



SERVIÇO DE ORTOPEDIA  
PROF. DOUTOR FERNANDO FONSECA

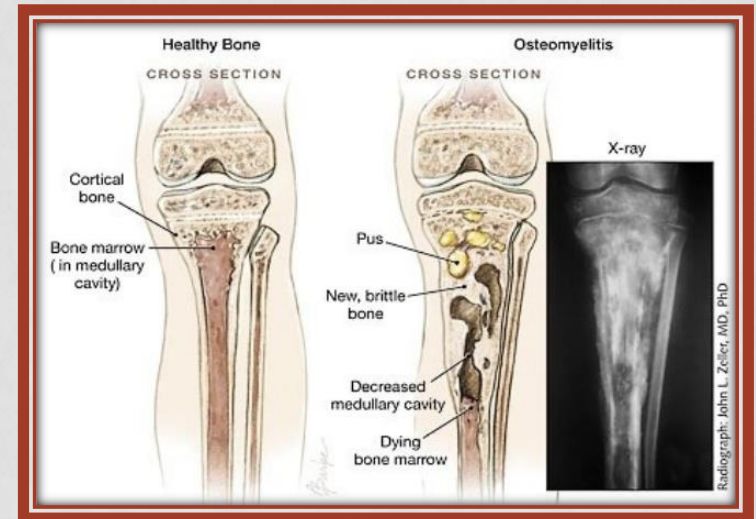
# TRANSFORMAÇÃO MALIGNA DA OSTEOMIELEITE CRÓNICA

DIOGO MOURA,  
JOÃO FREITAS, ANTÓNIO GARRUÇO

21  
Out  
2015

# Introdução

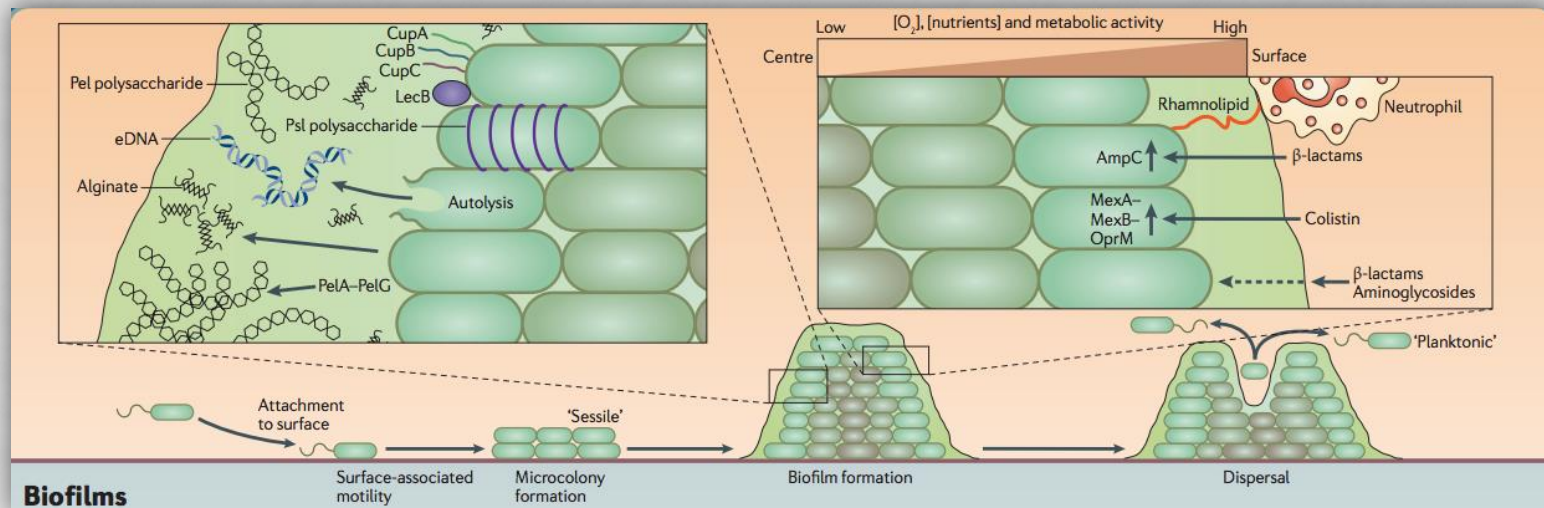
- **Complicação rara e tardia da osteomielite crónica.**
- Incidência decrescente nos países desenvolvidos, mas permanece um problema importante nos países com cuidados de saúde mais precários.



