

TRANSFORMAREA MALIGNĂ A ULCERELOR VENOASE CRONICE ALE MEMBRELOR INFERIOARE: ASPECTE CLINICE, PATOGENETICE ȘI TERAPEUTICE

MALIGNANT TRANSFORMATION OF CHRONIC VENOUS LEG ULCERS: CLINICAL, PATHOGENETIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

CĂTĂLINA ANCA MUNTEANU**, CRISTINA COLAC-BOȚOC**, ROXANA PARASCHIVA
CIOBANU**, ANTONIA ELENA HUȚANU**, DIANA ȘTEFANIA DÎRZU**, DANIEL CONSTANTIN
BRĂNIȘTEANU***,****, CĂTĂLINA ONU-BRĂNIȘTEANU*****, DACIANA ELENA BRĂNIȘTEANU*,**

Rezumat

Ulcerele venoase cronice ale membrelor inferioare reprezintă o patologie dermatologică frecventă, asociată cu o morbiditate crescută, în special la pacienții vârstnici. Deși transformarea malignă a acestor leziuni este rară, implicațiile clinice și prognostice sunt semnificative. Cel mai frecvent neoplasm cutanat asociat este carcinomul scuamocelular (CSC), urmat de carcinomul bazocelular (CBC). Aceste neoplazii pot apărea fie de novo, fie prin transformarea malignă a unei leziuni cronice — fenomen cunoscut clasic sub denumirea de ulcer Marjolin.

Diferențierea clinică între un ulcer benign și unul aflat în proces de transformare malignă este adesea dificilă, din cauza aspectului clinic similar. Diagnosticul întârziat este frecvent, ceea ce determină prezentări în stadii avansate, cu risc crescut de complicații severe, inclusiv amputația membrului afectat sau diseminarea sistemică.

Summary

Chronic venous leg ulcers (CVLUs) are a common dermatologic condition with significant morbidity, particularly in the elderly. While malignancy arising in the context of these ulcers is rare, the clinical and prognostic implications are profound. The most frequently associated skin cancer is squamous cell carcinoma (SCC), followed by basal cell carcinoma (BCC). These malignancies may either originate de novo or result from chronic inflammation and tissue damage in long-standing ulcers—a transformation classically referred to as Marjolin's ulcer. The clinical differentiation between a benign chronic ulcer and one undergoing malignant transformation is often challenging due to overlapping features. Delayed diagnosis is common, often leading to advanced-stage presentations with poor outcomes, including amputation or metastatic spread. This

* Disciplina de Dermatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România
Discipline of Dermatology, “Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania;

** Spitalul Clinic CF Iași, Clinica de Dermatologie, Iași, România
University Clinical Railways Hospital, Dermatology Clinic Iași, Romania

*** Disciplina de Oftalmologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași, România
Discipline of Ophthalmology, “Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania;

**** Spitalul Clinic CF Iași, Clinica de Oftalmologie, România
University Clinical Railways Hospital, Ophthalmology Clinic Iași, Romania

***** Secția de Chirurgie Vasculară, Spitalul „Sf. Pantelimon”, București, România
Department of Vascular Surgery, “St. Pantelimon” Hospital, Bucharest, Romania

Această lucrare oferă o analiză detaliată a mecanismelor fiziopatologice implicate în transformarea malignă, punând accent pe rolul inflamației cronice, tulburărilor de epitelizare, imunosupresiei locale și modificărilor moleculare, precum supraexpresia metaloproteinazelor și a proto-oncogenelor. Sunt abordate strategiile de diagnostic, în special importanța examinării histopatologice și identificarea semnelor clinice de alarmă, precum și opțiunile terapeutice actuale – de la excizia chirurgicală până la tratamentele adjuvante în cazurile inoperabile.

Având în vedere comportamentul agresiv al CSC apărut pe ulcere venoase cronice, suspiciunea clinică precoce și biopsierea leziunilor atipice reprezintă pași esențiali în îmbunătățirea prognosticului și a calității vieții pacientului.

Cuvinte-cheie: ulcer cronic venos al membrelor inferioare; carcinom scuamocelular; carcinom bazocelular; ulcer Marjolin; transformare malignă; inflamație cronică.

review provides a comprehensive overview of the pathophysiologic mechanisms involved in malignant degeneration, including the role of chronic inflammation, impaired wound healing, local immunosuppression, and molecular changes such as overexpression of matrix metalloproteinases and proto-oncogenes. It also explores diagnostic strategies, with emphasis on the role of histopathological examination and clinical red flags, as well as current therapeutic options – ranging from surgical excision to adjuvant therapies in inoperable cases. Given the potentially aggressive nature of SCC arising from CVLUs, early suspicion and timely biopsy of atypical ulcers are crucial for improving patient prognosis and quality of life.

Keywords: chronic venous leg ulcer; squamous cell carcinoma; basal cell carcinoma; Marjolin's ulcer; malignant transformation; chronic inflammation; histopathology; wound healing; skin cancer.

Intrat în redacție: 21.07.2025

Acceptat: 27.08.2025

Received: 21.07.2025

Accepted: 27.08.2025

Introducere

Cancerle cutanate asociate ulcerelor cronice ale membrelor inferioare sunt adesea subdiagnosticate. Acestea pot apărea fie prin transformarea malignă a unei ulceratii cronice – cel mai frecvent în carcinom scuamos (CSC) – fie pot apărea independent, mimând clinic un ulcer venos. Prezentarea lor variază considerabil: de la leziuni aparent benigne, la formațiuni exofitice evidente. De regulă, aceste neoplasme se dezvoltă după o perioadă îndelungată de evoluție a unui ulcer cronic [1,2].

Tocmai de aceea, ghidurile actuale și experții din domeniu recomandă biopsierea ulcerelor cronice atipice, pentru un diagnostic corect și identificarea precoce a eventualelor modificări clinice suspecte [5].

Această lucrare urmărește să sintetizeze datele existente privind riscul de degenerare malignă a ulcerelor venoase cronice, în contextul prevalenței ridicate a acestora [3]. Deși această complicație este considerată rară, studiile o documentează. Spre exemplu, în cercetarea condusă de Fischerman și colaboratorii săi, dintr-un lot de 6500 de pacienți cu ulcere venoase cronice, doar un singur caz a prezentat

Introduction

Skin cancers associated with chronic leg ulcers (CLUs) are often underrecognized and may either result from the malignant transformation of CLUs, typically evolving into squamous cell carcinoma (SCC), or develop independently and resemble CLUs. The clinical presentation of skin cancers related to CLUs can vary widely, from seemingly benign lesions to clearly exophytic growths. Marjolin's ulcer generally arises after an extended period of having a chronic leg ulcer. Consequently, guidelines and experts advocate for the biopsy of atypical CLUs to ensure proper diagnosis and to assess for any inappropriate clinical changes.

In this review we aimed to bring to light information regarding the possibility of malignant degeneration in chronic venous ulcers, given the widespread occurrence of this condition.

Malignant degeneration of chronic venous ulcers is infrequent. Some examples from the literature reflect the rarity of this complication, in the study conducted by Fischerman et al [3], on 6500 patients with chronic venous ulcers, only one case with malignant degeneration was

transformare malignă [3]. Un alt exemplu, studiul realizat de Nobl, a identificat 1 caz de carcinom cutanat la 200 de pacienți evaluați [4].

Este important de subliniat că numeroase tumori cutanate ulcerate pot imita un ulcer venos — și invers. În fața unui pacient cu insuficiență venoasă cronică (IVC), stadiul C6 CEAP, care prezintă leziuni refractare la tratamentele convenționale, trebuie luată în considerare și posibilitatea unei transformări maligne. Aceste tumori sunt frecvent diagnosticate tardiv, iar evoluția lor este adesea agresivă, cu risc de amputație sau chiar diseminare sistemică, ceea ce le conferă un prognostic rezervat [5].

Epidemiologie

Prevalența exactă a cancerelor cutanate apărute pe fondul ulcerelor venoase cronice nu este cunoscută cu precizie. Din punct de vedere histologic, cel mai frecvent tip identificat este carcinomul scuamocelular, urmat de carcinomul bazocelular. În studiul realizat de Combemale și colaboratorii săi — cel mai extins studiu pe această temă — dintre cele 85 de cazuri analizate, 97,6% (83 de cazuri) au fost carcinoame scuamoase, iar 2,4% carcinoame bazocelulare [5]. Au fost raportate și cazuri rare de melanom malign, limfom sau sarcom dezvoltate pe fondul unor ulcere venoase cronice [5,6].

Fiziopatologia ulcerelor cronice

Potențialul malign și mecanismele patogenetice în ulcerile cronice

Au fost propuse mai multe ipoteze privind mecanismele prin care ulcerile cronice ale membrilor inferioare pot suferi o transformare malignă. Cu toate acestea, etiologia exactă rămâne controversată și incomplet înțeleasă [7,8].

