doi:10.11659/jjssx.09E020114

·综 述·

Marjolin 溃疡临床研究进展

夏 琛 (武汉市第三医院病理科,湖北 武汉 430060)

[摘 要] Marjolin 溃疡是由烧伤、慢性血管缺血性损伤、压疮等引起的慢性溃疡恶性病变,其发生率随着病因范围的扩大和相关慢性疾病发病率的升高而逐渐增高。Marjolin 溃疡的潜伏期长,往往容易被忽视。本文对 Marjolin 溃疡临床特点和病理类型及其预后的研究现状作一综述,以期提高临床对该病的认识。

[关键词] Marjolin 溃疡;临床特点;病理;预后;研究进展;鳞状细胞癌;基底细胞癌;肉瘤

[中图分类号] R365.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-09-27

Clinical research progress of Marjolin's ulcer

XIA Chen (Department of Pathology, Wuhan Third Hospital, Wuhan Hubei 430060, China)

Abstract: Marjolin's ulcer is a chronic ulcer malignant lesion caused by burns, chronic vascular ischemic injury, pressure ulcers. Its incidence gradually increases with the expansion of the etiological range and the increase in the incidence of related chronic diseases. Marjolin's ulcer has a long incubation period and is often overlooked. This article reviews the current research status of clinical characteristics and pathological types and prognosis of Marjolin's ulcer, in order to improve the clinical understanding of the disease.

Keywords: Marjolin's ulcer; clinical characteristics; pathology; prognosis; research progress; squamous cell carcinoma; basal cell carcinoma; sarcoma

Marjolin 溃疡是指烧伤、慢性血管缺血性损伤、压疮、糖尿病、疫苗接种、漏管、骨髓炎、刀伤、枪伤等引起的慢性溃疡恶性病变[1]。随着病因范围的扩大和相关慢性疾病发病率的升高,Marjolin 溃疡的发生率也逐渐增高。Marjolin 溃疡的潜伏期长,伤口溃烂和愈合反反复复,溃疡恶性病变往往容易被忽视。目前对该病的临床特点和病理类型及发生、发展机制报道较多,本文对 Marjolin 溃疡的研究现状进行归纳总结,以期提高临床对该病的认识。

1 Marjolin 溃疡的临床特点

Marjolin 溃疡在所有皮肤溃疡患者中的发生率为 1.3% ~2.2%,在烧伤患者中为 0.77% ~2%,在压疮患者中为 0.5%[2]。烧伤是 Marjolin 溃疡的主要病因,占 82.5% ~87.9%,其中火焰伤占 54%,木炭或热油烫伤占 19.5%[3],因此烧伤中的热灼伤是 Marjolin 溃疡极常见的病因[4]。但目前的研究表明,Marjolin 溃疡的发生与多种因素有关,并且在不同国家和地区其病因有所差异,如在印度尼西亚,外伤(非烧伤)引起的 Marjolin 溃疡发生率高于烧伤[5];而在部分发展中国家,交通事故伤与 Marjolin 溃疡的发生密切相关[5]。除引起损伤的初始因素外,Marjolin 溃疡的发生还与其他因素有关,包括损伤后是否接受过辐射、是否有遗传性疾病(如着色性干皮病)、免疫抑制剂的使用、日晒、个人及家族肿瘤病史、人体免疫缺陷病毒感染史等[6]。Cavaliere 等[7]报道了 1 例 83 岁的女性患者,其右脚跟出现 Marjolin 溃疡,有 2 型糖尿病、良性高血压、脑血管意外、左侧偏瘫、红血球增多、乳腺癌、子宫切除、扁桃体切除等复杂病史。另有 1 例 28 岁的艾滋病毒阳性患者,面部创伤瘢痕 25 年后,发生Marjolin溃疡,诊断为基底细胞癌[8]。以上研究表明,Marjolin 溃疡的发生可能是多因素参与所致。

Marjolin 溃疡好发于男性,男女比例为 2∶1,2 岁至 90 多岁均可发病,平均年龄为 49.7 岁,Marjolin 溃疡患者的平均年龄大于非恶性病变皮肤溃疡患者[9-11]。

