

# Marjolin's 溃疡的临床研究现状

杨琪瑛<sup>1,2</sup>, 罗玉明<sup>1,2</sup>, 刘梦栋<sup>2</sup>, 高晓文<sup>2</sup>, 李 军<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研究生院, 陕西 西安

<sup>2</sup>空军军医大学第一附属医院烧伤与皮肤外科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年6月21日; 录用日期: 2025年7月15日; 发布日期: 2025年7月23日

## 摘 要

Marjolin's 溃疡是指在先前烧伤、创伤、慢性炎症、瘢痕皮肤或放射治疗后的瘢痕区域出现的一种非常罕见、侵袭性恶性溃疡。Marjolin's 溃疡的潜伏期长, 往往容易被忽视。本研究对 Marjolin's 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。

## 关键词

Marjolin's 溃疡, 病因及发病机制, 临床特点, 病理类型, 诊断与治疗, 预后, 研究现状

# Current Status of Clinical Research on Marjolin's Ulcer

Qiyang Yang<sup>1,2</sup>, Yuming Luo<sup>1,2</sup>, Mengdong Liu<sup>2</sup>, Xiaowen Gao<sup>2</sup>, Jun Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Burns and Cutaneous Surgery, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 21<sup>st</sup>, 2025; accepted: Jul. 15<sup>th</sup>, 2025; published: Jul. 23<sup>rd</sup>, 2025

## Abstract

Marjolin's ulcer is a highly rare and aggressive malignant ulcer that occurs in scarred areas following previous burns, trauma, chronic inflammation, scarred skin, or radiation therapy. Characterized by a long latency period, Marjolin's ulcer is often neglected. This study aims to summarize the current research status on Marjolin's ulcer to enhance clinical awareness of this condition.

\*通讯作者。

文章引用: 杨琪瑛, 罗玉明, 刘梦栋, 高晓文, 李军. Marjolin's 溃疡的临床研究现状[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 1397-1404. DOI: 10.12677/acm.2025.1572139

## Keywords

**Marjolin's Ulcer, Etiology and Pathogenesis, Clinical Characteristics, Pathological Types, Diagnosis and Treatment, Prognosis, Current Research Status**

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

Marjolin's 溃疡是指在先前烧伤、创伤、慢性炎症、瘢痕皮肤或放射治疗后的瘢痕区域出现的一种非常罕见、侵袭性恶性溃疡。皮肤长期受到炎症或创伤性损伤后,慢性溃疡转化为恶性肿瘤的发生率为 2% 至 6% [1] [2]。亚洲人和非洲人的发生率高于其他种族,可能与这些种族的皮肤肤色和遗传因素有关,社会经济地位较低[3] [4]。各种皮肤癌组织病理学发现可能出现在瘢痕组织中,最常见的是鳞状细胞癌。其他不太常见的伤口癌症类型是基底细胞癌、肉瘤或黑色素瘤。转移的风险与肿瘤的分化程度高度相关[5] [6]。

由于近年来我科收住的 Marjolin's 溃疡患者呈上升趋势,也日益引起我们的关注。虽然已有许多个案报道,但仍缺乏大规模、长期和系统的研究,其治疗方法也有待进一步探讨。本研究对 Marjolin's 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。

## 2. 病因及发病机制

伤口愈合延迟、反复刺激导致的瘢痕不稳定(尤其是在关节屈曲时)以及慢性炎症引起的骨性关节炎在瘢痕癌的发展中起着关键作用[7]。在溃疡形成前,烧伤后瘢痕表面保持完整,无明显变化。随后出现一些恶性转化早期症状和体征,如瘙痒,灼热疼痛和起泡,这些应该引起医生和护士的注意。溃疡前期的持续时间对预后至关重要。时间越长,恶性变化的发生率越高,主要是如果瘢痕发生在年轻时,并有破裂和愈合的时间。

