

Laporan Kasus

Evaluasi Klinikopatologis Karsinoma Sel Skuamosa yang Berkembang dari Ulkus Marjolin
Clinicopathological Evaluation of Squamous Cell Carcinoma Development from Marjolin Ulcer

Anggie Sasmita Kharisma Putri¹, Diah Prabawati², Hery Susilo

¹Residen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD dr. Saiful Anwar Malang, Jawa Timur, Indonesia

²Kepala Program Studi Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Jawa Timur Indonesia

³Divisi Bedah Onkologi, Departemen Bedah, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 26 Juli 2021; direvisi 23 Juli 2021; Publikasi 28 Oktober 2021

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Anggie Sasmita Kharisma Putri,
Departemen Patologi Anatomi,
Fakultas Kedokteran Universitas
Brawijaya – RSUD Dr. Saiful Anwar
Malang, Jawa Timur Indonesia
Email:
anggiesasmita@student.ub.ac.id

ABSTRAK

Ulkus Marjolin adalah suatu proses keganasan pada kulit yang diakibatkan oleh proses trauma atau inflamasi kronis. Keganasan ini bersifat jarang dan agresif. Karsinoma sel skuamosa (KSS) adalah manifestasi tersering akibat luka bakar. Seorang wanita berusia 51 tahun datang ke Ruma Sakit Saiful Anwar Malang dengan keluhan benjolan seperti kembang kol pada lengan atas tangan kanan sejak 8 bulan yang lalu. Benjolan awalnya kecil sebesar ujung jari (1cm), lalu semakin membesar. Pasien mengalami luka bakar di badan setelah terkena siraman bensin 33 tahun yang lalu. Pasien juga mengeluhkan sensasi nyeri dan bau busuk pada area benjolan.

Proses inflamasi memiliki peran penting dalam perkembangan ulkus Marjolin.

Kata Kunci: Ulkus Marjolin; karsinoma sel skuamosa; luka bakar; inflamasi.

ABSTRACT

Marjolin's ulcer is a malignant process in the skin caused by trauma or chronic inflammation. This malignancy is rare and aggressive. Squamous cell carcinoma (SCC) is the most common manifestation of burns.

A 51-year-old woman came to Saiful Anwar Hospital Malang with a complaint of a cauliflower-like lump on the upper arm of her right hand since 8 months ago. The lump was initially as small as a fingertip (1cm), then it got bigger. The patient suffered burns on his body after being hit by gasoline spray 33 years ago. The patient also complains of a painful sensation and a foul odor in the area of the lump.

The inflammatory process has an essential role in the development of Marjolin's ulcer.

Keywords: Marjolin ulcer; squamous cell carcinoma; burns; inflammatory.



PENDAHULUAN

Ulkus Marjolin adalah perubahan keganasan yang timbul pada kulit yang sebelumnya mengalami trauma atau inflamasi kronis. Pada tahun 1903, istilah "ulkus Marjolin" diperkenalkan oleh DaCosta untuk mendefinisikan keganasan yang berkembang pada jaringan yang mengalami luka bakar. Baru-baru ini, istilah ulkus Marjolin digunakan untuk mendefinisikan karsinoma sel skuamosa (KSS) pada jaringan parut.¹ Ulkus Marjolin adalah keganasan kulit yang jarang dan agresif, serta muncul pada kulit yang sebelumnya mengalami luka, radang kronis, atau iritasi. Karsinoma sel skuamosa (KSS) setelah episode luka bakar adalah manifestasi yang paling sering. Ulkus Marjolin bermanifestasi menjadi 2 kategori, akut dan kronis. Ulkus Marjolin kronis berkembang setidaknya 12 bulan setelah cedera, sedangkan kategori akut terjadi dalam 12 bulan. Kategori akut bersifat sangat jarang.²

Ulkus Marjolin biasanya terjadi pada ekstremitas bawah (60%) dan sering terjadi pada wanita. Transformasi maligna pada luka kronis berhubungan dengan induksi sel neoplastik, radiasi, atau perubahan sel epidermis yang diinduksi toksin ke dalam dermis. Proses penyembuhan ulkus Marjolin berlangsung lambat menimbulkan jaringan parut yang tidak stabil. Karsinoma sel skuamosa terkait ulkus Marjolin merupakan ~ 2% dari semua kasus KSS. Diagnosis biasanya dicurigai dengan ditemukannya pembentukan nodul, indurasi, dan ulserasi pada kulit yang sebelumnya terluka. Manifestasi klinis tambahan dapat berupa ulserasi kronis yang muncul selama >3 bulan, tepi luka yang berubah, jaringan granulasi yang berlebihan, purulensi, peningkatan ukuran, perdarahan saat kontak, pengerasan kulit, dan nyeri. Diagnosis definitif KSS dikonfirmasi dengan biopsi, terutama jika muncul pada ulserasi kronis yang tidak

sembuh.³ Tujuan dari studi ini adalah membantu dalam penegakan diagnosis pasien dengan ulkus Marjolin yang berkembang menjadi KSS dan memahami peran inflamasi terhadap proses karsinogenesis, sehingga ketepatan menentukan terapi untuk menurunkan peluang terjadinya keganasan dapat tercapai.