Marjolin 溃疡可发生在身体任何部位,以下肢或足部居多,其中下肢占 53.3%,上肢占 18.7%,躯干部占 12.4%[12];但也有研究发现局限于手臂和腿部的 Marjolin 溃疡占 88%[3]。以上结果表明 Marjolin 溃疡主要发生在下肢或肢端血运相对较差的部位。

根据初始损伤发展至恶性肿瘤的时间,可将 Marjolin溃疡分为急性和慢性[13]。急性 Marjolin 溃疡为 1 年内发生恶性病变,占 Marjolin 溃疡的 4.6% ~7%[14]。有研究报道了 2 例急性、多发性 Marjolin 溃疡患者,1 例为 66 岁女性患者,烧伤后 7 周烧伤区域周

[基金项目] 武汉市卫生健康委员会医学科研项目(WX19C27)

[通信作者] 夏 琛,E-mail:121420916@qq.com.cn

围出现 5 个新的病变,病理检查证实 5 个病变中有 3 个为高分化鳞状细胞癌;另 1 例为 64 岁男性患者,于烧伤后 2 个月在烧伤愈合区域观察到 2 个直径约 1 cm的小结节,病理检查提示均为高分化鳞状细胞癌[15]。急性 Marjolin 溃疡患者往往表现为烧伤区域或病损区域的多灶性病变,病理检查常为分化良好的鳞状细胞癌或基底细胞癌。

慢性 Marjolin 溃疡较常见,是指初始损伤发展至恶性病变的时间为 1 年以上。事实上,慢性 Marjolin 溃疡患者从初始损伤到恶性病变的时间多在 20 年以上或者更长,有部分患者初始损伤发生在儿童时期,成年或老年时期才发生恶性病变[11]。有统计显示,慢性 Marjolin 溃疡潜伏期为 5 ~68 年,平均 37.9 年,潜伏期为 5 ~10 年的患者仅占 6%[10]。非洲南部的 Marjolin 溃疡患者潜伏期较短,平均潜伏期为 16 年,且较常发生于年轻患者(年龄 36 ~42 岁),这可能与其损伤后日晒强度较强有关[16]。慢性溃疡恶性转化最早可在第 2 个 10 年中发生,并且恶性转化过程可能不到 1 年。因此在损伤后第 2 个 10 年应警惕,并且定期做病理检查,提高恶性病变检出率[14]。慢性 Marjolin 溃疡患者临床表现多为单发、长期不愈合的溃疡,溃疡直径3 ~20 cm[17];也可表现为疣状、隆起性肿块、菜花状或是表面呈绒毛状。当患者表现为无痛性缓慢增大的包块时,其恶性病变容易被忽视[18]。因此,如果病变出现以下表现,要警惕恶性病变的可能,需要做病理检查确诊:超过 3 个月不能愈合;经过治疗后病损仍然增大,直径大于 3 cm;溃疡表面恶臭;溃疡边缘以外还存在炎性肉芽组织;皮肤溃疡面为不规则基底和边缘;伤口长期有渗出液或出血;伤口局部使用药物后仍然不能控制细菌生长;伤口痛疼一直无法控制;局部淋巴结转移[19-22]。临床医师对慢性皮肤溃疡的患者需要仔细观察以上皮肤表现和询问病史,尽早甄别可疑的恶性皮肤溃疡。