Marjolin's 溃疡的病理生理学机制已被学术界广泛讨论了 100 多年,其复杂的病因学因素逐渐被揭示。多种病因学因素共同作用导致了恶性转化的发生。其中,慢性瘢痕组织区域被认为是重要的诱因之一,这些区域可能失去了构成皮肤生理学一部分的免疫系统细胞,如朗格汉斯细胞和树突状细胞。因此,恶性细胞能够逃避免疫系统的监测,从而变得更具侵袭性和易于转移[8] [9]。此外,慢性刺激和长期反复尝试治疗伤口的过程可能进一步刺激细胞增殖,并增加自发突变的速度。坏死组织释放的毒素,如自由基和炎症介质,可在细胞中产生直接的致突变效应。在分子水平上,癌症发病率增加的关键因素在于负责细胞分裂和凋亡的基因突变。例如,TP53、KRAS、EGFR、RAS、C-myc 等基因的突变在多种癌症中被广泛报道[10],而在 Marjolin's 溃疡患者中也观察到了类似类型的突变[11] [12]。夏琛[13]等人发现 Marjolin's 溃疡溃疡鳞状细胞癌 BRAF V600E 的突变率为 51.7%,且其与肿瘤低分化和淋巴结转移有关,与性别、年龄和发病部位无关。Sinha 等人[14]的分析表明,慢性伤口微环境中免疫机制的调节中,鳞状细胞中的基因表达发生了显著变化,特别是在基质金属蛋白酶(MMPs)和胶原蛋白活性方面。研究发现,基质金属蛋白酶活性的降低和胶原蛋白代谢的紊乱导致了细胞外基质(ECM)的慢性功能障碍,进而促进了纤维化的形成。

此外,研究还观察到上皮功能的丧失,表现为紧密连接蛋白(如 claudins)和钙粘蛋白的抑制,同时伴

随着间质标志物(如纤连蛋白、波形蛋白和层粘连蛋白-4)的表达增加。这些变化表明, 上皮-间质转化(EMT)过程在 Marjolin's 溃疡的发生和发展中起到了重要作用。与正常生理细胞相比, 鳞状细胞癌细胞(SCC)和 Marjolin's 溃疡中的基因表达谱存在显著差异, 这进一步证实了这些组织学相似肿瘤的遗传多样性。

尽管已有大量研究, Marjolin's 溃疡的具体发病机制尚未完全明确。其发病机制很可能与环境、免疫学和遗传性质的多种因素密切相关。Marjolin's 溃疡最常见于深度烧伤伤口, 尤其是那些愈合过程缓慢且为继发性的伤口中[15]。Marjolin's 溃疡的发病率占有所有烧伤瘢痕的 1%至 2%。它也可能在其他来源的瘢痕组织中发展, 例如鼻窦慢性骨髓炎、褥疮溃疡等慢性组织损伤的结果。此外, 作为 Fournier 坏疽引起的并发症, Marjolin's 溃疡在生殖器官区域也发现了这种情况[16]。

Marjolin's 溃疡的发病机制目前仍然存在争议。这是因为尽管溃疡具有几乎相同的病史, 一些可疑病变显示恶性肿瘤, 而另一些则不是。这是由于表皮细胞试图修复开放性缺损时持续的有丝分裂活动。烧伤渗出液中含有内源性促生长因子, 烧伤渗出液引起的细胞突变可能是一种共同致癌物。感染可能是一种共同致癌物, 特别是在固有的局部伤口免疫缺陷患者中[1] [17]。遗传可能起作用, 最近的研究结果表明 HLA-DR 4 可能与癌症的发展有关[11]。Harland 等和 Hayashi 等独立报道了瘢痕癌患者中 p53 基因的异常[11] [18]。塔瓦雷斯等人, Hill 等人和 Lee 等人的最近工作表明, “Fas”配体(一种由紫外线损伤诱导的调节皮肤稳态的蛋白质)的分解可能在细胞突变和核变化中起作用[12] [19] [20]。Hahn 等人解释了“双重伤害”的概念, 即癌症不仅由烧伤或损伤引发, 而且还因对其他致癌物质(如紫外线或辐射)的敏感性增加而发展[21]。

综上所述, Marjolin's 溃疡的病理生理学涉及多方面的因素, 包括慢性炎症、免疫逃逸、基因突变以及细胞外基质的改变。尽管其发病率较低, 但其侵袭性和恶性转化的潜力使其成为临床和科研关注的重点。未来的研究需要进一步探索其具体的分子机制, 以便为早期诊断和治疗提供更有效的策略。