LAPORAN KASUS

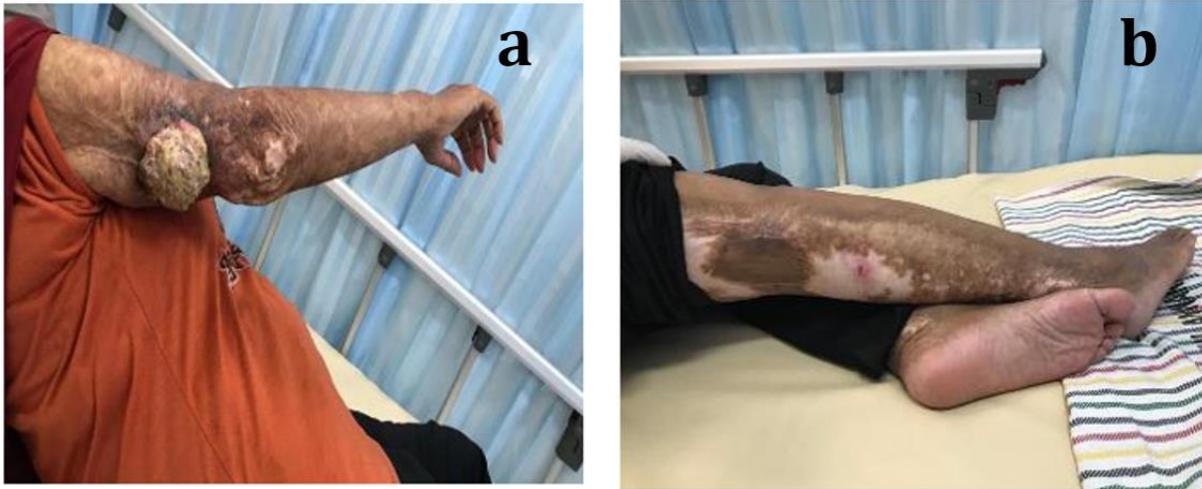
Pasien datang dengan keluhan benjolan seperti kembang kol di lengan atas tangan kanan sejak 8 bulan yang lalu. Benjolan awalnya kecil sebesar ujung jari (1cm). Lalu benjolan semakin membesar sebesar telur ayam (4cm). Pasien mengalami luka bakar di badan setelah terkena siraman bensin 33 tahun yang lalu. Pasien sempat dilakukan perawatan untuk luka bakar. Sebelum benjolan muncul pasien mengeluh terasa kulit lengan atas menebal dan kemudian muncul luka yang berair. Lalu berkembang besar dan berbau. Dua bulan yang lalu pasien mengaku muncul keluhan yang sama pada kaki kanan berupa penebalan kulit dan luka.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan kondisi umum dalam batas normal, inspeksi pada lengan atas tangan kanan didapatkan tumor berbentuk seperti kembang kol berukuran 8 x 5 x 4 cm disertai jaringan parut, ulkus, pus, dan perdarahan. Massa tumor bersifat padat, mudah berdarah, terfiksasi pada dasar luka, dan nyeri. Pada tungkai bawah kaki kanan didapatkan lesi hiperkeratotik berukuran 7 x 5 x 1 cm disertai ulkus.

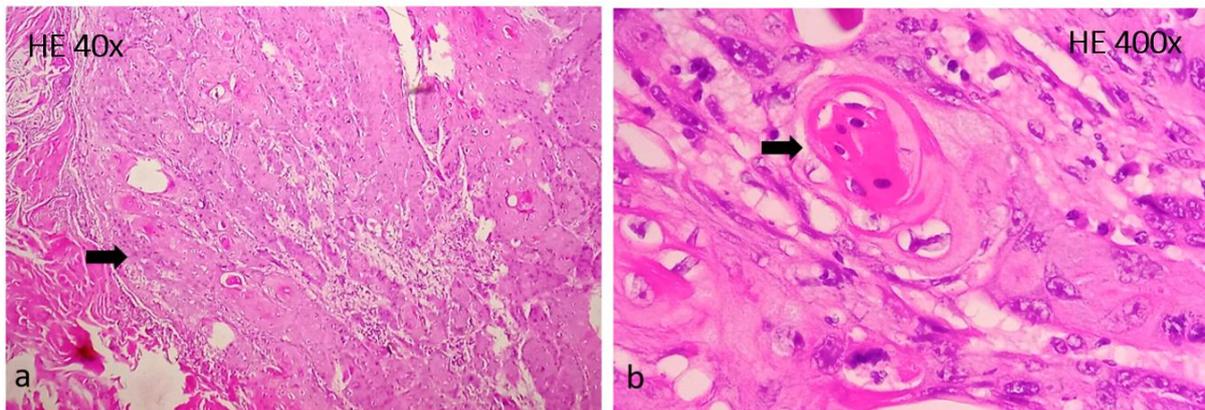
Spesimen dari lengan atas tangan kanan berupa massa disertai jaringan kulit berukuran 9 x 6 x 5 cm. Spesimen dari tungkai bawah kaki kanan berupa massa disertai jaringan kulit berukuran 8 x 7 x 2 cm. Hasil biopsi menunjukkan karsinoma sel skuamosa pada lengan atas tangan kanan dan *cutaneous sclerosis* pada tungkai bawah kaki kanan. Pasien didiagnosis