2 Marjolin 溃疡的病理类型

有研究回顾性分析 412 例皮肤烧伤患者的资料发现,146 例患者出现了 Marjolin 溃疡,其中鳞状细胞癌占 71%,基底细胞癌占 12%,恶性黑色素瘤占 6%,肉瘤占 5%[9]。另有研究分析 83 例 Marjolin 溃疡患者的资料发现,高分化鳞状细胞癌占 38.6%,中分化鳞状细胞癌占 13.2%,低分化鳞状细胞癌占 6%,基底细胞癌占 9.6%,恶性黑色素瘤占 2.4%,疣状癌占2.4%,恶性纤维组织细胞瘤占 1.2%,黏液表皮样癌占 1.2%,平滑肌肉瘤占 1.2%,其中基底细胞癌常发生于男性患者,肉瘤好发于女性患者[11]。急性Marjolin 溃疡主要恶性病变为基底细胞癌,慢性Marjolin溃疡主要恶性病变为鳞状细胞癌[14]。由于 Marjolin 溃疡病损局部反复损伤、修复,易形成溃疡,引起炎性肉芽组织周围假上皮瘤样增生,最终导致上皮过度增生失去调控而形成癌[14]。此时可以观察到上皮细胞全层异型,极性消失,异型的肿瘤细胞向真皮层浸润性生长,Marjolin 溃疡主要侵犯至真皮层,约32.9% 的 Marjolin 溃疡可侵犯至骨组织[18]。肿瘤周围组织可出现不规则表皮增生、溃疡和角质形成、各种细菌和真菌感染等病理改变[23]。长期慢性化脓性汗腺炎患者也可能发生 Marjolin 溃疡[24]。Fleming等[25]报道 90% 的Marjolin溃疡来源于上皮的恶性病变,原因可能为上皮比结缔组织更容易接触损伤因子,进而导致恶性病变。肉瘤则是由间充质干细胞失调所致。既往研究报道了几例 Marjolin 溃疡肉瘤患者,1 例38 岁男性患者因下颌骨联合处无痛性肿胀及下唇轻度感觉异常就诊,该患者 12 个月前有下颌骨联合处外伤史,放射学评估和 CT 扫描显示大体骨破坏,无硬化边缘;肿瘤组织学检查显示大量梭形成纤维细胞呈束状排列,散在多核和单核细胞,核异型性和多形性明显,核分裂较少;病理诊断为恶性纤维组织细胞瘤[26];另 1 例 21 岁男性患者右肘热灼伤 3 年后出现溃疡,肿瘤在短时间内增大,直径达 11 cm,该患者行肿瘤切除及右侧腋窝淋巴结清扫术后经病理和免疫组化检查证实为间质性恶性肿瘤[27];还有 1 例 74 岁女性患者右鱼际隆起处热灼伤 14 年后形成恶性黑色素瘤,术后6 个月无局部复发或全身散播的迹象[28]。Marjolin 溃疡间质性恶性肿瘤非常少见,形态学难以鉴别时可以借助免疫组化或分子检测进行辅助诊断,如鳞状细胞癌中 P63、PCK、CK5/6 免疫组化标记呈阳性[29];恶性黑色素瘤中 HMB45、Melan-A、S-100 免疫组化标记呈阳性;隆突性皮肤纤维肉瘤中 CD34、Vimentin 免疫组化标记呈阳性,分子病理检测可显示 COL1A1/PAGFB 融合基因;平滑肌肉瘤中 SMA、Desmin 免疫组化标记呈阳性。

3 Marjolin 溃疡的预后

与其他皮肤恶性肿瘤(非 Marjolin 溃疡)相比,Marjolin 溃疡具有更强的侵袭性、更高的转移率和病死率。皮肤鳞状细胞癌(非 Marjolin 溃疡)的转移率为 0.5% ~3%,Marjolin 溃疡鳞状细胞癌的转移率约为 30%[30]。我国西南地区 Marjolin 溃疡患者 2 年生存率为 66% ~80%,5 年生存率为 43% ~58%[18]。叶子青等[31]于 2014 年对 21 例瘢痕癌(即 Marjolin 溃疡)患