### 3. 临床特点

Marjolin's 溃疡多见于 50 岁左右的中年人群, 普遍观点认为男性的患病率大约是女性的 3 到 4 倍之间。根据 Treves 的研究, 在烧伤后瘢痕癌变的病例中, 基底细胞癌在男性中占比为 76%, 而在女性中则为 24%。在 Yigit 在其研究中报道的 62 例烧伤瘢痕癌中, 男女患病比例约为 1:2 [22]。

关于 Marjolin's 溃疡的发病率, 不同文献的报道存在差异。具体而言, 烧伤后瘢痕癌变(BSC)的确切发病率尚未完全明确。国外研究显示, BSC 占皮肤癌病例的 1.2%, 皮肤鳞状细胞癌的 2%, 以及基底细胞癌的 0.5% [23]。相对地, 国内的研究则报告称, 烧伤瘢痕癌占同期皮肤癌患者的 1%至 9.6%, 皮肤鳞状细胞癌占 18%, 基底细胞癌占 0.8%, 而在同期瘢痕畸形患者中, 分别占 0.78%和 0.32% [24] [25]。

根据文献资料, Marjolin's 溃疡在亚洲和远东寒冷气候区域的发病率较高, 这可能与当地的生活习惯、卫生状况以及地理环境等因素密切相关。然而, 在中国, 南北地区之间 Marjolin's 溃疡的发病率并没有显著差异[26]。

多项研究表明, 初次烧伤时的年龄与 Marjolin's 溃疡的潜伏期存在明显的负相关性, 即年龄越小, 瘢痕恶变的潜伏期越长[27]。值得注意的是, 由化学烧伤引起的 Marjolin's 溃疡不仅比例较高, 潜伏期也较短, 最短的仅有数月。通常, 烧伤后一年内发生的 Marjolin's 溃疡被称为急性瘢痕癌。Kannan RY [28]在其研究中描述了烧伤瘢痕癌后急性基底细胞癌的病例。慢性皮肤瘢痕癌约占皮肤瘢痕癌的 78%到 87%, 大多数为分化程度较高的鳞状细胞癌。

国内谢尔凡[26]对 Marjolin's 溃疡的统计资料显示, 头面部有 3 例, 上肢 23 例, 下肢 85 例(占总数的 54.1%), 躯干 14 例, 会阴部 1 例; 上下肢合计 108 例, 这表明 Marjolin's 溃疡更倾向于发生在四肢,

尤其是下肢和关节区域，与皮肤原发性鳞状细胞癌多发生在头面部的情况有所不同。

#### 4. 病理类型

Marjolin's 溃疡的病理类型有很多种，以鳞状细胞癌为主[25] [26]，其中大部分为分化程度较高的鳞癌，基底细胞癌较为少见，偶有恶性黑色素瘤及其他类型肿瘤的报道[29]。张兆详的研究中提到 37 例烧伤瘢痕癌，其中 70.3% 为高分化鳞癌，21.6% 为中分化鳞癌，而低分化鳞癌占 3 例。国外文献显示，烧伤瘢痕癌中 97.6% 为鳞状细胞癌，1.8% 为基底细胞癌，恶性黑色素瘤的比例为 0.6%。在瘢痕基础上恶性黑色素瘤的发生率极低，文献中鲜有报道。Alconchel [30] 首次报道了一例烧伤瘢痕患者同时出现鳞状细胞癌、恶性黑色素瘤和恶性纤维细胞瘤三种恶性肿瘤的病例。恶性纤维细胞瘤(Malignant fibrous histiocytoma, MFH)在瘢痕区域发生极为罕见，Yucel [31] 在文献中搜集到 3 例 MFH 发生在长期烧伤瘢痕区域的病例，其中两例出现在慢性愈合不良的烧伤瘢痕区域，一例表现为多个病灶，并发现 P53 基因的过表达；另一例在进行病灶切除和淋巴结清扫术后，因肿瘤复发和淋巴结转移而死亡。Fleming 报道了一例在髋部大转子区域烧伤瘢痕发生的 MFH，以及一例颈部烧伤瘢痕区域发生脂肪肉瘤的病例。