dengan karsinoma sel skuamosa yang

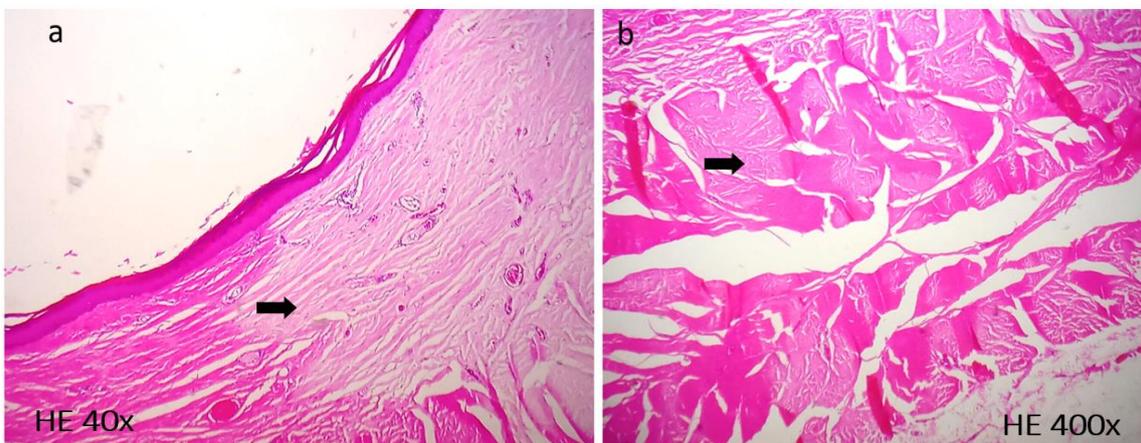
berasal dari ulkus Marjolin T3N0M0.



Gambar 1. (a) Kondisi klinis lengan atas tangan kanan; (b) Kondisi klinis tungkai bawah kaki kanan



Gambar 2. (a) Pemeriksaan histopatologi menunjukkan potongan jaringan lengan atas tangan kanan yang mengandung pertumbuhan karsinoma sel skuamosa (tanda panah); (b) mutiara keratin (tanda panah)



Gambar 3. (a, b) Pemeriksaan histopatologi dari spesimen tungkai bawah kaki kanan menunjukkan *cutaneous sclerosis* dengan akumulasi kolagen (tanda panah)

PEMBAHASAN

Sekitar 1,7% dari luka kronis mengalami transformasi menjadi suatu keganasan, dan prevalensi pada bekas luka bakar adalah 0,77-2,0%.^{4,5} Tumor yang timbul dari luka kronis, termasuk ulkus kronis, dikenal sebagai ulkus Marjolin, dan insiden akan meningkat berbanding lurus dengan kronisitas lesi yang sudah ada sebelumnya. Ulkus Marjolin sering terjadi pada semua ras dan kelompok umur, tetapi usia rata-rata diagnosis adalah dekade kelima kehidupan.^{6-8,9} Rasio antara pria dan wanita adalah 2:1. Ulkus Marjolin merupakan efek jangka panjang yang ditakuti dari luka bakar. Menurut beberapa laporan, ulkus Marjolin berkembang dari luka bakar dalam yang dibiarkan sembuh sendiri, luka bakar yang tidak sembuh sepenuhnya, dan bekas luka bakar yang mengalami ulserasi.¹⁰

Pasien luka bakar di negara berkembang rentan mengalami perburukan kondisi akibat 3 faktor penyebab. Pertama, terdapat insiden luka bakar yang lebih tinggi karena sejumlah faktor predisposisi cedera seperti kondisi hidup yang buruk, kurangnya tindakan pencegahan dan kurangnya perawatan pra-rumah sakit. Kedua, fasilitas perawatan luka bakar akut yang kurang memadai (termasuk eksisi dini dan pencangkokan luka bakar dalam serta program rehabilitasi). Ketiga, korban luka bakar seringkali mengalami komplikasi seperti kontraktur yang melumpuhkan akibat penanganan yang kurang ideal.¹⁰