者进行分析发现,其5年病死率为9.5%,复发率为19%。据报道,压疮引起的Marjolin溃疡转移率为61%,复发率为23%[32]。Al-Zacko[33]报道了27例Marjolin溃疡患者,术后6个月淋巴结转移率为18.5%,随访2年,局部复发率为22%。Marjolin溃疡在不同部位的转移率不同。Marjolin溃疡发生于头颈部的转移率低于下肢,因此头颈部Marjolin溃疡预后较好[34]。Marjolin溃疡远处器官转移的患者占14%[15],最常见的转移部位是淋巴结、肺和肝。有研究统计显示,95%的Marjolin溃疡患者会在1年内发生转移,若患者存活3年以上,预后会较好[33]。Marjolin溃疡的复发时间为溃疡切除后1个月至11年,均值周期为(21.7±7.2)个月[18]。Marjolin溃疡复发主要和以下因素有关:①年龄,年龄越小复发可能性越大;②淋巴结转移,有淋巴结转移者复发可能性大[35];③术后是否进行植皮,肿瘤切除后实施植皮患者的复发率比未植皮患者低[10];④肿瘤的组织学分级,即肿瘤的分化程度,低分化的恶性肿瘤患者复发率较高[34]。与最初的Marjolin溃疡相比,复发后的Marjolin溃疡更具侵袭性且更易转移。

4 展望

Marjolin溃疡是可以发生复发和转移、甚至危及患者生命的恶性溃疡,早期表现比较隐匿,了解其临床特点,及时做病理检查进行确诊、明确分类,及早针对不同病理类型的肿瘤进行相关治疗,可提高患者的治疗效果和存活率,减少复发率。目前对于Marjolin溃疡的临床病理特点,各国家和地区的报道有所不同,并且影响其发病的因素众多,因此,未来收集和积累本地区病例的病因和临床病理特点,可为Marjolin溃疡规范的诊断和治疗提供依据。

[参考文献]

[1] Bazaliński D, Przybek-Mita J, Barańska B, et al. Marjolin's ulcer in chronic wounds review of available literature[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2017,21(3):197-202. doi:10.5114/wo.2017.70109.

[2] Garcia-Marín JA, de Alcala Martinez-Gomez D, Campillo-Soto A, et al. Marjolin's ulcer. A 10 year experience in a diabetic foot unit[J]. Cir Cir,2016,84(4):340-343. doi:10.1016/j.circir.2015.06.029.

[3] Kasse AA, Betel E, Dem A, et al. Cancers in the scars of thermal burns (apropos of 67 cases)[J]. Dakar Med,1999,44(2):206-210.

[4] Bernhard K, Morgan K, Kruse D, et al. Rare presentation of a Marjolin's ulcer secondary to a post-traumatic injury[J]. J Foot Ankle Surg,2017, 56(1):112-116. doi:10.1053/j.jfas.2016.07.011.

[5] Asuquo M, Ugare G, Ebughe G, et al. Marjolin's ulcer:the importance of surgical management of chronic cutaneous ulcers[J]. Int J Dermatol, 2007,46(22):29-32. doi:10.1111/j.1365-4632.2007.03382.

[6] Snyder RJ. Skin cancers and wounds in the geriatric population:a review [J]. Ostomy Wound Manage,2009,55(4):64-76.

[7] Cavaliere R, Mercado DM, Mani M. Squamous cell carcinoma from Marjolin's ulcer of the foot in a diabetic patient:case study[J]. J Foot Ankle Surg,2018,57(4):838-843. doi:10.1053/j.jfas.2017.11.016.

[8] Rahimizadeh A, Shelton R, Weinberg H, et al. The development of a Marjolin's cancer in a human immunodeficiency virus-positive hemophilic man and review of the literature[J]. Dermatol Surg,1997,23(7): 560-563. doi:10.1111/j.1524-4725.1997.tb00687.

[9] Kowal-Vern A, Criswell BK. Burn scar neoplasms:a literature review and statistical analysis[J]. Burns,2005,31(4):403-413. doi:10.1016/j.burns.2005.02.015.

[10] Oruç M, Kankaya Y, Sungur N, et al. Clinicopathological evaluation of Marjolin ulcers over two decades[J]. Kaohsiung J Med Sci,2017, 33(7):327-333. doi:10.1016/j.kjms.2017.04.008.

[11] Sadegh Fazeli M, Lebaschi AH, Hajirostam M, et al. Marjolin's ulcer: clinical and pathologic features of 83 cases and review of literature [J]. Med J Islam Repub Iran,2013,27(4):215-224.