Arons și colaboratorii au descris o progresie histologică ce pornește de la acantoză (îngroșarea stratului spinos epidermic), continuând cu hiperplazie bazală și atipie celulară, apoi cu hiperplazie pseudoepiteliomatoasă, ajungând în cele din urmă la carcinom epidermoid [9]. Pe de altă parte, Gan și colegii săi au emis ipoteza că infecțiile cronice ar putea activa celule neoplazice latente, favorizând transformarea malignă [8]. Într-o altă teorie, Fleming și colaboratorii

detectat. Also, in the study conducted by Nobl, one patient out of 200 was diagnosed with skin carcinoma [4].

It is very important to state that many ulcerated skin tumors can mimic a venous ulcer and vice versa. A rigorous clinical evaluation is necessary and when we are in front of a patient with chronic venous insufficiency (CVI) C6 CEAP stage with ulcers that do not respond to conventional therapies, we must consider the possibility of malignant degeneration, considering the aggressive evolution of these types of tumors, the vast majority being diagnosed late, leading to an unfavorable prognosis, with the risk of amputation of the affected limb or the risk of systemic dissemination [5].

Epidemiology

The prevalence of skin tumors arising on chronic venous ulcers is unknown. In terms of histological subtype, the most common is squamous cell carcinoma, in second place being basal cell carcinoma. In the study conducted by Combemale et al, which included the largest series of skin carcinomas arising on chronic venous ulcer, 97,6 % (83 out of 85) were SCC and 2,4% were BCC. Cases of malignant melanoma, lymphoma or sarcoma developed on chronic venous ulcers have also been reported [5,6].

Pathophysiology of Chronic Ulcers

The Malignant Potential and Pathogenetic Mechanisms in Chronic Ulcers

There are several hypotheses regarding the mechanism of malignant transformation in chronic leg ulcers, but the exact aetiology remains controversial and poorly understood [7,8].

Arons et al proposed a progression from acanthosis, an increased thickness of the prickle cell layer of skin, to basal cell hyperplasia and atypia, then pseudoepitheliomatous hyperplasia, and eventually epidermoid carcinoma [9].

Gan et al proposed that infection stimulated dormant neoplastic cells to develop into cutaneous malignancy [8].

Fleming et al surmised that local deposition of toxins released from chronically inflamed

sugerează că depozitele locale de toxine eliberate de țesuturile inflamate cronic pot induce mutații maligne [10].

Atât Arons, cât și Fleming, au subliniat că traumatismele repetate, prin implantarea mecanică a celulelor epidermice în derm, pot declanșa un răspuns inflamator de tip corp străin, favorizând modificări celulare asemănătoare cu cele observate în degenerarea granulomatoasă sau în formarea chisturilor de incluziune [9,10].

Comparativ cu pielea sănătoasă sau cu rănilor acute, Ouahes și colaboratorii au evidențiat o expresie crescută a proto-oncogenelor în rănilor cronice – gene cu rol esențial în proliferarea celulară [11].

Principalii factori de risc suspectați că favorizează transformarea malignă sunt: expunerea prelungită la produși citotoxici ai inflamației cronice, tulburările ciclului mitotic și implantarea celulelor epidermice care induc un răspuns inflamator de tip corp străin la nivelul dermului [8].

În ceea ce privește ciclul celular, Ch'ng și colaboratorii au evidențiat implicarea mastocitelor periulcerative, care pot acționa ca factori declanșatori ai transformării maligne. Acestea perturbă ciclul mitotic normal prin eliberarea de proteaze ce distrug stroma, facilitând migrarea endotelială a celulelor tumorale. În plus, mastocitele secretă factori de creștere precum FGF-2 și IL-8, care stimulează proliferarea celulelor maligne. Tot ele favorizează angiogeneza, esențială în dezvoltarea tumorală [12].

Microambientul ulcerului cronic este caracterizat de o degradare accentuată a matricei extracelulare. Citokinele proinflamatorii, precum TNF- α , TNF- β și PDGF, cresc rata mitozei și stimulează sinteza de matrice nouă. Pentru ca procesul de regenerare să se desfășoare eficient, este necesară activarea inhibitorilor metaloproteinazelor (TIMP-1 și TIMP-2) [13–15].

Se știe că, în ulcerele venoase cronice, vindecarea este întârziată din cauza dezechilibrului între sinteza și degradarea matricei extracelulare. Acest cerc vicios este întreținut de disfuncția granulocitelor, care eliberează inadecvat factori de creștere. Drept urmare, nivelurile de PDGF sunt reduse, iar concentrația de metaloproteinaze (MMP) crește, menținând rana într-un stadiu cronic [16].

tissue would induce malignant mutation of cells [10].

Both Arons et al and Fleming et al proposed that repetitive mechanical deposition of epidermal cells into the dermal layer would cause a foreign body reaction and cellular alteration resulting in a granulomatous degeneration similar to the development of an inclusion cyst literature [9,10].

In comparison to healthy skin or acute wounds, Ouahes et al. found that chronic wounds had enhanced expression levels of proto-oncogenes, which are known to be responsible for cellular proliferation [11].

Giving all the above, the most important risk factors presumed to be responsible of this process include: exposure to cytotoxic byproducts of chronic inflammation, an impaired mitotic cycle and epidermal implantation resulting in a dermal foreign body reaction [8].

In regard to the mitotic cycle, Ch'ng et al delineated the role of peri-wound mast cells as catalysts for malignant development. These agents interrupt the normal cutaneous cell cycle, and protease release can also cause stromal disruption that allows endothelial migration of cancerous cells. Mast cell mediators (fibroblast growth factor-2 and interleukin-8) stimulate mitosis of dormant malignant cells. Mast cells stimulate the necessary angiogenesis for tumor cells to rise in healthy tissues [12].

This microenvironment perpetuates a persistent degradation of extracellular matrix proteins. (TNF) α and β , in addition to PDGF, raise mitosis rate and stimulate extracellular matrix production. To acquire complete wound healing, is necessary an increase of inhibitors of MMP (TIMP1, TIMP-2) [13,14,15].

It is well known that in chronic leg ulcers, wound healing is affected because of an imbalance of regeneration and degeneration of the extracellular matrix. This vicious circle is maintained by an intrinsic dysfunction of the granulocytes with the disturbed release of growth factors. This phenomenon induces the decrease of platelet derived growth factor (PDGF) levels and an increase of matrix-metalloproteinases (MMP) level. Persistently high levels of MMP lead to the chronicity of a wound [16].

Inflamația persistentă este accentuată de contaminarea bacteriană și de microtraumatisme repetate, adesea nedureroase. Granulocitele activate de endotoxine bacteriene, fragmente de matrice și detritus celular eliberează un amestec complex de citokine, în special TNF- α și IL-1 β , care mențin inflamația. În acest mediu inflamator cronic, în care coexistă mitoze accelerate și degradare stromală, pot apărea condiții favorabile proliferării celulare anormale. Acest mecanism susține rolul central al inflamației în dezvoltarea cancerului pe fondul ulcerelor cronice. De altfel, unele studii au arătat că pacienții tratați cu antiinflamatoare nesteroidiene, precum aspirina sau ibuprofenul, prezintă un risc ușor, dar semnificativ redus de dezvoltare a CSC [17,18].

Cea mai delicată etapă a vindecării este reepitelizarea. În acest moment, keratinocitele intră într-o fază de hiperproliferare și migrare în patul plăgii. Modificările celulare care apar în această etapă seamănă cu cele implicate în inițierea și metastazarea cancerului — cu mențiunea că, în procesul normal de vindecare, aceste mecanisme sunt autolimitative [19].

Efecte carcinogene directe au fost observate și în urma acumulării de toxine provenite din țesutul necrotic, dar și din dezechilibrele citokinice caracteristice microambientului rănilor cronice. Se consideră că țesutul cicatricial vechi își pierde capacitatea imunologică, inclusiv prin reducerea celulelor dendritice, ceea ce permite celulelor tumorale să scape de controlul imun și să devină mai agresive [20].

Ulcerale venoase cronice și pielea aparent sănătoasă pot împărtăși anumiți factori de risc, precum expunerea la radiațiile UV — mai ales la femei. Radiațiile UV-B determină degranularea mastocitelor, cu eliberarea de neuropeptide și proteaze în țesuturile adiacente, ca mecanism de apărare [21]. Excesul acestor proteaze, în lipsa inhibitorilor specifici, dereglează echilibrul local, afectând procese esențiale precum controlul inflamației, răspunsul imun, chemotaxia, regenerarea tisulară și apoptoza [22].

Imunodepresia, frecvent întâlnită la pacienții cu diabet zaharat, poate fi un factor favorizant important în procesul de transformare malignă [23].

Un alt factor de risc major este staza venoasă. În cazul ulcerelor venoase cronice de lungă

This prolonged inflammatory reaction, is further caused by bacterial contamination and repetitive painless tissue damaging. Immigrated granulocytes stimulated by bacterial endotoxins, fragments of extracellular matrix and cellular detritus secrete a mixture of cytokines and growth factors. In particular, TNF α and interleukin 1 β (IL 1 β) lead to sustained chronic inflammation. In this (micro)environment of chronic inflammation, stimulated mitosis, degradation and regeneration of extracellular matrix lies the cornerstone of abnormal cell proliferation. Therefore, inflammation is a key driver in development of cancer in chronic wounds. This is emphasized by several studies reporting small but significant lower risk of SCC in people taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, e.g., aspirin or ibuprofen [17,18].