Karsinoma bekas luka bakar sering terdeteksi pada ekstremitas tetapi sekitar 20-30% berkembang di daerah kepala dan leher. Ulkus Marjolin sebagian besar berkembang menjadi KSS, diagnosis kedua yang paling umum adalah karsinoma sel basal (BCC), dan jarang berkembang menjadi melanoma dan sarkoma. Jenis tumor ini dapat terjadi *de novo*, dari lesi pra-kanker atau dari lesi yang disebabkan oleh trauma sebelumnya.⁷ Histopatologi

KSS terdiri dari proliferasi sel-sel yang membentuk struktur pulau-pulau, dengan sel-sel yang memiliki ukuran dan bentuk inti yang berbeda-beda, lebih besar daripada ukuran inti sel epitel normal. Terdapat pula sel-sel berbentuk polihedral dan *intercellular bridge*.¹¹

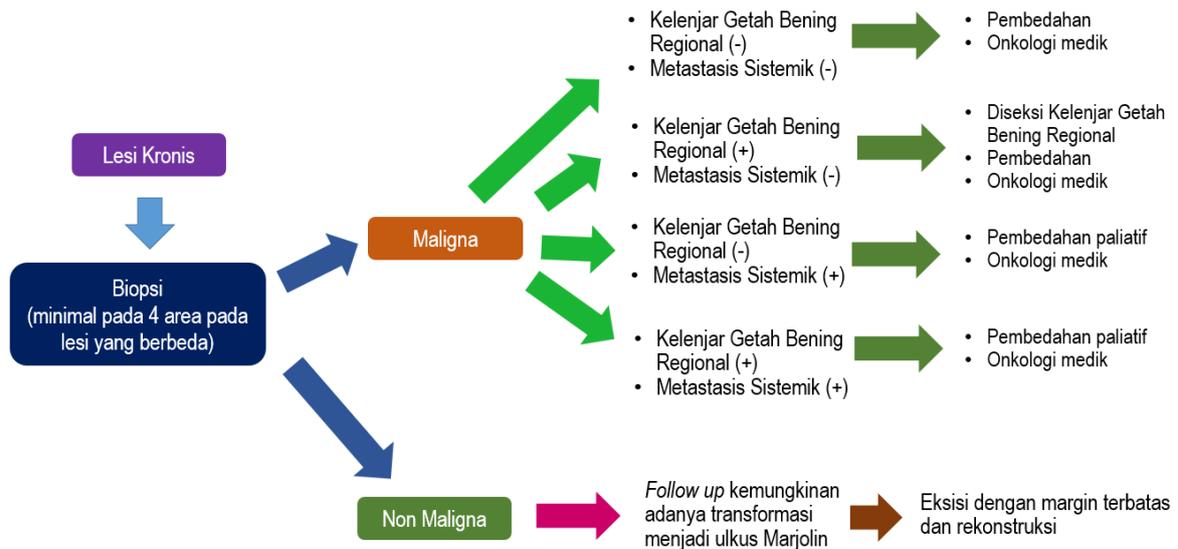
Tes diagnostik standar saat ini untuk ulkus Marjolin adalah analisis histologis melalui biopsi. Biopsi eksisi, insisi, atau *punch* dapat dilakukan. Spesimen harus diambil dari beberapa lokasi ulkus termasuk area tepi lesi untuk meminimalkan hasil negatif palsu.^{6,12} Namun, aspek yang paling penting dari diagnosis ulkus Marjolin adalah riwayat pasien. Studi telah menunjukkan bahwa keganasan yang berkembang dari ulkus Marjolin dapat dicegah dengan surveilans luka dini dan biopsi dari setiap perubahan luka.^{4,13} Beberapa penulis bahkan merekomendasikan biopsi tahunan untuk ulkus kronis.¹⁰ Rekomendasi lain adalah mempertimbangkan biopsi dari setiap luka yang tidak sembuh dalam waktu 1 hingga 3 bulan.^{7,14}

Banyak teori menjelaskan mengenai patofisiologi ulkus Marjolin; namun, tidak ada konsensus yang jelas. Proses keganasan terjadi kemungkinan akibat multifaktor dengan pengaruh komponen genetik dan lingkungan. Diketahui bahwa keganasan ini cenderung berkembang di lokasi di mana terdapat peradangan konstan dan aliran darah yang tidak optimal, seperti bekas luka bakar. Oleh karena itu, ulserasi berulang dan proses penyembuhan yang buruk dari iritasi konstan adalah teori yang paling banyak disetujui.^{4,6} Konsep ini lebih jauh diperkuat oleh hipotesis Virchow bahwa iritasi kronis merupakan faktor dalam inisiasi karsinoma.^{15,16}