[12] Senet P, Combemale P, Debure C, et al. Malignancy and chronic leg ulcers:the value of systematic wound biopsies:a prospective, multicenter, cross-sectional study[J]. Arch Dermatol,2012,148(6):704-708. doi:10.1001/archdermatol.2011.3362.

[13] Andrea Sisti A, Alfieri EP, Cuomo R, et al. Marjolin's ulcers arising in a burn scars[J]. J Burn Care Res,2018,39(4):636-639. doi:10.1097/BCR.0000000000000619.

[14] Allepot K, Curings P, Viard R, et al. Diagnostic pitfall:early arising, multiple and recurrent Marjolin's ulcer. About 8 patients (16 tumors) and literature review[J]. Ann Chir Plast Esthet,2020,14:S0297-1260(20)30081-9. doi:10.1016/j.anplas.2020.06.001.

[15] Hobbs M, Campbell E, Braun KA, et al. Multiple synchronous acute Marjolin ulcer:a report of 2 cases and literature review[J]. JAAD Case Rep,2019,5(6):511-513. doi:10.1016/j.jdcr.2019.04.002.

[16] Nthumba PM. Marjolin's ulcers in Sub-Saharan Africa[J]. World J Surg, 2010,34(10):2272-2277. doi:10.1007/s00268-010-0727-6.

[17] Choi JY, Bae YC, Nam SB, et al. Impact of disturbed wound healing after surgery on the prognosis of Marjolin's ulcer[J]. Arch Plast Surg, 2013,40(3):198-202. doi:10.5999/aps.2013.40.3.198.

[18] Xiang F, Song HP, Huang YS, et al. Clinical features and treatment of 140 cases of Marjolin's ulcer at a major burn center in Southwest China [J]. Exp Ther Med,2019,17(5):3403-3410. doi:10.3892/etm.2019.7364.

[19] Knudsen MA, Biering-Sørensen F. Development of Marjolin's ulcer following successful surgical treatment of chronic sacral pressure sore [J]. Spinal Cord, 2008, 46(3):239-240. doi:10.1038/sj.sc.3102090.

[20] Chou CY, Huang ZY, Chiao HY, et al. Squamous cell carcinoma arising from a recurrent ischial pressure ulcer:a case report[J]. Ostomy Wound Manage,2015,61(2):48-50.

[21] Cocchetto V, Magrin P, de Paula RA, et al. Squamous cell carcinoma in chronic wound:Marjolin ulcer[J]. Dermatol Online J,2013,19(2):7.

[22] Pekarek B, Buck S, Osher L, et al. A comprehensive review on Marjolin's ulcers:diagnosis and treatment[J]. J Am Col Certif Wound Spec,2011,3(3):60-64. doi:10.1016/j.jcws.2012.04.001.

doi:10.11659/jjssx.07E020068

·综 述·

脑微出血的临床及影像学研究进展

武文婧[1],陈 康[1],黎海涛[1],张 杨[1],杨伟业[2] (1.陆军军医大学第一附属医院放射科,重庆 400038;2.重庆市中医院神经内科,重庆 400011)

[摘 要] 脑微出血(CMBs)是脑小血管病的典型影像学表现之一。随着磁共振检查技术的发展,CMBs 在正常成人及临床多种疾病患者中均有检出,其在脑内的分布部位也因微出血的发病机制不同而各异。CMBs 具体的病理生理学机制尚不明确,由于其起病隐匿且进展缓慢,对其临床意义的认识也存在争议;且微出血病灶数目增多,也会进一步影响患者的生活质量和自理能力。本文就 CMBs 的临床及影像学研究进展进行总结,旨在为伴发 CMBs 的临床相关疾病的治疗及决策提供一定参考。

[关键词] 脑微出血;脑小血管病;磁敏感加权成像;高血压;创伤

[中图分类号] R743.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-07-14

Clinical and imaging research progress of cerebral microbleeds

WU Wen-jing[1], CHEN Kang[1], LI Hai-tao[1], ZHANG Yang[1], YANG Wei-ye[2] (1. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Department of Neurology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400011, China)