The most critical phase in wound healing is the reepithelialisation, when keratinocytes initiate hyperproliferation and migration on the wound bed. Alterations in keratinocytes during re-epithelialization are rather similar to those that occur during cancer initiation and metastasis, with the crucial difference being that the hyperproliferative behaviour is (normally) self-limiting in case of wound repair [19].

Potentially direct carcinogenic effects of toxins generated by necrotic tissue are highlighted, along with the imbalance of cytokines in the microenvironment of chronic wounds. Additionally, it is believed that areas of chronic scar tissue lose immunologically active cells, such as dendritic cells. Malignant cells escape immune detection and become more aggressive and prone to metastasis [20].

Chronic leg ulcers as well as non-ulcerated skin may present similar risk factors, for example, the influence of sunlight, found especially in women. In response to UV-B radiation exposure, mast cells degranulate, resulting in neuropeptide and protease release into the surrounding tissues, as a defence mechanism [21]; the excess of proteases, if they cannot be controlled by specific inhibitors, affects the homeostasis of the skin, therefore the ability to regulate inflammation, immune response, chemotaxis, cytokine expression, vascular function, tissue repair and apoptosis will be completely altered [22].

durată, staza favorizează inflamația cronică persistentă și proliferarea celulară anormală. Astfel, riscul de malignizare crește proporțional cu durata de evoluție a leziunii [24].

Multiplele fețe ale ulcerelor venoase malignizate

Ulcer malign primar sau malignitate secundară?

Delimitarea clară între tumorile cutanate primare și cele secundare dezvoltate pe fondul ulcerelor cronice rămâne o provocare, deoarece nu există criterii universale acceptate. Majoritatea studiilor se bazează pe prezența insuficienței venoase cronice (IVC) avansate și pe antecedente de ulceratii persistente, de lungă durată [25,26].

În studiul realizat de Silverman și colab., tumorile au fost considerate primare dacă debutul lor a fost înregistrat cu mai puțin de 3 ani înaintea efectuării biopsiei [25].

Pe de altă parte, Lidell K. a sugerat că, pentru a permite o posibilă transformare malignă, modificările cutanate induse de staza venoasă ar trebui să fie prezente timp de cel puțin 2-3 ani [26].

Conform cercetării conduse de Yang și colaboratorii săi, 75% dintre pacienții cu ulcere venoase au răspuns la tratamentele convenționale în decurs de 3-6 luni. Prin urmare, biopsia a fost rezervată cazurilor de ulcere cronice recurente, care fie nu au răspuns la tratamente după această perioadă, fie prezentau semne clinice sugestive pentru malignitate (suprafață nodulară neregulată, margini ridicate sau ever-sate, tegument ferm înconjurător cu lipodermato-scleroză sau țesut de granulație proeminent la baza leziunii) [27].

În ceea ce privește perioada de latență până la apariția transformării maligne, aceasta a fost extrem de variabilă: între 20 de săptămâni și 7,2 ani în studiul lui Yang, iar în alte lucrări — între 11 și 75 de ani, cu o medie de 30-35 de ani [28-30]. Totuși, în literatură există și cazuri rare de malignizare rapidă, apărută în doar 6 săptămâni după un traumatism local [31]. Se pare că, la pacienții mai tineri, perioada de latență până la degenerarea malignă este, în general, mai lungă [32].

Reduction of immune defence, as often observed in diabetic patients, can also favour malignant transformation [23].

Another important risk factor is venous stasis also considered an inducer of malignant transformation, especially for the long-lasting non-healing leg ulcers. In these cases, the malignant change in VLU is directly related with the duration of the ulcer [24].

The multiple faces of the Malignant Venous Ulcers

Primary malignant ulcer or secondary malignancy?

The criteria for differentiating primary tumors from secondary ones are not clear, most studies are based on the history of patients with advanced CVI with long-term ulcerations [25,26].

In the study conducted by Silverman et al, the primary malignancies were the lesions that debuted less than 3 years prior to the biopsy [25].

Lidell K suggested that skin changes caused by venous stasis should be present for at least 2-3 years to determine malignant degeneration [26].

In the study led by Yang et al, 75% of the patients with venous ulcers responded to conventional therapy in a time interval between 3-6 months, which is why the biopsies were limited only to cases of recurrent chronic ulcers that did not respond to conventional therapies after that time interval and in those that presented characteristics that might suggest malignancy (irregular nodular appearance of the ulcer surface, raised or rolled edge, firm surrounding skin with lipodermatosclerosis or raised granulation tissue in an area of the ulcer base). Malignant ulcerations had a latency period for development between 20 weeks and 7.2 years [27]. In other studies, the latency period was between 11 and 75 years, with an average of 30 to 35 years [28-30]. Cases of acute Marjolin ulcer have also been reported in the literature, 6 weeks after injury [31]. The younger the patient, the longer the latency period for malignant degeneration [32].

Carcinomul scuamos în contextul ulcerelor cronice

Carcinomul scuamocelular este forma histologică de malignitate cutanată cel mai frecvent asociată cu ulcerale venoase cronice [25,33]. Într-un studiu amplu realizat de Baldursson și colab., dintr-un total de 10.913 pacienți diagnosticați cu insuficiență venoasă cronică (IVC), au fost identificate 23 de cazuri de carcinom scuamos, dintre care 17 au fost considerate malignități secundare. Pe baza acestor date, autorii au concluzionat că riscul de transformare malignă la pacienții cu IVC este de aproximativ cinci ori mai mare decât în populația generală [33].

Rezultate similare au fost raportate și de Silverman și colab., care, dintr-un total de 14 cazuri de carcinom scuamos localizat la nivelul membrelor inferioare, au identificat 4 pacienți cu antecedente de IVC avansată [25].

Carcinomul bazocelular și ulcerale cronice

Deși carcinomul bazocelular (CBC) reprezintă cea mai frecventă formă de tumoră cutanată non-melanom, asocierea acestuia cu ulcerale venoase cronice este rar întâlnită [34].

Majoritatea cazurilor raportate în literatură implică pacienți cu ulceratii cronice care nu au răspuns la tratamentele topice convenționale și care, ulterior, au prezentat semne clinice sugestive pentru transformare malignă: creșterea progresivă a leziunii, margini neregulate și reliefate, prezența unui țesut de granulație hiperkeratotic anormal, sângerare și durere [24,34,35].

Alte tipuri de tumori în ulcerale cronice

Angiosarcomul reprezintă o formă extrem de agresivă de cancer, care poate fi asociată și cu ulcerale venoase cronice [36]. Majoritatea cazurilor de melanom malign ulcerat la nivelul gambei raportate în literatură implică melanomul acrolentiginos, adesea diagnosticat greșit inițial ca ulcer diabetic. De asemenea, melanomul malign a fost frecvent observat pe cicatrici cronice, susținând ipoteza că acesta poate apărea în timp pe leziuni cutanate persistente [37]. Un studiu de caz realizat de Gan și colab. descrie degenerarea unui ulcer cronic calcanean de

Scuamocellular Carcinoma in Chronic Ulcers

Squamous cell carcinoma is the most common histopathological form of skin malignancy that can occur in the context of venous ulcers [25,33]

In the study led by Baldursson et al: from a total of 10,913 patients with CVI, 23 cases of sSCC were diagnosed, of which 17 were categorized as secondary malignancies. On this basis, it was concluded that the risk of malignant degeneration in this category of patients is 5 times higher than in the general population [33].

In the study led by Silverman et al in 14 cases of SCC located in the lower limbs, 4 patients had a history of advanced CVI [25].

Basocellular Carcinoma in Chronic Ulcers

Although basal cell carcinoma is the most common nonmelanoma skin tumor, its association with chronic venous ulcer is rare [34].

Most of the BCC cases reported in the literature are based on patients with a medical history of chronic venous ulcers that do not respond properly to topical treatments, subsequently presenting clinical characteristics suggestive of malignancy (increase in size, elevated anfractuous margins, the presence of an abnormal hyperkeratotic granulation tissue, bleeding, pain) [24,34,35].

Other Types of Tumours in Chronic Ulcers

Angiosarcoma is a very aggressive form of cancer which likewise can be associated with chronic venous ulcers [36].

The majority of cases of lower leg ulcerating malignant melanoma reported in the literature involve acrolentiginous melanoma that was incorrectly diagnosed as diabetic foot ulcers. On the other hand, malignant melanoma has frequently been reported to occur on chronic scars, supporting the theory that it can develop in open wounds over time [37].

In a case study, Gan et al. describe how a chronic heel pressure ulcer gave rise to a malignant melanoma. Since the ulcer had been present for 18 years prior to the tumor's discovery, a malignant transformation into

presiune, prezent de 18 ani, într-un melanom malign. Deși nu existau examene histologice anterioare ale ulcerăției, lentoarea creșterii tumorii susține ipoteza unei transformări maligne treptate [38].

În literatura de specialitate există un singur caz raportat de melanom malign pigmentat dezvoltat pe un ulcer venos cronic. Totuși, dată fiind raritatea acestei asocieri, este posibil ca aceasta să fi fost o coincidență [39].