Frekuensi terjadinya ulkus Marjolin adalah hampir 2% dari semua KSS dan dapat terjadi pada semua kelompok umur. Fleming dkk. melaporkan usia rata-rata untuk berkembang menjadi karsinoma dari

bekas luka bakar adalah 58 tahun. Namun, secara umum usia bekas luka dinilai lebih penting daripada usia pasien.¹ Ulkus ini dapat bermetastasis ke otak, hati, paru-paru, ginjal, dan kelenjar getah bening regional. Lokasi lesi juga mempengaruhi kecepatan metastasis, dengan metastasis pada ekstremitas bawah, diikuti oleh lesi di batang tubuh, kulit kepala, wajah, leher, dan terakhir pada ekstremitas atas.¹⁷ Tingkat

metastasis meningkat pada luka yang terkait dengan tekanan atau userasi dengan insufisiensi vena dan KSS yang terkait ulkus. Pasien dengan sistem imunitas yang rendah memiliki peningkatan risiko kerentanan terhadap transformasi ganas.³ Tingkat kelangsungan hidup secara keseluruhan telah dilaporkan menjadi 52% pada 5 tahun dan 34% pada 10 tahun.¹⁷



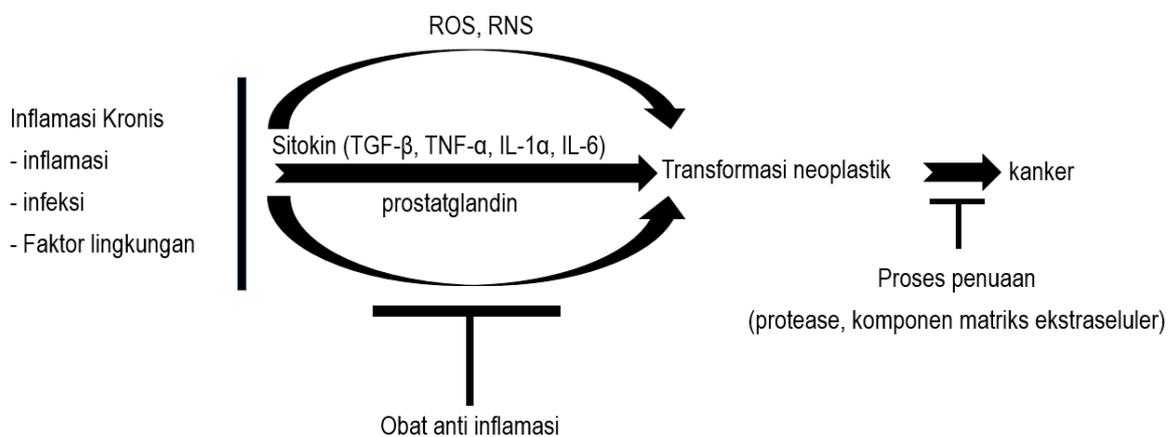
Gambar 4. Alur evaluasi pasien dengan ulkus kronis¹

Ulkus marjolin dapat diklasifikasikan menjadi ulkus akut atau kronis berdasarkan presentasinya. Ulkus akut adalah lesi yang bertransformasi menjadi keganasan dalam waktu 1 tahun sejak cedera awal, sedangkan ulkus kronis adalah lesi yang bertransformasi menjadi keganasan setelah 1 tahun.¹⁸ Menurut Treves dan Pack, kategori akut sering berkembang pada daerah superfisial, berukuran kecil dan biasanya berkembang menjadi BCC.¹

Pada umumnya, ulkus Marjolin memiliki 2 presentasi klinis. Satu, berupa ulserasi dangkal, berbatas tegas, pinggir lesi memiliki elevasi nodular. Presentasi kedua memiliki pertumbuhan yang lebih agresif, yaitu berupa tumor eksofitik yang terdiri dari granulasi papiler.³ Mekanisme terjadinya belum diketahui secara pasti. Kemungkinan besar adalah kombinasi dari beberapa faktor. Jaringan sikatrik mengakibatkan plastisitas berkurang, iritasi kronis dan gaya geser seperti pada aktivitas fleksi, serta trauma berulang dapat mengakibatkan atypia dan aktivitas mitosis yang konstan. Perbaikan jaringan dan regenerasi yang konstan dapat memicu

transformasi keganasan. Selain itu, jaringan sikatrik dengan vaskularisasi yang buruk dikombinasikan dengan drainase limfatik yang terganggu dapat menurunkan respon imun dan pertahanan lokal.¹⁹