**Úlcera de Marjolin** = Degeneração maligna em áreas de inflamação crónica, independentemente da origem da lesão ou do tipo de neoplasia.

# Introdução

- A **osteomielite crónica** é uma **infecção óssea duradoura e persistente** provocada por **complexas colónias de microorganismos** envolvidos numa matriz de proteínas e polissacarídeos, o **biofilme**, que **protege tanto do sistema imunitário do organismo como da ação dos antibióticos**.
- O **traumatismo** continua a ser a **causa mais frequente de osteomielite**, estando as fraturas expostas dos ossos longos associadas a índices de infecção de 4 a 64% e taxa de recidiva da infecção entre 20 e 30%.



# Introdução

Não tratamento ou insucesso no tratamento da osteomielite aguda +  
Lesões importantes dos tecidos moles envolventes +  
Pobre vascularização óssea +  
Compromisso sistémico +  
Microorganismos múltiplos e resistentes

Estado de infeção óssea crónica e refratária (Osteomielite crónica)

Atividade inflamatória constante


Destruição óssea + Favorecimento do desenvolvimento de neoplasias

**Inflamação crónica = Carcinogénica!**

# Fisiopatologia

- O mecanismo exato de transformação maligna permanece **desconhecido e é controverso.**
- **Multifatorial!**
- **Inflamação crônica → ↑ Carcinogénese, Transformação maligna, Crescimento tumoral, Invasão tumoral, Disseminação metastática.**

- Alteração da expressão de genes supressores tumorais (p53).
- Obliteração linfática → Diminuição da apresentação do antígeno.
- Toxinas inflamatórias provocam mutações celulares.
- Implantação de elementos epiteliais traumáticos que provocam reação de corpo estranho.
- Traumatismo inicial ativou células neoplásicas pré-existentes.
- Origem hereditária.
- (...)



Na maioria dos casos, os **carcinomas espinho-celulares em osteomielite crônica** são **agressivos**, têm **altos níveis de recidiva local e de metastização.**



# Fisiopatologia

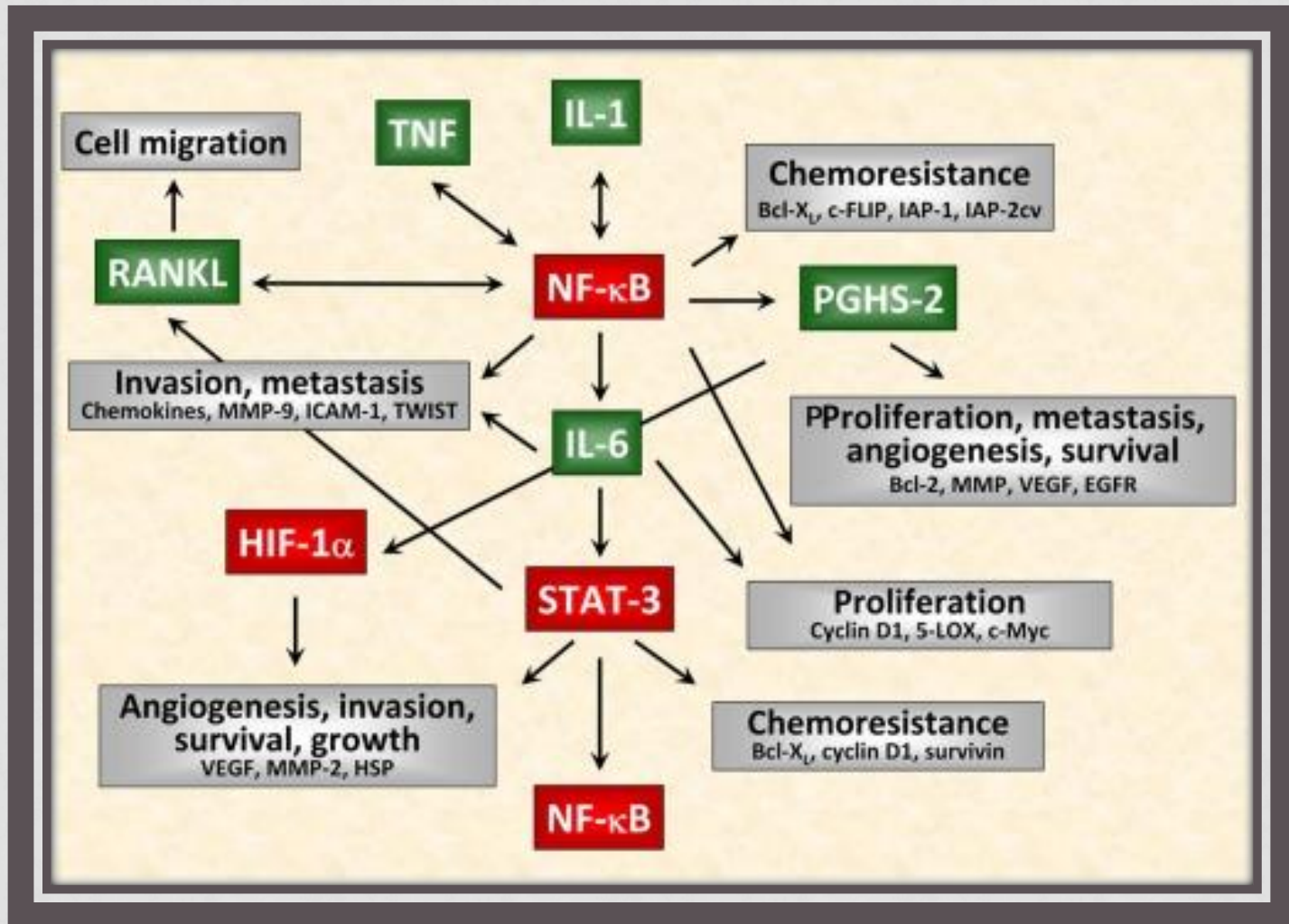
- Atualmente podemos estar a **subestimar a associação entre infecção crónica e o desenvolvimento de neoplasias malignas.**
- Alguns autores admitem que **mais de 25% das neoplasias malignas podem ter origem na inflamação crónica e em agentes infecciosos.**