Abstract: Cerebral microbleeds (CMBs) is one of the typical imaging manifestations of cerebral small vessel disease. With the development of magnetic resonance imaging, CMBs have been detected in normal adults and patients with various clinical diseases, and the distribution of CMBs in the brain is also different due to the pathogenesis of microbleeds. The specific pathophysiological mechanism of CMBs is still unclear, whose clinical significance is controversial for its insidious onset and slow progressing; the increase in the number of microbleeding lesions will further affect the quality of life and self-care ability of patients. This study aims to summarize the clinical and imaging research progress of CMBs, and provide certain basis for the treatment and decision-making of related clinical diseases associated with CMBs.

Keywords: cerebral microbleeds; cerebral small vessel disease; susceptibility weighted imaging; hypertension; wound

[基金项目] 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msxmX0072)

[通信作者] 杨伟业,E-mail:43748531@qq.com

[23] Onesti MG, Fino P, Fioramonti P, et al. Ten years of experience in chronic ulcers and malignant transformation[J]. Int Wound J, 2015, 12(4):447-450. doi:10.1111/iwj.12134.

[24] Pena ZG, Sivamani RK, Konia TH, et al. Squamous cell carcinoma in the setting of chronic hidradenitis suppurativa: report of a patient and update of the literature[J]. Dermatol Online J, 2015, 21(4):13030.

[25] Fleming MD, Hunt JL, Purdue GF, et al. Marjolin's ulcer: a review and reevaluation of a difficult problem[J]. J Burn Care Rehabil, 1990, 11(5):460-469.

[26] Mesgarzadeh AH, Farahani RM, Treister N. Malignant fibrous histiocytoma of the mandible in the context of a traumatic Marjolin's ulcer[J]. J Tissue Viability, 2008, 17(2):38-43. doi:10.1016/j.jtv.2007.09.012.

[27] Celiköz B, Demiriz M, Selmanpakoglu N. A shorter lag period of mesenchymal malignancy on Marjolin's ulcer[J]. Burns, 1997, 23(1):72-74. doi:10.1016/s0305-4179(96)00026-5.

[28] Serras RP, Rasteiro DC, Mendes MM, et al. Melanoma Marjolin's ulcer in the hand: a case report[J]. Int J Surg Case Rep, 2019, 60:345-347. doi:10.1016/j.ijscr.2019.06.029.

[29] Foster JA, Shukla P, Azar O, et al. Marjolin's ulcer of the pleural surface within a long-standing eloesser flap[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 102(5):e383-e385. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.04.004.

[30] Ogawa B, Chen M, Margolis J, et al. Marjolin's ulcer arising at the elbow: a case report and literature review[J]. Hand, 2006, 1(2):89-93. doi:10.1007/s11552-006-9007-1.

[31] 叶子青,谢卫国,龙忠恒,等.21 例瘢痕癌患者诊疗分析[J].中华烧伤杂志,2014,30(6):491-494. doi:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2014.06.006.

[32] Copcu E. Marjolin's ulcer: a preventable complication of burns? [J]. Plast Reconstr Surg, 2009, 124(1):156e-164e. doi:10.1097/PRS.0b013e3181a8082e.

[33] Al-Zacko SM. Malignancy in chronic burn scar: a 20 year experience in Mosul-Iraq[J]. Burns, 2013, 39(7):1488-1491. doi:10.1016/j.burns.2013.04.001.

[34] Ozek C, Cankayah R, Bilkay U, et al. Marjolin's ulcers arising in burn scars[J]. J Burn Care Rehabil 2001; 22(6):384-389. doi:10.1097/00004630-200111000-00006.

[35] Moonsamy P, Nazarian RM, Schulz JT, et al. Acute Marjolin's ulcer arising in a split-thickness skin graft postburn injury[J]. Eplasty, 2016, 16:ic31.

(编辑:贺绍梅)