Pengetahuan saat ini dan laporan terbaru menunjukkan bahwa ada hubungan sebab akibat langsung antara peradangan dan karsinogenesis. Saat ini, diperkirakan hingga 20% kematian terkait kanker berhubungan dengan reaksi inflamasi. Risiko terjadinya kanker meningkat oleh penyakit inflamasi kronis (misalnya, hepatitis dan kanker hati), infeksi kronis atau peradangan yang disebabkan oleh paparan lingkungan seperti asbes atau asap rokok. Mantovani membagi inflamasi terkait kanker menjadi dua jalur: Jalur intrinsik yang berhubungan dengan peristiwa genetik yang menyebabkan inflamasi dan transformasi neoplastik, dan jalur ekstrinsik yang menggambarkan kondisi inflamasi yang memicu karsinogenesis.²⁰



Gambar 5. Diagram korelasi antara proses inflamasi and karsinogenesis²⁰

Reactive oxygen species dan reactive nitrogen species pada karsinogenesis

Salah satu mekanisme di mana inflamasi menginduksi karsinogenesis adalah melalui produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS). Berbagai sel inflamasi, seperti

neutrofil dan makrofag yang teraktivasi, mampu memproduksi ROS dan RNS melalui aktivasi enzim penghasil oksidan seperti *NADPH oksidase*, *xanthine oxidase*, *inducible nitric oxide synthase (iNOS)* dan *myeloperoxidase (MPO)*. Oksidan ini dapat menyebabkan kerusakan pada asam nukleat, protein, dan lipid, dan diproduksi

untuk membunuh bakteri dan parasit yang menyebabkan peradangan pada awalnya. Namun, induksi kerusakan DNA dapat mengakibatkan mutagenesis dan transformasi neoplastik lebih lanjut. Produksi ROS dapat menyebabkan induksi kerusakan DNA oksidatif, seperti produksi *8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine* (8-oxo-dG) yang sering menyebabkan transversi G:C ke A:T.²⁰

Prostaglandin pada karsinogenesis

Prostaglandin diproduksi dari asam arakidonat oleh siklooksigenase (COX), dan berperan dalam proses inflamasi, produksinya meningkat secara signifikan pada area inflamasi. Dua isoform COX, COX-1 yang diekspresikan secara konstitutif dan COX-2 yang diinduksi, berperan penting dalam karsinogenesis. COX-2 disintesis oleh makrofag, monosit, fibroblas, sel epitel, dan sel endotel. COX-2 berperan penting dalam produksi prostaglandin E2 (PGE2), yang berinteraksi dengan reseptor EP. Subtipe reseptor EP2 diketahui berperan sebagai promotor tumor. EP2 memicu terjadinya karsinogenesis terutama melalui aktivasi angiogenesis terkait dengan induksi VEGF. EP4 adalah reseptor lain yang juga berperan dalam proses tumorigenesis. Aktivasi reseptor EP4 yang diinduksi PGE2 memicu respon imun pro tumorigenik. Selain itu, laporan terbaru menunjukkan bahwa pensinyalan PGE2 melalui reseptor EP4 dapat mendorong pertumbuhan dan invasi sel tumor.²⁰

Sitokin pada karsinogenesis

Sitokin meregulasi respon inflamasi. Selama peradangan kronis, beberapa sitokin dapat berkontribusi pada karsinogenesis. Dalam jaringan yang meradang secara kronis, sel-sel tumor terpapar oleh sitokin-sitokin inflamasi, dan respon terhadap sinyal-sinyal tersebut akan meningkatkan potensi pertumbuhan sel tumor. TGF- β terkait tumor dapat berasal dari sumber yang berbeda (sel kanker itu

sendiri, sel stroma, dan sel inflamasi yang menginfiltrasi tumor). Sitokin ini memediasi efeknya melalui pengikatan dengan reseptor tipe II (TGFBR2), yang mengandung domain serin/treonin kinase pada sitoplasma. Mutasi pada gen TGFBR2 sering terjadi pada proses keganasan dengan ketidakstabilan mikrosatelit, memungkinkan sel kanker untuk menghindari efek supresi TGF- β . TGF- β berperan tidak hanya untuk penekanan reaksi imun tetapi juga dapat mengatur proses yang terkait dengan perkembangan kanker, seperti *epithelial mesenchymal transition* (EMT). Inisiasi proses EMT dalam sel kanker meningkatkan mobilitas dan kemampuan untuk menyerang, yang berkontribusi pada proses invasi tumor, penyebaran, dan perkembangan metastasis. Penelitian menunjukkan bahwa TGF- β mengambil bagian dalam dua proses penting untuk perkembangan metastasis distal: menginisiasi pertumbuhan sel tumor dan pembentukan kolonisasi metastasis sel tumor.²⁰