**Inflammation and their related cancers.**

Inductor	Inflammation	Cancer
Gut pathogens	Inflammatory bowel disease	Colorectal cancer
Tobacco smoke	Bronchitis	Bronchial lung cancer
<i>Helicobacter pylori</i>	Gastritis	Gastric cancer
Human papilloma virus	Cervicitis	Cervical cancer
Hepatitis B/C virus	Hepatitis	Hepatocellular carcinoma
Bacteria, gall bladder stones	Cholecystitis	Gall bladder cancer
Tobacco, genetics, alcohol	Pancreatitis	Pancreatic cancer
Epstein-Barr virus	Mononucleosis	Burkitt's lymphoma
Ultraviolet light	Sunburn	Melanoma
Asbestos fibers	Asbestosis	Mesothelioma
Gram-uropathogens	Schistosomiasis (Bilharzia)	Bladder cancer
Gastric acid, alcohol, tobacco	Esophagitis	Esophageal adenocarcinoma

# Fisiopatologia

## Papel dos mediadores inflamatórios na carcinogénese:



# Fisiopatologia

- ▶ A presença de **osteomielite crônica com anos/décadas de evolução** é o **fator mais importante para a sua malignização**, variando entre **18 e 72 anos desde o diagnóstico da osteomielite até à malignização**.
- ▶ A **transformação maligna inicia-se na pele ou no epitélio da fístula** e, se não for tratada, **infiltra os tecidos adjacentes**, incluindo o osso.
- ▶ A **prevalência de transformação maligna na osteomielite crônica** varia entre **1,6 e 23%**.
- ▶ Os **ossos mais atingidos** são a **tíbia e o fêmur**.
- ▶ A transformação maligna mais frequentemente encontrada é o **carcinoma espino-celular da pele**.



# Clínica

- Dor acentuada
- Aumento da drenagem
- Cheiro nauseabundo típico



**3 sintomas mais frequentes!**



**Sinais de alerta para biópsia!**

Outros sintomas:

- **Massa aumentada ou exofítica**
- Eritema
- Hemorragia
- Lindadenopatia
- Hipercalemiemia
- Perda de peso
- Anorexia
- Pele hiperpigmentada
- **Ferida crónica atóna sem resposta persistente ao tratamento (após 3M)**



**Todos os pacientes com úlceras e fístulas associadas a osteomielite crónica** devem ter **seguimento frequente e atento** e qualquer **alteração característica numa ferida crónica** deve levantar a **suspeita de transformação maligna**.