#### 5. 诊断与治疗

诊断 Marjolin's 溃疡时，患者的病史和临床表现是关键因素。由于 Marjolin's 溃疡与慢性炎症性创面在外观上极为相似，漏诊的可能性较高。许多慢性溃疡在切除后经组织病理学检查被证实为 Marjolin's 溃疡，因此，有专家建议[32]，对于持续超过 3 个月的慢性创面，应放宽活检的指征，进行组织病理学检查。除了组织活检，其他辅助检查也是诊断过程中不可或缺的。例如，通过淋巴结穿刺活检评估淋巴结转移情况；通过 X 线或 CT 检查来评估疑似骨组织及关节受累的情况；通过磁共振成像(MRI)评估肿瘤对周围组织的破坏程度和范围[33]-[35]。

由于与其他皮肤肿瘤相比，Marjolin's 溃疡具有更大的侵袭性，因此需要精心设计的治疗计划，以优化患者的医疗护理和生存机会[36]。转移是最重要的预后因素，区域性可能影响 20%~66% 的病例，远处转移 14% (肺，脑)[37] [38]。最常用的局部治疗方法包括广泛的局部切除术、局部淋巴结整块切除术，或者在晚期病变部位切除肢体的大型神经血管结构(如果无法保留推荐的手术切缘)。对于存在不良预后因素(如肿瘤深度浸润、淋巴结转移、切缘阳性等)或远处转移的患者，建议进行额外治疗，包括新辅助治疗或辅助治疗。新辅助治疗通常在手术前进行，旨在缩小肿瘤体积，提高手术切除的成功率；而辅助治疗则在手术后进行，以减少复发和转移的风险。常用的辅助治疗手段包括放疗和/或化疗。放疗可以通过高能射线杀灭残留的肿瘤细胞，而化疗则通过全身给药抑制肿瘤细胞的增殖和扩散[27] [39] [40]。局部放射治疗可用于手术切除不完全或高风险的患者，也可作为手术不可行或患者拒绝手术时的替代方案。但放疗可能导致皮肤放射性坏死，尤其是在高剂量或长期照射的情况下。放射性坏死不仅会延缓伤口愈合，还可能对组织修复的条件产生负面影响，增加感染和其他并发症的风险[27]。关于放射治疗 Marjolin's 溃疡的具体标准，E. Aydogdu [32] 等人提出了一套基于恶性程度、肿瘤生长阶段以及肿瘤位置等因素的指导原则。高恶性度肿瘤(如高分级鳞癌)需更高放疗剂量，放疗方案受肿瘤生长阶段(局部进展或远处转移)和位置(是否靠近重要器官或神经血管结构)影响。这些标准旨在平衡疗效与副作用，确保患者最佳治疗效果。

大多数压力性溃疡癌通常位于骶骨和髌骨区域。这些区域由于解剖结构的特殊性，具有丰富的淋巴引流网络，直接连接到盆腔淋巴结系统。这种广泛的淋巴引流网络是导致这些部位的溃疡癌频繁发生局部和远端转移的主要原因[32] [41]。由于压力性溃疡的损伤和组织坏死往往向骨骼系统快速进展，尤其是在髌骨和坐骨区域，继发性骨髓炎和全身性感染的风险显著增加。这些并发症的存在使得髌骨和坐骨区域压疮的致癌性诊断变得尤为困难，因为溃疡的临床表现可能与慢性感染或炎症相似，导致早期诊断的

延误。

前哨淋巴结活检是一种高度敏感的检查方法,主要用于识别淋巴结中是否存在潜在的肿瘤转移。若前哨淋巴结活检确认癌细胞已转移至淋巴结,则需进行淋巴结切除术,以彻底清除受累淋巴结,降低复发和转移风险,提高患者长期生存率[27]。

在许多情况下,特别是位于髌骨、坐骨和转子区域的压疮,由于其深度和范围较大,手术切除往往需要移除大面积的软组织和骨骼。为防止局部复发,手术需广泛切除,切缘需包含 2~5 厘米健康组织,术后常需皮肤移植以促进愈合。若盆腔恶变,患者的病情恶化,损伤过大,难以用软组织瓣重建[42]。在晚期病例中,压力性溃疡癌具有高度侵袭性,且预后不良。

