

Marjolin's ulcer:

en sjelden differensialdiagnose ved leggsår

Marcus Gürgen, overlege, kirurgisk avdeling, Sørlandet sykehus Flekkefjord

Irina Schönhardt, overlege, avdeling for patologi, Sørlandet sykehus Kristiansand



Fig. 1. Eksofyttisk voksende tumor i tilknytning til dreneringssinus høyre legg.



Fig. 2. Nekrose sentralt i fistelen mot benet.

Ustabile sår og arr i relasjon til kroniske infeksjoner i ben, kan utvikle malignitet etter lange perioder med inflammasjon. Marjolin's ulcer er et samlebegrep for enhver malign degenerasjon av en kronisk inflammatorisk hudlesjon, uansett hvilken type malignitet som utvikles.¹ I forbindelse med kroniske beninfeksjoner ble betegnelsen "Marjolin's ulcer" innført i publikasjonen av *Sedlin* og *Fleming* i 1963.²

I de fleste tilfeller dreier det seg om plateepitelkarsinomer, oftest lokalisert i underekstremitet. Kjennetegn er infiltrerende vekst, destruksjon, metastasering og letal prognose hvis ikke oppdaget tidnok og behandlet adekvat. Det er typisk at diagnosen stilles forsinket. Dette skyldes at sårene klinisk ofte ikke er forskjellige fra andre typer sår, og de forekommer svært sjelden. Ved langvarige leggsår i tilknytning til arr eller osteomyelitt bør en imidlertid vurdere Marjolin's ulcer som en mulig differensialdiagnose.

Pasienteksempel

I mars 2009 ble en 74 år gammel pasient med et 39 år gammelt sår på leggen henvist til sårpoliklinikken vår. Såret hadde blitt mye større i løpet av noen få uker. I utgangspunktet hadde han pådratt seg en knusningsfraktur av høyre ankel i 1970. Det oppsto en kronisk osteomyelitt med dreneringssinus på medialsiden av ankelen. I alle år hadde det vært perioder med akutt inflammasjon, men også perioder uten noe særlig aktivitet i såret.

Klinisk undersøkelse viste en illeluktende, eksofyttisk voksende tumor med sentral nekrose utgående fra en fistelåpning ventralt på leggen (Fig. 1 og 2). Man fant ingen forstørrede lymfeknuter lokalt eller i lysken.

Røntgen av høyre ankelledd ble tatt, som viste en stor defekt i distale tibia uten holdepunkter for en akutt osteomyelitt eller malignitetskriterier. Imidlertid ble bildene tolket dit hen at stabiliteten av tibiaen var truet (Fig. 3).

Det kliniske bildet ga imidlertid mistanke om malignitet. Klinisk undersøkelse og radiologisk utredning viste ingen holdepunkter for metastasering.

Med tanke på anamnesen med langvarig fistulerende osteomyelitt og tumorvekst i fistelåpningen ble diagnosen Marjolin's ulcer stilt. I samråd med pasienten bestemte man seg for å gjøre en crusamputasjon.

Histologisk undersøkelse viste "et høytdifferensiert plateepitelcarcinom i hud med infiltrasjon i underhud, bløtdelsvev og begynnende infiltrasjon i benvev. Ingen holdepunkter for osteomyelitt". Det ble mikroskopisk ikke funnet tumorvev proksimalt for amputasjonen.

Epidemiologi

Marjolin's ulcer er en sjelden diagnose med en insidens på 0,2-1,7% av alle pasienter med kronisk osteomyelitt.^{3,4} Menn utgjør 85% av alle pasienter, sannsynligvis på grunn av deres høyere risiko for å være utsatt for ulykker.⁵ Det er 29-35,5 år mellom skaden og utvikling av malignitet.^{4,6,7,8} Karsinomene finnes i flertallet lokalisert i underekstremitetene.⁷ Metastaser finnes hos 20% av pasientene ved diagnostetidspunktet.³