# Diagnóstico

→ História clínica

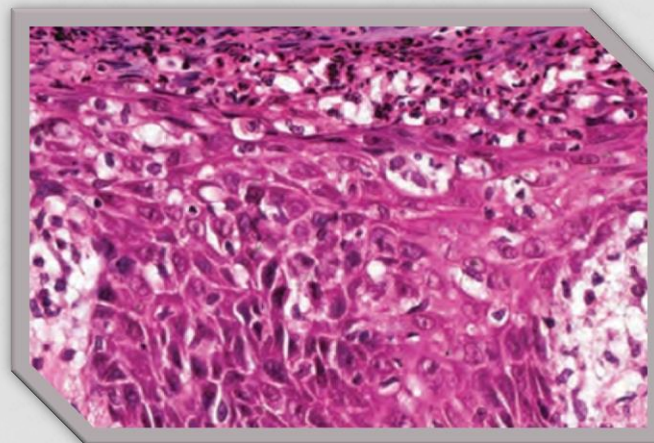
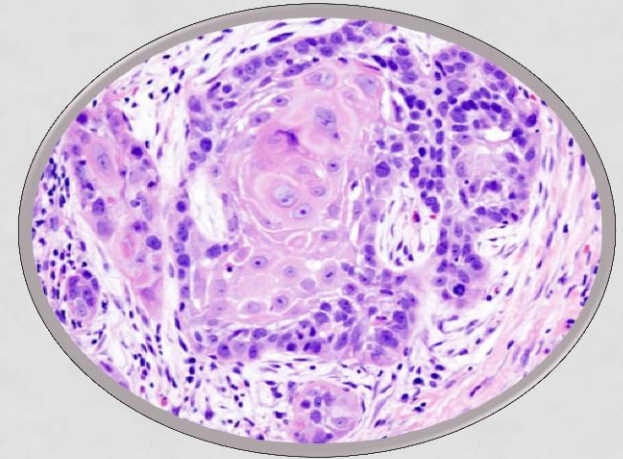
→ Exame objetivo

→ **Biópsias!** → Efetuadas **precocemente** em **múltiplos locais e profundidades**, incluindo **úlcera, fístula e osso** (no BO), de modo a **aumentar a precisão diagnóstica e reduzir o número de falsos-negativos**.

→ Após **diagnóstico de transformação maligna** é fundamental **estadiar a doença neoplásica** e avaliar a **presença de metástases à distância**, através de estudos por **TC, RM e PET**.

# Diagnóstico diferencial

- **Carcinoma espino-celular**
- Doença de Bowen (precursor do espino-celular)
- Carcinoma baso-celular
- Granuloma cutâneo
- Psoríase
- Eczema
- Querato-acatoma



# Tratamento

- O **tratamento cirúrgico definitivo** é o mais frequentemente utilizado nestas situações, na medida em que a maior parte dos pacientes **têm doença avançada**, é a **amputação proximal à neoplasia**.
- **Tratamento agressivo**, mas que **resolve a neoplasia e a osteomielite crónica!**
- Indicada **QT-RT adjuvante** na **doença metastática** e em **tumores de alto grau**.
- Em **pacientes selecionados sem doença metastática**, pode-se optar por **excisão tumoral alargada** (margens 3cm) com **conservação do membro**, seguida de cirurgia de reconstrução.

# Tratamento

- **Linfadenectomia? → Controverso.**
- **Dúvida se linfadenopatia é reativa ou por invasão tumoral.**
- Biópsia ganglionar?
- Gânglio sentinela?
- Se linfadenopatia > 6-12M após amputação → Linfadenectomia
- QT/RT adjuvantes



# Prognóstico

- O principal fator prognóstico é o estadiamento da doença neoplásica.
- Na maioria dos casos, os **carcinomas espino-celulares** em osteomielite crônica são **agressivos**, têm **altos níveis de recidiva local e de metastização**. A **metastização é precoce**, ocorrendo a maioria nos **primeiros 18 meses** após transformação maligna, e localiza-se principalmente nos **gânglios linfáticos**.
- Se o paciente **não apresentar doença metastática** durante os **primeiros 3 anos** e a **lesão tumoral tiver sido corretamente excisada**, o **prognóstico é favorável**.