血管源性腿部溃疡是晚期静脉功能不全患者的常见病理表现,通常由于静脉回流障碍导致下肢静脉高压,进而引发皮肤和皮下组织的慢性缺血和营养不良。这种类型的伤口的肿瘤生长的风险相对较低,但并非不存在。Senet [43] [44]等人研究了 145 例患者的 155 个慢性腿部溃疡,发现 10.4%的病例(9 例 SSC 和 5 例 BCC)发生了 Marjolin's 溃疡。这表明虽然总体恶性转化风险较低,但长期未愈合的慢性溃疡患者需警惕肿瘤发生。静脉溃疡中癌症发展的危险因素包括晚期静脉曲张、静脉血栓栓塞、慢性皮肤损伤、慢性感染和溃疡,此外,阳光暴露更易导致 BCC 而非 SCC [43]。这可能与紫外线对皮肤基底细胞的直接损伤作用有关。赖希 Schupke [45]等人特别强调伤口的非典型形态、持续性疼痛、恶臭渗出物以及对常规治疗的无反应可能提示伤口内发生了癌变。延迟诊断可能直接导致预后不良、肢体丧失和/或转移。因此,慢性腿部溃疡患者应接受负责治疗、医疗护理和康复的多学科专家团队的监测[46]。

综上所述,Marjolin's 溃疡的治疗需综合考虑肿瘤的局部特征、患者的整体状况及治疗风险。手术切除是主要手段,放疗和化疗可作为重要补充或替代方案。未来研究应优化治疗策略,以提高患者生存率和生活质量。为符合当前医疗标准,需注重早期预防性手术与肿瘤警觉性,通过早期手术干预、保护性疫苗接种及对医疗人员的教育,最小化大面积烧伤瘢痕和难愈合伤口患者的恶性溃疡晚期诊断率。

## 6. 预后

关于 Marjolin's 溃疡的病死率的报道差异较大,主要与 Marjolin's 溃疡的分期和分化程度密切相关。根据 Hahn 等[9] [21]的研究,32%的 Marjolin's 溃疡患者在诊断时发现弥漫性的远处转移,局部淋巴结转移对预后有不良影响,患者一般在 2-3 年内死亡。预后不良是 Marjolin's 溃疡的特征[47],其往往比其他类型的皮肤肿瘤更具侵袭性,并且具有更高的转移率和死亡率[48]。Kasse 等人的研究表明,男性、食用油烧伤、烧伤初期缺乏治疗、瘢痕形成、区域淋巴结转移是 Marjolin's 溃疡再次复发的影响因素[49]。Edwards [50]等在文中写道,伴有区域淋巴结肿大的患者,平均生存时间为 16 个月,而不伴淋巴结肿大的患者为 66 个月。

## 7. 总结

Marjolin's 溃疡是一种罕见但高度侵袭性的皮肤癌,通常发生在烧伤瘢痕或其他慢性炎症区域。其发病机制复杂,涉及伤口愈合延迟、瘢痕不稳定、慢性炎症以及免疫细胞缺失等多种因素。由于 Marjolin's 溃疡早期表现比较隐匿,且与慢性炎症性创面相似,许多 Marjolin's 溃疡患者早期缺乏对慢性创面的正确认识,创面没有得到有效治疗而发生癌变,当其发生复发和转移时,非常容易危及患者生命。所以医护人员在遇见慢性伤口患者时,应提高对肿瘤的警觉性。早期诊断受损皮肤中的伤口,包括组织病理学检查,可降低组织破坏和广泛手术切除的风险。再次对病变浸润深、分化程度低的高危人群进行定期随访,这是改善患者预后,降低皮肤瘢痕癌发病的关键。了解其病因及发病机制、临床特点,及时做病理检查,早期明确诊断,针对不同病理类型、不同分化程度的肿瘤进行相关治疗,可提高疗效和存活率,减少复

发率和转移率。目前对于 Marjolin's 溃疡的临床病理特点,各个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,归纳总结 Marjolin's 溃疡的流行病学、病因及临床病理特点,分析从瘢痕溃疡到恶变的相关因素,可为临床工作提供新的认识和思路。