Ji dkk menggunakan model tikus untuk membuktikan bahwa TNF- α memicu terjadinya limfangiogenesis baik in vitro dan in vivo sertamemicu terjadinya metastasis limfatik. Peran TNF- α terhadap perkembangan sel tumor dan metastasis bergantung pada NF- κ B. Pikarsky dkk membuktikan bahwa pada model tikus dengan karsinoma hepatoseluler, penghambatan NF- κ B melalui terapi menggunakan anti-TNF- α dapat menginduksi apoptosis pada hepatosit dan mencegah perkembangan menjadi karsinoma hepatoseluler. Pada tingkat molekuler, aktivasi NF- κ B menginduksi ekspresi gen yang berperan dalam proses yang berhubungan dengan perkembangan kanker, seperti angiogenesis, invasi, EMT, dan metastasis. Meskipun TGF- β dan TNF- α sering diteliti dalam konteks karsinogenesis yang diinduksi peradangan, terdapat bukti yang menyatakan bahwa sitokin lain juga

berkontribusi pada proses ini. IL-6 adalah sitokin pro tumorigenik lain yang berperan dalam berbagai tahap perkembangan kanker.²⁰

Inflamasi dan Penuaan

Sel-sel yang mengalami penuaan memiliki fenotip yang berbeda, seperti ekspresi protein (misalnya B-galaktosidase yang terkait proses penuaan) dan produksi molekul yang mengirimkan sinyal inflamasi. Fenotip inflamasi sel-sel yang mengalami penuaan disebut *senescence associated secretory phenotype* (SASP). Sekresi faktor-faktor spesifik memungkinkan sel-sel yang mengalami penuaan untuk memodifikasi lingkungan mikro. Coppé dan rekannya membagi faktor-faktor ini ke dalam kategori: *soluble signaling factors*, protease, dan *insoluble extracellular matrix components*. Selain itu, protease yang disekresikan (seperti matriks metaloproteinase dan protease serin) memicu terjadinya tiga aktivitas utama: pelepasan protein terkait membran, degradasi molekul pensinyalan, dan degradasi matriks ekstraseluler. Kuilman dkk. Membuktikan bahwa IL-6, yang dapat diproduksi oleh sel-sel yang mengalami penuaan, memiliki peran penting dalam penghentian siklus sel dan aktivasi penuaan yang diinduksi onkogen.²⁰

Staging dan *grading* SCC mempertimbangkan ukuran, keterlibatan kelenjar getah bening, dan metastasis, selain durasi ulserasi dan risiko transformasi menjadi ganas. Sistem penilaian telah diterapkan untuk SCC menggunakan gradien yang ditentukan oleh persentase sel yang berdiferensiasi dalam sampel biopsi tumor. Grade 1 terdiri dari >75% sel yang berdiferensiasi. Grade 2 terdiri dari 25% hingga 75% sel yang berdiferensiasi. Grade 3 terdiri dari <25% sel yang berdiferensiasi.³ Metode pengobatan yang direkomendasikan untuk ulkus Marjolin adalah eksisi lokal yang luas

dengan margin keamanan dua sampai empat cm. Jumlah biopsi yang diambil sebelum operasi juga merupakan masalah penting, direkomendasikan untuk meningkatkan jumlah biopsi dengan peningkatan diameter lesi.¹

Prognosis pasien dengan ulkus Marjolin dapat dipengaruhi oleh banyak faktor. *Grading* histologis dan ukuran tumor bernilai sangat penting. Tiftkcioglu dkk menyatakan bahwa tumor yang berdiameter lebih kecil dari 10 cm memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih baik dan yang lebih besar dari 10 cm lebih rentan terhadap metastasis jauh. Perkembangan akut, lokalisasi kepala dan leher atau ekstremitas atas, pola pertumbuhan eksofitik dan histopatologi yang berdiferensiasi baik merupakan faktor prognostik yang baik untuk perkembangan ulkus Marjolin. Akibatnya, ulkus Marjolin dapat dicegah dengan perawatan luka bakar yang efektif, pencangkokan kulit dini, pengobatan infeksi yang tepat, pencegahan kontraktur bekas luka dan eksisi dini lesi degenerative.¹

KESIMPULAN

Kemajuan dalam penelitian menyatakan bahwa terdapat hubungan antara proses inflamasi dan transformasi neoplastik, perkembangan tumor, perkembangan metastasis dan peluang terjadinya kekambuhan. Lesi atau perubahan karakteristik jaringan kronis sebaiknya dibiopsi untuk menyingkirkan keganasan. Kronisitas lesi, temuan klinis, dan korelasi klinis-patologis adalah kunci untuk diagnosis ulkus Marjolin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Oruc, M, dkk., Clinicopathological evaluation of Marjolin ulcers over two decades, Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2017. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kjms.2017.04.008>
2. Hobbs M, Campbell E, Braun KA, dkk. Multiple synchronous acute Marjolin ulcer: A report of 2 cases and literature review. JAAD Case Rep. 2019 Jun 8;5(6):511-513. doi: 10.1016/j.jdc.2019.04.002. PMID: 31205992;