În cazul suspiciunii de apariție a tumorilor maligne pe ulcere cronice, trebuie luate în considerare și entități tumorale rare, precum carcinomul cu celule Merkel, limfomul, sarcomul Kaposi, leiomyosarcomul sau histiocitomul fibros malign [40–43].

Metode de diagnostic

Criterii Anamnestice

În prezent, nu există un standard unanim acceptat sau ghiduri clinice pentru diagnosticarea ulcerelor maligne, însă în ultimul deceniu au fost depuse eforturi semnificative pentru a adresa această problemă [44,45].

În acest context, Ju Tian și colab. au propus recent un algoritm concis pentru a accelera procesul diagnostic și a reduce erorile. Diagrama evidențiază importanța identificării factorilor de risc, a caracteristicilor atipice și stabilirea necesității unei biopsii sau a adoptării unei strategii „watch-and-wait” [46].

În mod similar, Catherine N. Tchanque-Fossuo și colab. au sugerat un algoritm similar pentru managementul ulcerelor venoase malignizate, subliniind necesitatea unui ghid de diagnostic și tratament disponibil, detaliat pas cu pas [47].

Există un consens în literatura de specialitate că biopsia reprezintă standardul de aur pentru confirmarea diagnostică a ulcerelor maligne [48].

Totuși, cel mai important aspect al investigației unui ulcer este realizarea unei anamneze detaliate, urmată de un examen clinic sistematic. Scopul este obținerea unui diagnostic corect și precoce, pentru a evita investigațiile sau tratamentele inutile, care pot duce, în majoritatea cazurilor, la subdiagnosticare [49,50].

Ca regulă generală, anamneza corect realizată poate aduce la suprafață detalii esențiale care

melanoma might be assumed even if no prior histological examinations of the ulcer have been disclosed. Such modest growth would be highly unusual for a malignant melanoma [38].

There has been reported in literature only one case of pigmented malignant melanoma developed on a chronic venous ulcer, but given the rarity of this association it was probably a chance occurrence [39].

When suspicion of a malignant tumor in a chronic scar arises, additional rare tumour entities must be taken into account for diagnostic purposes, including Merkel cell carcinoma, lymphoma, Kaposi's sarcoma, leiomyosarcoma, or malignant fibrous histiocytoma [40-43].

Diagnosis in Malignant Ulcers

Anamnestic Diagnosis Criteria

For the moment, there is currently no agreed standard or clinical *guidelines* for the identification of MU, but in the past decade, considerable efforts have been made on overcoming this problem [44,45].

In this purpose, Ju Tian et al, has proposed in a recent study a concise algorithm, meant to speed up the *diagnostic* process and reduce errors. The diagram indicates the importance of recognizing the risk factors, the atypical features and establish whether is mandatory to perform a biopsy or adopt a watch-and-wait approach [46].

In a similar way, Catherine N Tchanque-Fossuo et al, suggested a flowchart for the management of venous leg ulcers, pointing out the importance of an available step-by step diagnostic and treatment guide [47].

There is consensus in the literature that tissue biopsy is the gold standard in order to obtain *diagnostic certainty* of MU [48].

However, as clinicians, the most important aspect when starting to investigate an ulcer, is an inquiry into the patient's detailed general history, followed by a thorough and systematic clinical examination. The aim is to achieve a complete, correct and early diagnosis, in order to avoid unnecessary investigations or treatments, that in most of the cases leads to underdiagnosis [49,50].

As a general rule, it is most useful to outlook for a back-to-basics concept. Patient anamnesis, when *performed* correctly, can bring to the surface

altfel ar putea fi omise [51]. De exemplu, aceasta poate identifica factori de risc relevanți, precum istoricul de arsuri, boala venoasă, diabetul, tromboza venoasă profundă, traumele sau intervențiile chirurgicale, obezitatea, sarcinile multiple, claudicația intermitentă, osteomielita cronică, leziunile induse de radiații și ulcerul de presiune [5,52,53].

Criterii Clinice pentru Diagnosticul Ulcerelor Maligne

Un examen clinic bine realizat al unui ulcer trebuie să înceapă prin descrierea locației, dimensiunii, formei leziunii, culorii bazei, formei marginii, adâncimii ulcerului și structurii secreției [54].

Mnemotehnica „BBEDDS” este o metodă utilă și concisă pentru inspectarea, caracterizarea și diferențierea unui ulcer [55]:

- **B - Basics (Baze)** – locație, dimensiune, formă;
- **B - Base (Bază)** – culoare (roșu, roz, alb, negru);
- **E - Edge (Margine)** – (Plat, înclinat pentru ulcere venoase; Margine adâncă pentru ulcere arteriale/neuropatice; arterială = dureroasă, neuropatică = nedureroasă; margine subminată pentru ulcere de presiune);
- **D - Depth (Adâncime)** – măsurarea înălțimii (mm);
- **D - Discharge (Secreție)** – seroasă (clară), sanguinolentă, purulentă;
- **S - Surroundings (Împrejurimi)** – modificări ale pielii, culoare, cicatrici.

Prezența următoarelor caracteristici ar trebui să trezească suspiciuni de malignizare:

Localizare atipică

Ulcerul non-malign, precum cele de etiologie venoasă, arterială sau neuropatică, au de obicei margini bine delimitate, iar recunoașterea zonelor anatomice tipice în care apar este esențială pentru identificarea leziunilor cu aspect neobișnuit. De exemplu, ulcerul venoasă apar frecvent în regiunea „gaiter” a membrului inferior (între maleole și jumătatea gambei). Ulcerul ischemic sau neuropatic sunt localizate, în

important details that otherwise might be overlooked [51]. For example, it can identify important risk factors such as history of burns, venous disease, diabetes, deep vein thrombosis, trauma/surgical procedures, obesity, multiple pregnancies, intermittent claudication, chronic osteomyelitis, radiation induced wounds, pressure ulcers [5,52,53].

Clinical Diagnosis Criteria

A well conducted clinical examination of an ulcer has to start by describing the site, size and shape of the wound, colour of the base, shape of the border, depth of the ulcer and structure of the discharge [54].

When the ulcer takes a long time to heal and the patient relapses, it should be assumed that the ulcer is malignant, especially if the secretions increase, smell bad, or are likely to contain blood [54].

The “BBEDDS” mnemonic is a very helpful and succinct method for inspecting, characterizing, and differentiating an ulcer [55]:

- **B - Basics** – site, size, shape;
- **B - Base** – colour (red, pink, white, black);
- **E - Edge**: (Flat, sloping (venous); Punched-out (arterial/neuropathic); arterial = pain, neuropathic = no pain; Under-mined (pressure sores); Rolled edge (basal cell carcinoma); Everted edge (squamous cell carcinoma);
- **D - Depth** – measure height (mm);
- **D - Discharge** – serous (clear), blood, purulent;
- **S - Surroundings** – skin changes, colour, scars;

The presence of the following characteristics should prompt a suspicion of cancerous ulcers:

Atypical location

Non-malignant ulcers, such as venous stasis, arterial, or neuropathic ulcers, are well-described, and it's important to be aware with the typical anatomical places where these wounds usually originate in order to spot anomalies. In the gaiter region of the lower leg (from the malleoli to the mid-calf), venous ulcers are frequently encountered; Typically, bony prominences are where the ischemic or neuropathic ulcers

mod caracteristic, la nivelul proeminențelor osoase. În schimb, ulcerele situate pe gambă sunt mai puțin asociate cu patologie vasculară și ar trebui să ridice suspiciuni privind o posibilă cauză vasculitică, infecțioasă sau malignă [56,57]. Totodată, ulcerele cronice venoase din regiunea gaiter, care nu răspund la tratamentul convențional, trebuie investigate suplimentar din perspectiva unei transformări maligne, având în vedere acest potențial [58].

Aspect atipic

Pe lângă localizare, aspectul unui ulcer poate oferi indicii clinice valoroase despre etiologia acestuia. Semne sugestive pentru o posibilă malignitate includ: persistența îndelungată a leziunii, marginile ridicate sau răsucite anormal, modificări ale formei sau dimensiunii, precum și

develop, while calf ulcers are not frequently associated with vascular pathology and should raise suspicion for vasculitic, infectious, or malignant aetiologies [56,57].

However, because of their potential to develop into malignancy, chronic venous stasis ulcers in the gaiter region that are resistant to routine therapies should be further examined for malignancy [58].

Atypical appearance

In addition to its location, an ulcer's appearance offers crucial clinical hints about its genesis. Long-standing ulcers with abnormally elevated or rolled wound edges, changes in shape or size, and abundant granulation tissue in the ulcer base with or without expansion beyond the



Figura 1. Carcinom scuamocelular bine diferențiat dezvoltat pe un ulcer venos cronic situat pe fața anteromedială a gambei stângi, la un pacient cu ulcer venos recurent, refractar la terapiile convenționale, prezentând mai multe semne de alarmă: formațiune proeminentă, neregulată, localizată la marginea inferioară, aspect nodular neregulat al suprafeței ulcerului, tegument inconjurator ferm, cu lipodermatoscleroză (caz din Clinica Dermatologie a Spitalului Clinic C.F. Iași, cu considerații ale D.E. Brănișteanu).