Etiologi

Årsaken for malignitetsutvikling i kroniske sår er fortsatt uavklart.⁴ Marjolin's ulcer oppstår etter ekstrem langvarig forløp. Kronisk irritasjon av huden kan forårsake

mutasjoner. Eksponisjon av vevet til vekstfaktorer er også blitt diskutert som en årsak.^{5,6} Det antas også at disse mekanismene forsterkes av lokal immunsvikt som ved kroniske sår kan ha sitt utgangspunkt i okkluderte lymfekar. Nedsatt immunitet ved for eksempel diabetes eller cirrhose spiller sannsynligvis også en viktig rolle.⁵

Diagnostikk

Ved langvarige fistuleringer og sår i forbindelse med kronisk osteomyelitt eller osteitt skal en alltid huske mulighet for utvikling av malignitet. Klinisk likner Marjolin's ulcus mye på et infisert eller kritisk kolonisert sår. En ser ulcererte, hypergranulerende og sterkt væskende sår. Vevet fra såret blør spontant eller ved kontakt. Rundt såret er det ofte uttalte inflammasjonstegn. Et typisk trekk er imidlertid rask vekst av lesjonen. Såret lukter ofte vondt på grunn av kolonisering med anaerobe bakterier.^{1,3,5} Uttalte smerter er vanlig. Differensialdiagnostisk likner Marjolin's ulcus i noen tilfeller på pyoderma gangrenosum.

Selv om bakteriologi ikke har noen terapeutiske konsekvenser, vil man ofte ta en prøve fra såret. Man finner da ofte polymorf flora med grampositive cocci, gramnegative bacilli, og anaerobe. I forløpet observeres det ofte en forandring i bakteriefloraen fra staphylococcus aureus til pseudomonas spp., klebsiella og proteus.⁹

Radiologiske funn er ofte uspesifikke, som også pasienteksemplet vårt viser. Røntgenbildene viser ofte osteolyser, men det er vanskelig å skille fra lesjoner ved kronisk beninfeksjon. MRT anbefales i en publikasjon av Chiang fra 2006 som førstevalg ved bildediagnostikk, fordi kontrastenhancement i bløtvev og ben skal kunne gi svar på utbredelse av sykdommen.¹⁰ Sistnevnte er viktig for planlegging av videre behandling.

Ultralyd, CT og røntgen thorax spiller en rolle når en utreder metastasering.

Leukocyttscintigrafi er indisert ved mistanke om septisk spredning.⁵

Sentralt i sikring av diagnostikken er biopsitaking. Ved histologisk undersøkelse vil patologen i tidligere stadier påvise hyperplastisk epitel med et stort antall atypiske mitotiske celler. I senere stadier ses neoplastiske atypier som ved carcinoma in situ, og til syvende og sist et invasivt karsinom.¹¹ 94% av biopsiene viser plateepitelkarsinomer, i sjeldne tilfeller påvises spinocellulære tumores.⁷ Det anbefales å ta flere større biopsier både fra overflaten og dybden.^{3,5} Det tilrådes i hvert fall å ta en nokså sentral biopsi, eventuell sågar en eksisjon av dreneringssinus.^{1,3} Falsk negative biopsier forekommer særlig når biopsien tas fra kantene.

Behandling

Ved den minste mistanke om Marjolin's ulcus bør en alltid gjennomføre biopsitaking og staging før en setter i gang med behandlingen.

Litteraturen om plateepitelkarsinomer i forbindelse med osteomyelitt omfatter få oversiktsartikler med små antall pasienter, samt en rekke kasuistikker. Den gir derfor ikke noe klart svar om hvilken behandling som bør velges. Målet med enhver terapi må være behandlingen av tumorsykdommen og infeksjonen.¹⁰



Fig. 3. Røntgen høyre ankel og legg viser en stor defekt i distale tibia. Rushpin i fibula etter osteosyntese i 1970. Posttraumatisk artrose i ankelledet.