- PMCID: PMC6558256.
3. Cavaliere R, Mercado DM, Mani M. Squamous Cell Carcinoma From Marjolin's Ulcer of the Foot in a Diabetic Patient: Case Study. *J Foot Ankle Surg.* 2018 Jul-Aug;57(4):838-843. doi: 10.1053/j.jfas.2017.11.016. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29503134.
 4. Iqbal FM, Sinha Y, Jaffe W. Marjolin's ulcer: a rare entity with a call for early diagnosis. *BMJ Case Rep.* 2015 Jul 15;2015:bcr2014208176. doi: 10.1136/bcr-2014-208176. PMID: 26177995; PMCID: PMC4513578.
 5. Al-Zacko SM. Malignancy in chronic burn scar: a 20 year experience in Mosul-Iraq. *Burns.* 2013 Nov;39(7):1488-91. doi: 10.1016/j.burns.2013.04.001. Epub 2013 Jun 13. PMID: 23768719.
 6. Tobin C, Sanger JR. Marjolin's Ulcers: A Case Series and Literature Review. *Wounds.* 2014 Sep;26(8):248-54. PMID: 25860780.
 7. Saaiq M, Ashraf B. Marjolin's ulcers in the post-burned lesions and scars. *World J Clin Cases.* 2014 Oct 16;2(10):507-14. doi: 10.12998/wjcc.v2.i10.507. PMID: 25325060; PMCID: PMC4198402.
 8. Opara KO, Otene IC. Marjolin's ulcers: a review. *Nigerian Health J* 2011;11:4.
 9. Pekarek B, Buck S, Osher L. A Comprehensive Review on Marjolin's Ulcers: Diagnosis and Treatment. *J Am Col Certif Wound Spec.* 2011 Sep;3(3):60-4. doi: 10.1016/j.jcws.2012.04.001. PMID: 24525526; PMCID: PMC3601857.
 10. Saaiq M, Siddiqui S. Marjolin's ulcers: A dreaded aftermath of inadequately managed deep burns. *Burns [Internet].* 2016;42(5):1143. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2015.10.034>.
 11. Dascălu IT. Histopathological Aspects in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Open Access J Dent Sci.* 2018;3(3).
 12. Meaume S, Fromantin I, Teot L. Neoplastic wounds and degenerescence. *J Tissue Viability* 2013; 22(4):122-30.
 13. Yu N, Long X, Lujan-Hernandez JR, dkk. Marjolin's ulcer: a preventable malignancy arising from scars. *World J Surg Oncol.* 2013 Dec 17;11:313. doi: 10.1186/1477-7819-11-313. PMID: 24341890; PMCID: PMC3896958.
 14. Choa R, Rayatt S, Mahtani K. Marjolin's ulcer. *BMJ.* 2015 Aug 19;351:h3997. doi: 10.1136/bmj.h3997. PMID: 26290491.
 15. Khan K, Giannone AL, Mehrabi E, dkk. Marjolin's Ulcer Complicating a Pressure Sore: The Clock is Ticking. *Am J Case Rep.* 2016 Feb 22;17:111-4. doi: 10.12659/ajcr.896352. PMID: 26898816; PMCID: PMC4763807.
 16. Fairbairn NG, Hamilton SA. Management of Marjolin's ulcer in a chronic pressure sore secondary to paraplegia: a radical surgical solution. *Int Wound J.* 2011 Oct;8(5):533-6. doi: 10.1111/j.1742-481X.2011.00831.x. Epub 2011 Aug 9. PMID: 21827630; PMCID: PMC7950692.
 17. Bernhard K, Morgan K, Kruse D, dkk. Rare Presentation of a Marjolin's Ulcer Secondary to a Post-Traumatic Injury. *J Foot Ankle Surg.* 2017 Jan-Feb;56(1):112-116. doi: 10.1053/j.jfas.2016.07.011. Epub 2016 Sep 3. PMID: 27600488.
 18. Chaturvedi G, Gupta AK, Das S, dkk. Marjolin Ulcer: An Observational Epidemiological Study From a Tertiary Care Centre in India. *Ann Plast Surg.* 2019 Nov;83(5):518-522. doi: 10.1097/SAP.0000000000001995. PMID: 31567416.
 19. Saltvig I, Matzen SH. Marjolin's ulcer in a 20 years old split thickness skin graft on the knee-A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2018;42:102-103. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.11.059. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29241101; PMCID: PMC5730427.
 20. Piotrowski I, Kulcenty K, Suchorska W. Interplay between inflammation and cancer. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2020 May-Jun;25(3):422-427. doi: 10.1016/j.rpor.2020.04.004. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32372882; PMCID: PMC7191124.