Figure 1. Well-differentiated squamous cell carcinoma arising in a chronic venous ulcer on the anteromedial aspect of the left lower limb in a patient with recurrent venous ulcer, unresponsive to conventional therapies with several red flag signs: irregular raised growth located on the lower edge, irregular nodular appearance of the ulcer surface, firm surrounding skin with lipodermatosclerosis (case report of the C.F Iași Clinical Hospital's Dermatology Clinic, with considerations D.E. Brănișteanu).

prezența unui țesut de granulație abundent în baza ulcerului, uneori cu extindere dincolo de limitele sale [56,59].

Alți indicatori, deși mai puțin specifici, includ mirosul neplăcut, marginile neregulate și intensificarea durerii [60].

Diagnosticul histopatologic

Majoritatea autorilor recomandă recoltarea de biopsii multiple din zone diferite ale ulcerului pentru a reduce riscul de rezultate fals-negative, care pot apărea atunci când se efectuează o singură biopsie. În unele cazuri, modificările displazice pot fi prezente doar într-o anumită zonă a marginii ulcerului și pot fi astfel omise dacă nu este investigată corespunzător. Se recomandă recoltarea a cel puțin două biopsii, preferabil din zone distincte ale leziunii – ideal, una de la marginea ulcerului și una din patul acestuia [49,61,62].

Tehnica de biopsie poate varia: biopsia „punch” (3–4 mm), biopsia superficială („shave”) sau biopsia incizională profundă, în formă de pană. Totuși, unii autori încă consideră această procedură riscantă în cazul pacienților cu ulcere cronice ale membrelor inferioare și o rezervă cazurilor selecționate [63].

După confirmarea histologică a malignității, următorul pas este stadializarea tumorală. Investigațiile imagistice precum CT sau IRM pot evidenția invazia țesuturilor moi, deși nu sunt esențiale pentru stabilirea diagnosticului [29]. Este importantă și examinarea clinică a bazinelor ganglionare regionale, care poate fi completată cu investigații imagistice. În absența adenopatiilor clinice, biopsia ganglionului santinelă este o opțiune rezonabilă. Având în vedere rata ridicată de metastazare a ulcerelor maligne, se recomandă evaluarea metastazelor la distanță prin PET-CT, CT toracic, CT cerebral sau ecografie abdominală [64,65].

Imunohistochimie

Imunohistochimia îndreptată către detectarea expresiei anumitor metaloproteinaze pare să ajute în diferențierea leziunilor maligne de cele benigne. Un studiu restrâns pe 9 pacienți cu carcinom scuamos (SCC) a sugerat că expresia epitelială a MMP-7, MMP-12 și MMP-13 poate reprezenta un indiciu util în distingerea SCC de alte leziuni non-maligne [66].

ulcer margins are suggestive of malignancy [56,59].

Malodor, uneven wound boundaries, and escalating pain intensity are additional, less specific indicators of malignant ulcers [60].

Histopathological Diagnostic

Most authors recommend performing multiple biopsies on different areas of the ulcer to escape the risk of false-negative single biopsies. Sometimes, dysplastic changes occur only in one edge of the ulcer, which should not be missed by biopsy. A minimum of two biopsies, taken from different areas of the wound, ideally the wound edge and wound bed, should be performed [49,61,62].

Biopsies can either be in the form of a punch biopsy (3–4 mm), shave biopsy or deep wedge-shaped incisional biopsy. Nevertheless, some authors still consider this procedure a high risk in patients affected by leg ulcers (LUs) and prefer reserving it for selected cases [63].

The subsequent steps after histologic confirmation of malignancy include tumor staging. Computed tomography (CT) scan and MRI may provide the degree of soft tissue involvement; however, these are not required for diagnosis [29].

Clinical examination of regional lymph node basins is necessary. The regional lymph nodes can be staged clinically or radiologically. Further, if a diagnosis of MU is made and the patient is clinically node-negative, a sentinel lymph node biopsy is a reasonable consideration. Because of the high rate of MU metastasis, a distant metastatic workup with a positron emission tomography scan, chest CT scan, abdominal ultrasound, and brain CT scan should be obtained [64,65].

Immunohistochemistry

Immunohistochemistry aimed at detecting metalloproteinase expression seems to be able to facilitate the differentiation of malignant and non-malignant wounds. In a small study with 9 SCC patients, the authors suggested that epithelial expression of MMP-7, MMP-12, and MMP-13 provided a diagnostic clue for distinguishing SCCs from non-malignant wounds [66].

Diagnosticul diferențial (DDx)

Având în vedere aspectul clinic și posibilitatea de degenerare malignă a unui ulcer venos, diagnosticile care trebuie luate în considerare includ: ulcer venos, arterial sau mixt, carcinom scuamos, bazocelular, angiosarcom, carcinom cu celule Merkel, limfom, sarcom Kaposi, leiomiomasarcom, histiocitom fibros malign și piodermie gangrenosă [67].

Opțiuni terapeutice în ulcerile maligne

Tratamentul chirurgical

Chirurgia este considerată tratamentul de primă intenție pentru ulcerile maligne. Deși în ultimii ani au fost introduse numeroase opțiuni non-chirurgicale, excizia chirurgicală rămâne standardul terapeutic pentru leziunile cu risc crescut. Opțiunile includ: excizia clasică, chirurgia micrografică Mohs (MMS), chiuretajul și electrodistruția (C&E) [68].

Pentru carcinomul bazocelular (BCC), terapiile non-chirurgicale posibile includ crioterapia, terapiile topice (ex. Imiquimod), terapia fotodinamică (PDT) sau radioterapia [69].

În cazul carcinomului scuamos cutanat (cSCC), terapiile topice și PDT nu sunt recomandate, din lipsă de dovezi solide. În general, majoritatea cazurilor de cSCC răspund bine la excizia chirurgicală [70].

Totuși, există un subset de tumori cu risc crescut de recidivă locală, diseminare perineurală sau metastazare (în special la pacienții imuno-compromiși) [71].

La alegerea strategiei terapeutice trebuie evaluate: rata de recurență, conservarea funcției, preferințele pacientului și posibilele efecte adverse [72].

Pentru leziunile cu risc crescut, cu diametru >2 cm sau grad histologic înalt, se recomandă margini chirurgicale de minimum 6 mm pentru a obține o excizie completă în 95% din cazuri [73]. Ghidurile NCCN recomandă margini de 4–6 mm pentru excizia cSCC cu risc scăzut [74].

Differential Diagnosis (DDx)

Considering the clinical aspect and the possibility of malignant degeneration of the venous ulcer, the diagnoses that we must consider are: venous, arterial or mixed ulcer, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, angiosarcoma, Merkel cell carcinoma, lymphoma, Kaposi's sarcoma, leiomyosarcoma, malignant fibrous histiocytoma and pyoderma gangrenosum [67].

Treatment Options in Malignant Ulcers

Surgical Treatment

Surgery is the primary modality of therapy for malignant ulcers. A wide array of non-surgical treatment modalities has entered in clinical practice over the years, but surgical excision remains the first line of therapy for high-risk lesions. Surgical treatment includes standard excision, histologically controlled excision, known as Mohs micrographic surgery (MMS), curettage and electrodesiccation (C&E) [68].

For BCCs, non-surgical treatment methods include cryotherapy, topical therapy (eg Imiquimod), photodynamic therapy or radiation therapy [69].

For CSCs, topical and photodynamic therapies are not recommended, mostly due to lack of available data. It is generally accepted that the majority of cSCCs are successfully treated with standard treatment modalities, such as surgical excision [70].

On the other hand, there is a subset of tumors that have a higher risk of local recurrence, perineural dissemination, and even nodal or distant metastasis, especially in immunocompromised people [71].

Recurrence rate, function preservation, patient expectations, and potential side effects must all be taken into account while deciding on the best treatment strategy [72].

For high-risk lesions larger than 2 cm in clinical diameter or with higher histologic grade, at least 6-mm margins were required to achieve 95% clearance rates [73].

The NCCN guidelines recommend 4- to 6-mm clinical margins for routine excision of low-risk cSCC [74].

Tratamentul non-chirurgical

Pentru tumori cu risc scăzut, terapiile non-chirurgicale pot fi luate în considerare atunci când intervenția chirurgicală nu este posibilă sau nu este dorită – cu precauția că rata de vindecare poate fi mai mică [75].

Terapia fotodinamică (PDT) constă în aplicarea unui fotosensibilizator (acid 5-aminolevulinic sau metilaminolevulinat), urmată de o perioadă de incubare și expunere la lumină albastră, roșie sau cu spectru larg [76].

Deși PDT și terapia laser nu sunt susținute de dovezi solide pentru tratamentul cSCC, acestea pot fi folosite adjuvant (ex. post-chiuretaj) la pacienți cu risc înalt, precum cei cu transplant de organ solid (SOTRs) [77–79].

Până în prezent, nu există suficiente date care să susțină utilizarea terapiei topice în tratamentul cSCC. Câteva rapoarte de caz și două serii mici menționează utilizarea Imiquimodului sau a 5-fluorouracilului (5-FU) în cazurile de SCC in situ [75].

Radioterapia este o opțiune valoroasă în cazurile în care chirurgia nu este fezabilă sau nu este dorită, având rezultate bune atât funcțional, cât și estetic, mai ales pentru leziuni mici și superficiale [80–82].