Førstevalg avhengig av lokale, histologiske og radiologiske funn er amputasjonen som gjøres i ca. 90% av alle tilfeller med Marjolin's ulcus. Den anbefales fordi den skal være sikrest med tanke på radikalitet.¹ Dereure foreslår å kombinere amputasjonen med en biopsi ved patologiske funn i de lokale lymfeknutene.³

Kirurgi hvor en bevarer ekstremiteten vil ofte være avhengig av histologisk differensiering, pasientens funksjonsnivå og rehabiliteringspotensiale. Slik kirurgi kan være en eksisjon med stor margin og dekning med en fasciokutan lapp.¹²

I noen tilfeller vil man se store knokkeldefekter som truer stabiliteten. I slike situasjoner foreslår man å fylle defekten med et bentransplantat, og bruke en ekstern fixateur til temporær stabilisering.¹

En annen terapeutisk mulighet er Mohs' mikroskopiske kirurgi, som kort sagt går ut på at kirurgen fjerner synlig tumorvev, og merker det som et kart. Tumorbitene undersøkes umiddelbart mikroskopisk. Der en finner tumorrester, fortsetter man med eksisjon og mikroskopi inntil man har frie reseksjonskanter. Defekten som oppstår dekkes oftest med et hudtransplantat.^{13,14} Det finnes imidlertid ingen sertifiserte leger innenfor dette området i Danmark eller Norge.¹⁵

Ikke-operative behandlingsopplegg omfatter strålebehandling og kjemoterapi. Slike behandlingsformer skal forbeholdes palliative situasjoner siden de beskrives som ikke-effektive i neo-adjuvant behandling.¹

Prognose

Ved diagnostisering er det metastasering som begrenser overlevelse. Metastaser finnes i 15-30% av alle tilfeller, vanligvis i lymfeknuter, lever og lungene. 65-75% av pasientene overlever mer enn 3 år.^{6,7,16,17} Oppfølging etter behandling går ut på regelmessig undersøkelse av lymfeknutene og arret. Videre undersøkelser som røntgen, ultralyd og blodprøver skal ikke tas rutinemessig, kun ved mistanke om spredning. ▶

Diskusjon

Ved leggsår og anamnesticke opplysninger om ekstrem langvarig osteomyelitt bør en utelukke malignitetsutvikling ved å ta biopsi. Diagnosen er svært sjelden, men kan ha fatale konsekvenser for pasienten hvis oversett grunnet plateepitelkarsinomets tendens til metastasering. Den tidligere omtalte pasienten er den eneste vi har sett med denne diagnosen på sårpoliklinikken vår i løpet av ti år med mer enn 2500 behandlede pasienter.

Diagnosen stilles ofte forsinket. Hos en fjerdedel av pasientene er det allerede påvist spredning ved diagnose-tidspunktet. Sen diagnostisering skyldes blant annet også at det ikke finnes noe spesielle trekk som skiller Marjolin's ulcus klinisk fra andre typer leggsår. Oftest er det eksofyttisk tumorvekst og manglende respons på god lokalbehandling som gir indikasjon til biopsitaking. En bør derfor være oppmerksom på å ta biopsi fra alle sår som er eldre enn 6 måneder. Et annet viktig tiltak kan være bedre oppfølging av pasienter med kroniske fistler fra osteomyelitter. En slik oppfølging kan bestå i en enkel klinisk undersøkelse for eksempel en gang i året. Pasienten bør læres opp om tegn som tyder på utvikling av malignitet (såret blir større, lukt, uttalt inflammasjon osv.).

Det er en lang latenstid på mer enn 30 år mellom traumet som forårsaket osteomyelitten og utvikling av malignitet. Behandlingsmulighetene ved osteomyelitt har blitt mye bedre i løpet av de siste 30 årene. Å forhindre langvarig sekresjon fra infiserte knokler må derfor være mål ved behandling av beninfeksjoner. Det synes å være viktig å få dekket blottlagt ben etter traumer eller operasjoner raskest mulig. I samarbeid med plastikkirurg vil man kunne oppnå dette målet i de fleste tilfeller.

