjolin's ulcer. Clin Exp Dermatol 2003;28:138-41.
- Nthumba PM. Marjolin's ulcers: theories, prognostic factors and their peculiarities in spina bifida patients. World J Surg Oncol 2010;8:108.
- Ozek C, Cankayali R, Bilkay U et al. Marjolin's ulcers arising in burn scars. J Burn Care Rehabil 2001;22:384-9.
- Bestwick J 3rd, Pendergrast WJ Jr, Vasconez LO. Marjolin's ulcer: an immunologically privileged tumor? Plast Reconstr Surg 1976;57:66-9.
- Pavlovic S, Wiley E, Guzman G et al. Marjolin ulcer: an overlooked entity. Int Wound J 2011;8:419-24.
- Rundhaug JE, Simper MS, Surh I et al. The role of the EP receptors for prostaglandin E2 in skin and skin cancer. Cancer Metastasis Rev 2011;30:465-80.
- Wagner T, Chevreau C, Meyer N et al. Routine FDG PET-CT in patients with a high-risk localized melanoma has a high predictive positive value for nodal disease and high negative predictive value for the presence of distant metastases. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:1431-5.
- Mione M, Zon LI. Cancer and inflammation: an aspirin a day keeps the cancer at bay. Curr Biol 2012;22:R522-R525.
- Feng Y, Renshaw S, Martin P. Live imaging of tumor initiation in zebrafish larvae reveals a trophic role for leukocyte-derived PGE2. Curr Biol 2012;22:1253-9.
- Steffensen SM, Thomassen A, Næsted Jensen JP et al. Latissimus dorsi free flap reconstruction of major abdominal defect in treatment of giant Marjolin's ulcer: a short report focused on preoperative imaging. Acta Radiol Short Rep 2014;3:2047981613516614.
- Ko Y, Han YM, Hwang HS et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of clinically suspected Marjolin ulcer. Am J Roentgenol 2012;199:1375-9.
- Mirk P, Treglia G, Salsano M et al. Comparison between F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and sentinel lymph node biopsy for regional lymph nodal staging in patients with melanoma: a review of the literature. Radiol Res Pract 2011;2011:912504.
- Eastman AL, Erdman WA, Lindberg GM et al. Sentinel lymph node biopsy identifies occult nodal metastases in patients with Marjolin's ulcer. J Burn Care Rehab 2004;25:241-5.
- Menendez M, Warriner RA. Marjolin's ulcer: report of two cases. Wounds 2006;18:65-70.