Crioterapia este rezervată leziunilor cu risc scăzut și se recomandă doar când alte opțiuni mai eficiente sunt contraindicate, din cauza lipsei controlului histologic al marginilor și riscului de extindere subclinică [75].

Factori de prognostic și urmărire

Ca în toate tumorile maligne, prognosticul este influențat de: tipul histologic, gradul de diferențiere, stadiul bolii, afectarea ganglionilor limfatici regionali și prezența metastazelor la distanță [25].

Conform lui Baldurson [83], gradul de diferențiere histologică este cel mai important factor prognostic:

- Tumorile GIII – mortalitate 100%
- GII – mortalitate 60%
- GI – mortalitate 0%

Non Surgical Treatment

In the case of low risk tumors, nonsurgical therapies may be considered when surgical therapy is not feasible or desired with the understanding that the cure rate may be inferior [75].

Photodynamic therapy (PDT) is a two-part procedure that involves applying a photosensitizer topically, usually 5-aminolevulinic acid or methylaminolevulinate, and then incubating for one to several hours under light irradiation, usually with a blue, red, or broadband light source [76].

The effectiveness of PDT or laser therapy in the treatment of cSCC is not currently supported by the data that are now available. PDT may be used as an adjuvant modality in combination with curettage and surgery for invasive cSCC in high-risk patients like solid organ transplant recipients (SOTRs), and it may be used to spare tissue, according to limited case report and case series data. However, the precise contribution of PDT to observed outcomes in such combination approaches is unknown. PDT can be utilized in numerous sessions when combined with surgery [77-79].

At this time, the data provided do not support the use of topical treatments in the treatment of cSCC. Few case reports and two short case series have been published, examining the use of topical imiquimod or 5-fluorouracil (5-FU) for cSCC (excluding SCC in situ) [75].

Primary radiation therapy can be used in specific circumstances where surgery is not feasible, is not advised, or is not desired by the patient even though surgery is still the first-line and most effective treatment for cSCC. With the understanding that the cure rates may be reduced, primary or adjuvant radiation therapy is a useful treatment choice for some patients with cSCC, resulting in good tumor control and cosmesis. Radiation therapy may be more effective on cancers that are thinner and smaller [80-82].

Cryosurgery should only be considered for low-risk lesions when more effective therapies are contraindicated or unfeasible due to the absence of histologic margin control with this procedure and the known potential for subclinical expansion of cSCC [75].

Carcinomul scuamocelular apărut pe un ulcer venos cronic este considerat mult mai agresiv, cu tendință de metastazare precoce, comparativ cu SCC primar [84]. În schimb, BCC dezvoltat pe un ulcer cronic are un prognostic favorabil [25].

Concluzii și discuții

Degenerarea malignă a ulcerelor venoase cronice este un fenomen rar. Cea mai frecventă tumoră malignă dezvoltată pe un astfel de ulcer este carcinomul scuamocelular, urmat de carcinomul bazocelular [3-5].

Deși au fost propuse mai multe mecanisme pentru transformarea malignă în ulcerale cronice, etiologia exactă rămâne incertă [7,8].

Este esențial de subliniat că multe tumori cutanate ulcerate pot mima un ulcer venos și invers. Așadar, în fața unui ulcer cronic care nu răspunde la tratamentele convenționale, este esențială o anamneză riguroasă urmată de examinare clinică detaliată, pentru un diagnostic complet, corect și precoce.

Tumorile maligne sunt deseori diagnosticate tardiv, ceea ce agravează prognosticul și poate duce la amputație sau diseminare sistemică [5,49,50].

Diferențierea între tumori primare și secundare rămâne neclară, iar majoritatea studiilor se bazează pe istoricul pacienților cu insuficiență venoasă cronică și ulcere vechi, refractare la tratamente [25,26].

Carcinomul scuamos și bazocelular trebuie incluse în diagnosticul diferențial atunci când există suspiciune de malignitate într-un ulcer venos. Tumori rare precum angiosarcomul sau melanomul pot fi de asemenea luate în calcul [5,6,36,39].

Evaluarea clinică a ulcerului trebuie să includă localizarea, dimensiunea, forma, culoarea bazei, marginea, adâncimea și tipul de secreție [54].

Biopsia tisulară este considerată standardul de aur pentru diagnostic. Majoritatea autorilor recomandă biopsii multiple pentru a evita un diagnostic fals negativ. Totuși, în unele cazuri,

Prognostic factors and follow-up

As in all malignant pathologies, the prognosis depends on the histological type, histological differentiation grade, the stage of the disease, the involvement of regional lymph nodes and the presence of distant metastases. [25]

According to Baldurson [83] the most important prognostic factor in the case of these malignancies would be the degree of histological differentiation, in his study and that of other authors [25] the mortality in the case of GIII tumors was 100%, GII 60% and GI 0%.

It is important to state that SCC developed on chronic venous ulcers is much more aggressive and metastasizes much earlier than primary SCC [84]. Contrary to SCC, the prognosis of BCC arising on chronic venous ulcer is favourable [25].

Conclusions and discussions

Malignant degeneration of chronic venous ulcers is infrequent. The most common skin tumor that can develop on a chronic venous ulcer is squamous cell carcinoma, in second place being basal cell carcinoma [3-5].

There are several hypotheses regarding the mechanism of malignant transformation in chronic ulcers, but the exact aetiology remains controversial and poorly understood [7,8].

It is very important to state that many ulcerated skin tumors can mimic a venous ulcer and vice versa. Therefore, the most important aspect when starting to investigate a venous ulcer that do not respond to conventional therapies, is an inquiry into the patient's detailed general history, followed by a thorough and systematic clinical examination. The aim is to achieve a complete, correct and early diagnosis, considering the aggressive evolution of these types of tumors, the vast majority being diagnosed late, leading to an unfavorable prognosis, with the risk of amputation of the affected limb or the risk of systemic dissemination [5,49,50].

The criteria for differentiating primary tumors from secondary ones are not clear, most studies are based on the history of patients with advanced CVI with long-term ulcerations that do not respond to conventional therapies [25,26].

According to the literature, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma have to be included in diagnostic considerations when

procedura este rezervată ulcerelor recurente, re-fractare sau care prezintă semne clinice sugestive pentru malignitate (ex. margini eversate, nodularitate, tegument ferm sau țesut de granulație abundant) [49,62].

Stadializarea tumorală se face clinic și imagistic, prin investigații precum PET-CT, CT toracic, cerebral și abdominal [64,65].

Chirurgia este principala modalitate de terapie pentru ulcerale maligne. O gamă largă de modalități de tratament nechirurgical au intrat în practica clinică de-a lungul anilor (PDT - în cSCC, terapii topice - în BCC, radioterapie - utilizată în situații speciale în care chirurgia nu este fezabilă, contraindicată sau nu este preferată de pacient, sau crioterapie - numai pentru leziuni cu risc scăzut, când terapiile mai eficiente sunt contraindicate sau impracticabile), dar excizia chirurgicală rămâne prima linie de terapie pentru leziunile cu risc ridicat [71].

Ca în toate patologiile maligne, prognosticul depinde de tipul histologic, gradul de diferențiere histologică, stadiul bolii, afectarea ganglionilor limfatici regionali și prezența metastazelor la distanță. [25]

suspicion of a malignant tumour in a chronic venous ulcer arouses. Other rare tumour entities, such as angiosarcoma or malignant melanoma could be considered [5,6,36,39].

A well conducted clinical examination of an ulcer has to start by describing the site, size and shape of the wound, colour of the base, shape of the border, depth of the ulcer and structure of the discharge [54].

There is consensus in the literature that tissue biopsy is the gold standard in order to obtain *diagnostic certainty* of MU. Most authors recommend performing multiple biopsies on different areas of the ulcer to escape the risk of false-negative single biopsies. Nevertheless, some authors still consider this procedure a high risk in patients affected by leg ulcers (LUs) and prefer reserving it for selected cases (recurrent chronic ulcers that did not respond to conventional therapies or the presence of characteristics that might suggest malignancy (irregular nodular appearance of the ulcer surface, raised or rolled edge, firm surrounding skin with lipodermatosclerosis or raised granulation tissue in an area of the ulcer base) [49,62].

The subsequent steps after histologic confirmation of malignancy include tumor staging, which can be made clinically or radiologically for the lymph node invasion and for the distant metastases, PET scan and CT should be considered [64,65].

Surgery is the primary modality of therapy for malignant ulcers. A wide array of non-surgical treatment modalities have entered in clinical practice over the years (PDT-in cSCC, topical therapies-in BCC, radiation therapy- used in special situations in which surgery is not feasible, contraindicated, or not preferred by the patient, or cryotherapy- only for low-risk lesions, when more effective therapies are contraindicated or impractical), but surgical excision remains the first line of therapy for high-risk lesions [71].