## 参考文献

- [1] Dupree, M.T., Boyer, J.D. and Cobb, M.W. (1998) Marjolin's Ulcer Arising in a Burn Scar. *Cutis*, **62**, 49-51.
- [2] Lawrence, E.A. (1952) Carcinoma Arising in the Scars of Thermal Burns, with Special Reference to the Influence of the Age at Burn on the Length of the Induction Period. *Surgery Gynecology & Obstetrics*, **95**, 579-588.
- [3] Mosborg, D.A., Crane, R.T., Tami, T.A. and Parker, G.S. (1988) Burn Scar Carcinoma of the Head and Neck. *Archives of Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **114**, 1038-1040. <https://doi.org/10.1001/archotol.1988.01860210104027>
- [4] Novick, M., Gard, D.A., Hardy, S.B. and Spira, M. (1977) Burn Scar Carcinoma. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, **17**, 809-817. <https://doi.org/10.1097/00005373-197710000-00010>
- [5] Esther, R.J., Lamps, L. and Schwartz, H.S. (1999) Marjolin Ulcers: Secondary Carcinomas in Chronic Wounds. *Journal of the Southern Orthopaedic Association*, **8**, 181-187.
- [6] Sharma, A., Schwartz, R.A. and Swan, K.G. (2010) Marjolin's Warty Ulcer. *Journal of Surgical Oncology*, **103**, 193-195. <https://doi.org/10.1002/jso.21783>
- [7] Thompson, A.K., Kelley, B.F., Prokop, L.J., Murad, M.H. and Baum, C.L. (2016) Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Dermatology*, **152**, 419-428. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.4994>
- [8] Bostwick, J., Pendergrast, W.J. and Vasconez, L.O. (1976) Marjolin's Ulcer. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **57**, 66-69. <https://doi.org/10.1097/00006534-197601000-00013>
- [9] Kerr-Valentic, M.A., Samimi, K., Rohlen, B.H., Agarwal, J.P. and Rockwell, W.B. (2009) Marjolin's Ulcer: Modern Analysis of an Ancient Problem. *Plastic & Reconstructive Surgery*, **123**, 184-191. <https://doi.org/10.1097/prs.0b013e3181904d86>
- [10] 沈锐, 张金明, 张凤刚, 等. 慢性皮肤溃疡癌变与癌基因 Ras, C-myc 异常表达的关系[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(18): 2237-2240.
- [11] Harland, D.L., Robinson, W.A. and Franklin, W.A. (1997) Deletion of the P53 Gene in a Patient with Aggressive Burn Scar Carcinoma. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, **42**, 104-107. <https://doi.org/10.1097/00005373-199701000-00018>
- [12] Lee, S.H., Shin, M.S., Kim, H.S., Park, W.S., Kim, S.Y., Jang, J., et al. (2000) Somatic Mutations of Fas (Apo-1/CD95) Gene in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Arising from a Burn Scar. *Journal of Investigative Dermatology*, **114**, 122-126. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00819.x>
- [13] 夏琛, 褚志刚. Marjolin 溃疡鳞状细胞癌中 BRAF V600E 突变的临床意义[J]. 局解手术学杂志, 2022, 31(3): 221-225.
- [14] Sinha, S., Su, S., Workentine, M., Agabalyan, N., Cheng, M., Gabriel, V., et al. (2017) Transcriptional Analysis Reveals Evidence of Chronically Impeded ECM Turnover and Epithelium-To-Mesenchyme Transition in Scar Tissue Giving Rise to Marjolin's Ulcer. *Journal of Burn Care & Research*, **38**, e14-e22. <https://doi.org/10.1097/bcr.0000000000000432>
- [15] Nthumba, P.M. (2010) Marjolin's Ulcers: Theories, Prognostic Factors and Their Peculiarities in Spina Bifida Patients. *World Journal of Surgical Oncology*, **8**, Article No. 108. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-8-108>
- [16] Copcu, E. (2009) Marjolin's Ulcer: A Preventable Complication of Burns? *Plastic and Reconstructive Surgery*, **124**, 156e-164e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181a8082e>
- [17] Enoch, S., Miller, D.R., Price, P.E. and Harding, K.G. (2004) Early Diagnosis Is Vital in the Management of Squamous Cell Carcinomas Associated with Chronic Non Healing Ulcers: A Case Series and Review of the Literature. *International Wound Journal*, **1**, 165-175. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4801.2004.00056.x>
- [18] Hayashi, M., Tamura, G., Kato, N., Ansai, S., Kondo, S. and Motoyama, T. (2003) Genetic Analysis of Cutaneous Squamous Cell Carcinomas Arising from Different Areas. *Pathology International*, **53**, 602-607. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1827.2003.01523.x>
- [19] Hill, L.L., Ouhtit, A., Loughlin, S.M., Kripke, M.L., Ananthaswamy, H.N. and Owen-Schaub, L.B. (1999) Fas Ligand: A Sensor for DNA Damage Critical in Skin Cancer Etiology. *Science*, **285**, 898-900. <https://doi.org/10.1126/science.285.5429.898>
- [20] Tavares, E., Martinho, G., Dores, J.A., Vera-Cruz, F. and Ferreira, L. (2011) Úlcera de Marjolin associada a ulceração e