Allikevel vil vi fortsatt møte pasienter med Marjolin's ulcus. Disse pasientene vil ofte være eldre mennesker med en del komorbiditet. Gjennomgang av litteraturen viser av amputasjonen er det mest brukte og sannsynligvis også tryggere behandlingsalternativet ved Marjolin's ulcus i underekstremitet hos denne pasientgruppen. Inngrep der en bevarer ekstremiteten forbeholdes utvalgte pasienter avhengig av funksjonsnivå og prognose. Pasientene må få informasjon om at lokale metoder med rekonstruksjon av ben og bløtvev vil ofte være svært krevende, og heller ikke gi bedre resultater med henblikk på residiver og metastasering.² Få publiserte tilfeller tillater ikke noe konklusjon i hvilken grad ekstremitetbevarende behandling gir annerledes resultater enn amputasjon. ■

Oppgitte interessekonflikter: ingen

Referanser:

1. Bauer T, David T, Rimareix F, et al. Marjolin's ulcer in chronic osteomyelitis: seven cases and a review of the literature. *Rev Chir Orthop* 2007; 93:63-71.
2. Sedlin E, Flemming J. Epidermoid carcinoma arising in chronic osteomyelitis foci. *J Bone Joint Surg* 1963; 45:827-38.
3. Dereure O, Guillot B, Bonnel F, et al. Carcinomatous degeneration of chronic osteomyelitis fistulae. 4 cases. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120:675-8.
4. Kerr-Valentic MA, Samimi K, Rohlen BH, et al. Marjolin's ulcer: modern analysis of an ancient problem. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123:184-190.
5. Laffosse JM, Bensafi H, Accadbled F, et al. Squamous-cell carcinoma and osteomyelitis: three cases and a review of the literature. *Rev Chir Orthop* 2007; 73:72-77.
6. Gebhart M, Fabeck L, Muller C. Malignant transformation of chronic osteomyelitis and its scar tissue: report of 3 cases. *Acta Orthop Belg* 1993; 59:327-32.
7. Mc Grory JE, Pritchard DJ, Unni KK, et al. Malignant lesions arising in chronic osteomyelitis. *Clin Orthop* 1999; 362:181-198.
8. Dupree MT, Boyer JD, Cobb MW. Marjolin's ulcer arising in a burn scar. *Cutis* 1998; 62:49-51.
9. Manale BL, Brower TD. The significance of bacterial flora in carcinoma in chronic osteomyelitis. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 136:63-4.
10. Chiang KH, Chou AS, Hsu YH, et al. Marjolin's ulcer: MR appearance. *AJR* 2006; 186:819-920.
11. Caron C, Bonalet D. États pre et pseudo-épithéliomateux de la peau. *Rev Prat* 1982; 32:2061-73.
12. Ueng WN, Wei FC, Huseh S, et al. Squamous cell carcinoma complicating tibial osteomyelitis treated with local wide excision and staged microvascular reconstruction. *Clin Orthop* 1993; 293:274-9.
13. Kirsner RS, Garland LD. Squamous cell carcinoma arising from chronic osteomyelitis treated by Mohs micrographic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20:141-3.
14. Chang A., Spencer JM, Kirsner RS. Squamous cell carcinoma arising from a nonhealing wound and osteomyelitis treated with Mohs micrographic surgery: a case study. *Ostomy Wound Manage* 1998; 44:26-30.
15. Surgeon finder. www.acma.execinc.com/edibo/SurgeonFinder (17.07.2009).
16. Saglik Y, Arikan M, Altay M, et al. Squamous cell carcinoma arising in chronic osteomyelitis *Int Orthop* 2001; 25:389-91.
17. Fitzgerald RH, Brewer NS, Dahlin DC. Squamous-cell carcinoma complicating chronic osteomyelitis. *J Bone Joint Surg* 1976; 58:1148-8.