As in all malignant pathologies, the prognosis depends on the histological type, histological differentiation grade, the stage of the disease, the involvement of regional lymph nodes and the presence of distant metastases. [25]

Bibliografie/Bibliography

1. Marjolin, I.N. Ulcère (in French). In: Adelon, N.P. (ed). Dictionnaire des Médecine Pratique (21st edn). Bechet, 1828.
2. Esther, R., Lamps, L., Schwartz, H.S. Marjolin ulcers: secondary carcinomas in chronic wounds: *J South Orthop Assoc.* 1999; 8: 3, 181-187
3. Fischer E (1961) Ulcus cruris und maligne Entartung. *Hautarzt* 12: 548–553
4. Nobl G (1918) Der varicöse Symptomenkomplex (Phlebektasie, Stauungsdermatose, Ulcus cruris), seine Grundlagen und Behandlung. Urban & Schwarzenberg, Berlin
5. Combemale P, Bousquet M, Kanitakis J, Bernard P; Angiodermatology Group, French Society of Dermatology. Malignant transformation of leg ulcers: a retrospective study of 85 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Aug;21(7):935-41. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.02118.x. PMID: 17659003.
6. Trent, J.T., Kirsner, R.S. Wounds and malignancy. *Adv Skin Wound Care.* 2003; 16: 1, 31–34.
7. Bazaliński D, Przybek-Mita J, Barańska B, Więch P. Marjolin's ulcer in chronic wounds - review of available literature. *Contemp Oncol (Pozn).* 2017;21(3):197-202.
8. Onesti MG, Fino P, Fioramonti P, Amorosi V, Scuderi N. Ten years of experience in chronic ulcers and malignant transformation. *Int Wound J.* 2015 Aug;12(4):447-50. doi: 10.1111/iwj.12134. *Epub* 2013 Jul 19. PMID: 23865503; PMCID: PMC7950396.
9. Arons MS, Lynch JB, Lewis SR, Blocker TG Jr. Scar tissue carcinoma. I. A clinical study with special reference to burn scar carcinoma. *Ann Surg* 1965;161:170–88.
10. Fleming ID, Barnawell JR, Burlison PE, Rankin JS. Skin cancer in black patients. *Cancer* 1975;35:600–5.
11. Ouahes N, Phillips TJ, Park HY. Expression of c-fos and c-Ha-ras proto-oncogenes is induced in human chronic wounds. *Dermatol Surg.* 1998 Dec;24(12):1354-7; discussion 1358. doi: 10.1111/j.1524-4725.1998.tb00014.x. PMID: 9865203.
12. Ch'ng, S., Wallis, R., Yuan, L. et al. Mast cells and cutaneous malignancies. *Mod Pathol* 19, 149–159 (2006). <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800474>
13. Bullen EC, Longaker MT, Updike DL, Benton R, Ladin D, Hou Z. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 is decreased and activated gelatinases are increased in chronic wounds. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 236–40
14. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing. *Am J Surg* 1993; 166: 74–81.
15. Rumalla VK, Borah GL. Cytokines, growth factors, and plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 108: 719–33
16. Caley, Matthew P et al. "Metalloproteinases and Wound Healing." *Advances in wound care* vol. 4,4 (2015): 225-234. doi:10.1089/wound.2014.0581
17. Coussens, Lisa M, and Zena Werb. "Inflammation and cancer." *Nature* vol. 420,6917 (2002): 860-7. doi:10.1038/nature01322
18. Dörr, Stefan et al. "Malignant Transformation in Diabetic Foot Ulcers-Case Reports and Review of the Literature." *Geriatrics (Basel, Switzerland)* vol. 4,4 62. 7 Nov. 2019, doi:10.3390/geriatrics4040062
19. Mast B.A., Schultz G.S. Interactions of cytokines, growth factors and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 1996;4:411–420. doi: 10.1046/j.1524-475X.1996.40404.x
20. Treves N., Pack G.T. The development of cancer in burn scars: An analysis and report of thirty-four cases. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1930;58:749–751
21. Beghdadi, Walid et al. "Mast cells as cellular sensors in inflammation and immunity." *Frontiers in immunology* vol. 2 37. 6 Sep. 2011, doi:10.3389/fimmu.2011.00037
22. Lee SE, Jeong SK, Lee SH. Protease and protease-activated receptor-2 signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Yonsei Med J.* 2010 Nov;51(6):808-22. doi: 10.3349/ymj.2010.51.6.808. PMID: 20879045; PMCID: PMC2995962.
23. Kundu JK, Surh YJ. Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutat Res.* 2008;659:15–30.
24. Schnirring-Judge M, Belpedio D. Malignant transformation of a chronic venous stasis ulcer to basal cell carcinoma in a diabetic patient: case study and review of the pathophysiology. *J Foot Ankle Surg.* 2010 Jan-Feb;49(1):75-9. doi: 10.1053/j.jfas.2009.07.015. PMID: 20123293.
25. Tenopyr J, Silverman I. The Relation of Chronic Varicose Ulcer to Epithelioma: Based on Records of Over 1,000 Chronic Leg Ulcers. *Ann Surg.* 1932 May;95(5):754-8. doi: 10.1097/00000658-193205000-00014. PMID: 17866774; PMCID: PMC1391593.
26. Liddell K. Malignant changes in chronic varicose ulceration. *Practitioner* 1975; 215: 335-339.

27. Yang D, Morrison BD, Vandongen YK, Singh A, Stacey MC. Malignancy in chronic leg ulcers. *Med J Aust.* 1996 Jun 17;164(12):718-20. doi: 10.5694/j.1326-5377.1996.tb122269.x. PMID: 8668077.
28. Copcu E., Aktas A., Sismant N. Thirty-one cases of Marjolin's ulcer. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:138-141.
29. Chiang K.H., Chou A.S., Hsu Y.H. Marjolin's ulcer: MR appearance. *Am J Roentgenology.* 2006;186:819-820.
30. Rieger U.M., Kalbermatten D.F., Wettstein R. Marjolin's ulcer revisited — basal cell carcinoma arising from grenade fragments? Case report and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61:65-70
31. Baskara A., Sikka L., Khan F., Sapanara N. Development of a Marjolin's ulcer within 9 months in a plantar pressure ulcer. *Eur J Dermatol.* 2010;20(2):225.
32. Hill B.B., Sloan D.A., Lee E.Y. Marjolin's ulcer of the foot caused by nonburn trauma. *South Med J.* 1996;89(7):707-710.
33. Baldursson, B.; Sigurgeirsson, B.; Lindelöf, B. Leg ulcers and squamous cell carcinoma. An epidemiological study and a review of the literature. *Acta Derm Venereol* 1993, 73, 171-174.
34. Branisteanu DE, Feodor T, Baila S, Mitea IA, Vittos O. Impact of chronic venous disease on quality of life: Results of vein alarm study. *Exp Ther Med.* 2019 Feb;17(2):1091-1096. doi: 10.3892/etm.2018.7054. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30679979; PMCID: PMC6327629.
35. Jankovic A, Binic I, Ljubenovic M. Basal cell carcinoma is not granulation tissue in the venous leg ulcer. *Int J Low Extrem Wounds.* 2008 Sep;7(3):182-4. doi: 10.1177/1534734608320715. PMID: 18757394
36. Deyrup AT, McKenney JK, Tighiouart M, Folpe AL, Weiss SW. Sporadic cutaneous angiosarcomas: a proposal for risk stratification based on 69 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:72-77
37. Gao W, Chen D, Ran X. Malignant melanoma misdiagnosed as diabetic foot ulcer: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jul;96(29):e7541. doi: 10.1097/MD.00000000000007541. PMID: 28723771; PMCID: PMC5521911.
38. Gan, B.S., Colcleugh, R.G., Scilley, C.G., Craig, I.D. Melanoma arising in a chronic (Marjolin's) ulcer. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 2, 1058-1059
39. Andrews BT, Stewart JB, Allum WH. Malignant melanoma occurring in chronic venous ulceration. *Dermatol Surg.* 1997 Jul;23(7):598-9. doi: 10.1111/j.1524-4725.1997.tb00702.x. PMID: 9236885.
40. Stone, N., Burge, S. Guess What! Cutaneous Merkel cell carcinoma of the left lower leg. *Eur J Dermatol.* 1998; 8: 4, 285-286.
41. Cendras, J., Sparsa, A., Bedane, C. et al. Primary cutaneous large B-cell lymphoma in chronic venous leg ulcer (in French). *Ann Dermatol Venereol.* 2007; 134: 4 Pt 1, 357-361.
42. Garbea, A., Dippel, E., Hildenbrand, R. et al. Cutaneous large B-cell lymphoma of the leg masquerading as a chronic venous ulcer. *Br J Dermatol.* 2002; 146: 1, 144-147.
43. Caminiti, M., Clerici, G., Quarantiello, A. et al. Kaposi's sarcoma misdiagnosed as a diabetic plantar foot ulcer. *Int J Low Extrem Wounds.* 2009; 8: 2, 120-122.
44. Mousa, AK, Elshenawy, AA, Maklad, SM, Bebars, SMM, Burezq, HA, Sayed, SE. Post-burn scar malignancy: 5-year management review and experience. *Int Wound J.* 2022; 19(4): 895- 909. doi:10.1111/iwj.13690)
45. Pekarek, Brian et al. "A Comprehensive Review on Marjolin's Ulcers: Diagnosis and Treatment." The journal of the American College of Certified Wound Specialists vol. 3,3 (2011): 60-4. doi:10.1016/j.jcws.2012.04.001
46. Tian, J., Zou, J., Xiang, X., Tang, J., Cheng, B."Marjolin's ulcer: A case report and literature review". World Academy of Sciences Journal 3, no. 1 (2021): 5. <https://doi.org/10.3892/wasj.2020.76>.
47. Tchanque-Fossuo CN, Millsop JW, Johnson MA, Dahle SE, Isseroff RR. Ulcerated Basal Cell Carcinomas Masquerading as Venous Leg Ulcers. *Adv Skin Wound Care.* 2018 Mar; 31(3):130-134. doi: 10.1097/01.ASW.0000530068.44631.dc. PMID: 29438147.
48. Khan, Kamran MD; Schafer, Charles DO; Wood, Jeyhan MD. Marjolin Ulcer: A Comprehensive Review. *Advances in Skin & Wound Care: December 2020 - Volume 33 - Issue 12 - p 629-634* doi: 10.1097/01.ASW.0000720252.15291.18)
49. Ghaly P, Kim YD, Iliopoulos J, Ahmad M. The management of malignant lower limb ulcers: clinical considerations. *Br J Nurs.* 2020 Aug 13;29(15):S34-S40. doi: 10.12968/bjon.2020.29.15.S34. PMID: 32790548.
50. Bonkemeyer Millan S, Gan R, Townsend PE. Venous Ulcers: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2019 Sep 1;100(5):298-305. PMID: 31478635.
51. Smith J., Mello L.F., Neto N.C. Malignancy in chronic ulcers and scars of the leg (Marjolin's ulcer): a study of 21 patients. *Skeletal Radiol.* 2001;30:331-337.
52. Sîrbi AG, Florea M, Pătraşcu V, Rotaru M, Mogoş DG, Georgescu CV, Mărgăritescu ND. Squamous cell carcinoma developed on chronic venous leg ulcer. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(1):309-13. PMID: 25826522.