- osteomyelitis crônicas. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, **86**, 366-369.  
<https://doi.org/10.1590/s0365-05962011000200026>
- [21] Hahn, S.B., Kim, D.J. and Jeon, C.H. (1990) Clinical Study of Marjolin's Ulcer. *Yonsei Medical Journal*, **31**, 234-241.  
<https://doi.org/10.3349/ymj.1990.31.3.234>
- [22] Tiftikcioglu, Y.O., Ozek, C., Bilkay, U., Uckan, A. and Akin, Y. (2010) Marjolin Ulcers Arising on Extremities. *Annals of Plastic Surgery*, **64**, 318-320. <https://doi.org/10.1097/sap.0b013e3181a73064>
- [23] 鲁开化, 汪良能, 徐名达, 等. 烧伤瘢痕癌的预防、早期诊断与治疗的探讨[J]. 中华整形烧伤外科杂志, 1985(4): 258-260, 323.
- [24] 季正伦, 郭恩覃. 皮肤瘢痕癌六例报告[J]. 中华整形烧伤外科杂志, 1993(6): 428-430, 478.
- [25] 张兆祥. 烧伤瘢痕鳞状细胞癌[J]. 中华整形烧伤外科杂志, 1993(6): 425-427, 478.
- [26] 谢尔凡. 烧伤瘢痕癌 197 例综合分析[J]. 癌症, 1995(4): 309-310.
- [27] Iqbal, F.M., Sinha, Y. and Jaffe, W. (2015) Marjolin's Ulcer: A Rare Entity with a Call for Early Diagnosis. *BMJ Case Reports*, **2015**, bcr2014208176. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-208176>
- [28] Kannan, R.Y. and Rauf, G.K. (2010) Acute Burn Scar Basal Cell Carcinoma. *Annals of Plastic Surgery*, **64**, 321-322.  
<https://doi.org/10.1097/sap.0b013e3181a72f29>
- [29] Hwang, K., Han, J.Y. and Lee, S.I. (2004) Multiple Malignant Melanomas at Different Burn Scar Areas: A Case Report. *Dermatologic Surgery*, **30**, 562-565. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2004.30179.x>
- [30] Alconchel, M.D., Olivares, C. and Alvarez, R. (1997) Squamous Cell Carcinoma, Malignant Melanoma and Malignant Fibrous Histiocytoma Arising in Burn Scars. *British Journal of Dermatology*, **137**, 793-798.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1997.19552041.x>
- [31] Yücel, A., Yazar, Ş., Demirkesen, C., Durak, H., Dervişoğlu, S. and Altıntaş, M. (2000) An Unusual Long-Term Complication of Burn Injury: Malignant Fibrous Histiocytoma Developed in Chronic Burn Scar. *Burns*, **26**, 305-310.  
[https://doi.org/10.1016/s0305-4179\(99\)00126-6](https://doi.org/10.1016/s0305-4179(99)00126-6)
- [32] Aydoğdu, E., Yildirim, S. and Aköz, T. (2005) Is Surgery an Effective and Adequate Treatment in Advanced Marjolin's Ulcer? *Burns*, **31**, 421-431. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2005.02.008>
- [33] Bloemsmas, G.C. and Lapid, O. (2008) Marjolin's Ulcer in an Amputation Stump. *Journal of Burn Care & Research*, **29**, 1001-1003. <https://doi.org/10.1097/bcr.0b013e31818ba0bf>
- [34] Bozkurt, M., Kapi, E., Kuvat, S.V. and Ozekinci, S. (2010) Current Concepts in the Management of Marjolin's Ulcers: Outcomes from a Standardized Treatment Protocol in 16 Cases. *Journal of Burn Care & Research*, **31**, 776-780.  
<https://doi.org/10.1097/bcr.0b013e3181eed210>
- [35] Copcu, E., Sivrioğlu, N., Baytekin, C., Koc, B. and Er, S. (2005) Very Acute and Aggressive Form of Marjolin's Ulcer Caused by Single Blunt Trauma to the Burned Area. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*, **26**, 459-460.  
<https://doi.org/10.1097/01.bcr.0000176967.74674.64>
- [36] Phillips, T.J., Salman, S.M., Bhawan, J. and Rogers, G.S. (1998) Burn Scar Carcinoma. *Dermatologic Surgery*, **24**, 561-565. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1998.tb04207.x>
- [37] Fairbairn, N.G. and Hamilton, S.A. (2011) Management of Marjolin's Ulcer in a Chronic Pressure Sore Secondary to Paraplegia: A Radical Surgical Solution. *International Wound Journal*, **8**, 533-536.  
<https://doi.org/10.1111/j.1742-481x.2011.00831.x>
- [38] Khan, K., Giannone, A.L., Mehrabi, E., Khan, A. and Giannone, R.E. (2016) Marjolin's Ulcer Complicating a Pressure Sore: The Clock Is Ticking. *American Journal of Case Reports*, **17**, 111-114. <https://doi.org/10.12659/ajcr.896352>
- [39] Chalya, P.L., Mabula, J.B., Rambau, P., Mchembe, M.D., Kahima, K.J., Chandika, A.B., et al. (2012) Marjolin's Ulcers at a University Teaching Hospital in Northwestern Tanzania: A Retrospective Review of 56 Cases. *World Journal of Surgical Oncology*, **10**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-38>
- [40] Thio, D., Clarkson, J.H.W., Misra, A. and Srivastava, S. (2003) Malignant Change after 18 Months in a Lower Limb Ulcer: Acute Marjolin's Revisited. *British Journal of Plastic Surgery*, **56**, 825-828.  
<https://doi.org/10.1016/j.bjps.2003.08.016>
- [41] Tobin, C. and Sanger, J.R. (2014) Marjolin's Ulcers: A Case Series and Literature Review. *Wounds*, **26**, 248-354.
- [42] Knudsen, M.A. and Biering-Sørensen, F. (2007) Development of Marjolin's Ulcer Following Successful Surgical Treatment of Chronic Sacral Pressure Sore. *Spinal Cord*, **46**, 239-240. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3102090>
- [43] Blank, A.A. and Schnyder, U.W. (1990) Squamous Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma within the Clinical Picture of a Chronic Venous Insufficiency in the Third Stage. *Dermatology*, **181**, 248-250. <https://doi.org/10.1159/000247946>
- [44] Combemale, P. (2012) Malignancy and Chronic Leg Ulcers: The Value of Systematic Wound Biopsies: A Prospective,