53. Lurie F, Branisteanu DE. Improving Chronic Venous Disease Management with Micronised Purified Flavonoid Fraction: New Evidence from Clinical Trials to Real Life. *Clin Drug Investig.* 2023 Jun;43(Suppl 1):9-13. doi: 10.1007/s40261-023-01261-y. Epub 2023 May 12. PMID: 37171748; PMCID: PMC10220107.
54. Lautenschlager S, Eichmann A. Differential diagnosis of leg ulcers. *Curr Probl Dermatol.* 1999;27:259-70. doi: 10.1159/000060619. PMID: 10547755.
55. Alavi A, Sibbald RG, Phillips TJ, Miller OF, Margolis DJ, Marston W, Woo K, Romanelli M, Kirsner RS. What's new: Management of venous leg ulcers: Approach to venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Apr;74(4):627-40; quiz 641-2.
56. Manolache, Nicuta & Stoleriu, Gabriela & Brănișteanu, Daciana & Robu, Silvia & Diaconu, Camelia & Costache, Daniel Octavian. (2022). New pathophysiological aspects in chronic venous disease. 125. 721-724. 10.55453/rjmm.2022.125.4.25.
57. Spentzouris G, Labropoulos N. The evaluation of lower-extremity ulcers. *Semin Intervent Radiol.* 2009; 26(4):286-295.
58. Labropoulos N, Manalo D, Patel NP, Tiongson J, Pryor L, Giannoukas AD. Uncommon leg ulcers in the lower extremity. *J Vasc Surg.* 2007; 45(3):568-573
59. Toussaint F, Erdmann M, Berking C, Erfurt-Berge C. Malignant Tumours Presenting as Chronic Leg or Foot Ulcers. *J Clin Med.* 2021 May 22;10(11):2251. doi: 10.3390/jcm10112251. PMID: 34067425; PMCID: PMC8196993.
60. Isoherranen K, O'Brien JJ, Barker J Atypical wounds. Best clinical practices and challenges. *J Wound Care.* 2019; 28:S1-S92
61. Enoch S, Miller D., Price P. 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. *Int Wound J.* 2004;1(3):165-175.
62. Panuncialman, Jaymie et al. "Wound edge biopsy sites in chronic wounds heal rapidly and do not result in delayed overall healing of the wounds." Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society vol. 18,1 (2010): 21-5. doi:10.1111/j.1524-475X.2009.00559.x
63. Feodor T, Baila S, Mitea IA, Branisteanu DE, Vittos O. Epidemiology and clinical characteristics of chronic venous disease in Romania. *Exp Ther Med.* 2019 Feb;17(2):1097-1105. doi: 10.3892/etm.2018.7059. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30679980; PMCID: PMC6327587.
64. Sacchelli L, Baraldi C, Misciali C, Dika E, Ravaioli GM, Fanti PA. Neoplastic Leg Ulcers. *Dermatopathology (Basel).* 2018 Sep 19;5(3):113-116. doi: 10.1159/000491922. PMID: 30345274; PMCID: PMC6180274.
65. Bonkemeyer Millan S, Gan R, Townsend PE. Venous Ulcers: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2019 Sep 1;100(5):298-305. PMID: 31478635.
66. Impola U, Jeskanen L, Ravanti L, Syrjänen S, Baldursson B, Kähäri VM, Saarialho-Kere U. Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-7 and MMP-13 and loss of MMP-19 and p16 are associated with malignant progression in chronic wounds. *Br J Dermatol.* 2005 Apr;152(4):720-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06447.x. PMID: 15840104.
67. Meyer V, Kerk N, Meyer S, Goerge T. Differential diagnosis and therapy of leg ulcers. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011 Dec;9(12):1035-51; quiz 1052. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07814.x. Epub 2011 Nov 2. PMID: 22044727.
68. Abdi MA, Yan M, Hanna TP. Systematic Review of Modern Case Series of Squamous Cell Cancer Arising in a Chronic Ulcer (Marjolin's Ulcer) of the Skin. *JCO Glob Oncol.* 2020 Jun;6:809-818. doi: 10.1200/GO.20.00094. PMID: 32530749; PMCID: PMC7328103.
69. Telfer NR, Colver GB, Morton CA; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008 Jul;159(1):35-48. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08666.x. PMID: 18593385.
70. Asuguo M., Ugare G., Ebughe G. Marjolin's ulcer: the importance of surgical management of chronic cutaneous ulcers. *Int J Dermatol.* 2007;46(Suppl 2):29-32.
71. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olenecki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Mar;78(3):560-578. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.007. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29331386; PMCID: PMC6652228.
72. Chren MM, Sahay AP, Bertenthal DS, Sen S, Landefeld CS. Quality-of-life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2007;127(6):1351-1357.
73. Jennings L, Schmults CD. Management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010 Apr;3(4):39-48. PMID: 20725546; PMCID: PMC2921745.
74. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(6):976-990

75. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013;347:f6153
76. Roozeboom MH, Arits AH, Mosterd K, et al. Three-year follow-up results of photodynamic therapy vs. imiquimod vs. fluorouracil for treatment of superficial basal cell carcinoma: a single-blind, noninferiority, randomized controlled trial. *J Invest Dermatol* 2016;136(8):1568–1574.
77. Jambusaria-Pahlajani A, Ortman S, Schmults CD, Liang C. Sequential curettage, 5-fluorouracil, and photodynamic therapy for field cancerization of the scalp and face in solid organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2016;42(Suppl 1):S66–72. [PubMed] [Google Scholar]
78. Wang Y, Yang Y, Yang Y, Lu Y. Surgery combined with topical photodynamic therapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the lip. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2016;14: 170–172. [PubMed] [Google Scholar]
79. Kwiek B, Schwartz RA. Keratoacanthoma (KA): an update and review. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(6):1220–1233. [PubMed] [Google Scholar]
80. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Cognetta AB, Mendenhall NP. Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope* 2009;119(10):1994–1999. [PubMed] [Google Scholar]
81. American Academy of Dermatology. Position statement on superficial radiation therapy for basal cell carcinoma (bcc) and squamous cell carcinomas (SCC) <https://www.aad.org/Forms/Policies/Uploads/PS/PS-Superficial%20Radiation%20Therapy.pdf>. Accessed November 5, 2016.
82. American Academy of Dermatology. Position statement on electronic surface brachytherapy for basal cell carcinoma (bcc) and squamous cell carcinomas (SCC) <https://www.aad.org/Forms/Policies/Uploads/PS/PS%20-%20Electronic%20Surface%20Brachytherapy.pdf>. Accessed November 5, 2016
83. Baldursson B, Hedblad MA, Beitner H, Lindelöf B. Squamous cell carcinoma complicating chronic venous leg ulceration: a study of the histopathology, course and survival in 25 patients. *Br J Dermatol* 1999;140: 1148–1152.
84. Barron GS, Jacob SE, Kirsner RS. Dermatologic complications of chronic venous disease: medical management and beyond. *Ann Vasc Surg*. 2007;21(5):652–662.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Cătălina Anca Munteanu
Spitalul Clinic CF Iași, Clinica de Dermatologie, Iași, România
anca.munteanu2@yahoo.com

Correspondance address: Cătălina Anca Munteanu
University Clinical Railways Hospital, Dermatology Clinic Iași, Romania
anca.munteanu2@yahoo.com