- 
- Multicenter, Cross-Sectional Study. *Archives of Dermatology*, **148**, 704-708. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.3362>
- [45] Reich-Schupke, S., Doerler, M., Wollina, U., Dissemond, J., Horn, T., Strölin, A., *et al.* (2015) Squamous Cell Carcinomas in Chronic Venous Leg Ulcers. Data of the German Marjolin Registry and Review. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **13**, 1006-1013. <https://doi.org/10.1111/ddg.12649>
  - [46] Combemale, P., Bousquet, M., Kanitakis, J. and Bernard, P. (2007) Malignant Transformation of Leg Ulcers: A Retrospective Study of 85 Cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **21**, 935-941. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.02118.x>
  - [47] Alcolado, J.C., Ray, K., Baxter, M., Edwards, C.W. and Dodson, P.M. (1993) Malignant Change in Dermatitis Artefacta. *Postgraduate Medical Journal*, **69**, 648-650. <https://doi.org/10.1136/pgmj.69.814.648>
  - [48] Møller, R. (1979) Metastases in Dermatological Patients with Squamous Cell Carcinoma. *Archives of Dermatology*, **115**, 703-705. <https://doi.org/10.1001/archderm.1979.04010060011017>
  - [49] Kasse, A.A., Betel, E., Dem, A., *et al.* (1999) [Cancers in the Scars of Thermal Burns (Apropos of 67 Cases)]. *Dakar Médical*, **44**, 206-210.
  - [50] Edwards, M.J. (1989) Squamous Cell Carcinoma Arising in Previously Burned or Irradiated Skin. *Archives of Surgery*, **124**, 115-117. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1989.01410010125024>