# Demographics and Type of Malignancy<sup>a</sup>

Study	No. Pts (Sex)	Age (yr)	Site	Time Since Initial Injury (yr)
Hwang et al <sup>23</sup>	1, M	79	Proximal third of anterior tibia	15
Fairbairn and Hamilton <sup>21</sup>	1, M	25	Ischial tuberosities, sacrum and femoral head, complicated with multiple pressure sores	10
Alami et al <sup>20</sup>	6, M 1, F	54.5 ± 10.2 (38 to 71)	Tibia: 4 pts femur: 2 pts humerus: 1 pts	24.5 ± 11.0 (9 to 40)
Lack and McKinley <sup>22</sup>	1, F	66	Ischium	10 to 12
Kersh et al <sup>24</sup>	1, M	62	Fifth toe	1
Hall et al <sup>25</sup>	1, M	54	Greater trochanter	14
Wolf et al <sup>26</sup>	1, M	60	Anterior side of proximal tibia	58
Rauh et al <sup>27</sup>	1, M	69	Thumb-distal phalanx	10
Pandey et al <sup>28</sup>	1, M	65	Medial side of distal third of the leg	34
Pandey et al <sup>28</sup>	1, M	24	Anteromedial aspect of the upper leg	21
Ogawa et al <sup>19</sup>	1, M	60	Elbow	10
Zlowodzki et al <sup>29</sup>	1, M	51	Distal femur	15
Smidt et al <sup>30</sup>	1, M	50	Leg	40
Altay et al <sup>16</sup>	7, M	59.5 ± 3.2 (54 to 63)	Ankle: 2; calcaneus: 2; forefoot: 3	26.9 ± 14.8 (4 to 50)
Puri et al <sup>31</sup>	1, M	40	Mid third of anterior tibia	5
Campodonico and Carmignani <sup>32</sup>	1, M	23	Hip and pelvis	1.3

(continued)

MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, SCC = squamous cell carcinoma

<sup>a</sup> Following a review of the literature, we identified 15 eligible studies (case series reporting on a total of 28 patients).<sup>16,19-32</sup> Studies selected were original articles that fulfilled the following inclusion criteria: (1) studies enrolled adult patients with evidence of malignant transformation of chronic osteomyelitis wound (ie, Marjolin ulcer); (2) studies were published within the last 10 years; (3) adequate information was included; (4) articles were published in the English language; and (5) the full text of each article was available.

# Demographics and Type of Malignancy<sup>a</sup>

Tumor Size (cm)	Histologic Type	Pathogen Isolated
4 × 7	SCC	Not mentioned
Multi-focal tumor	Moderately differentiated SCC with a highly infiltrative growth pattern and evidence of perineural and perivascular invasion	Not mentioned
Not mentioned	Well-differentiated SCC with bone invasion: 5 cases; invasive SCC: 2 cases	Not mentioned
14	Well-differentiated SCC with bone invasion	<i>Serratia marasacens</i> and <i>Prevotella</i> ; then MRSA and <i>Pseudomonas</i>
1.3 × 1 × 0.3	Well to moderately differentiated invasive SCC	Not mentioned
Not mentioned	Moderately differentiated SCC with invasion into skin layers	Not mentioned
6 × 2	Epithelioma cuniculatum (variant of SCC)	β-hemolytic <i>Streptococcus</i> and <i>Corynebacterium</i> spp.
Entire length of distal phalanx	Moderately differentiated SCC	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i>
20 × 15	SCC	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
20 × 7	SCC	Not mentioned
14 × 18	Moderately differentiated SCC, large keratinizing type	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Not mentioned	Malignant fibrous histiocytoma of bone grade 4	<i>Staphylococcus aureus</i>
Not mentioned	SCC	Not mentioned
Not mentioned	SCC (deceased pt; poorly differentiated, invasive squamous epithelial cells)	<i>Staphylococcus</i> most common; most pts had mixed infections
8 × 5	High-grade fibroblastic osteosarcoma	Not mentioned
Not mentioned	Undifferentiated sarcoma	Not mentioned

MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, SCC = squamous cell carcinoma

<sup>a</sup> Following a review of the literature, we identified 15 eligible studies (case series reporting on a total of 28 patients).<sup>16,19-32</sup> Studies selected were original articles that fulfilled the following inclusion criteria: (1) studies enrolled adult patients with evidence of malignant transformation of chronic osteomyelitis wound (ie, Marjolin ulcer); (2) studies were published within the last 10 years; (3) adequate information was included; (4) articles were published in the English language; and (5) the full text of each article was available.

# Staging, Treatment, and Outcome

Study	Lymph Node Status	Metastases (Grading <sup>a</sup> )
Hwang et al <sup>23</sup>	None affected	None (N0M0)
Fairbairn and Hamilton <sup>21</sup>	None affected	None (N0M0)
Alami et al <sup>20</sup>	None affected	None (All patients N0M0)
Lack and McKinley <sup>22</sup>	One lymph node positive to SCC metastasis + residual bilateral pelvic and inguinal lymphadenopathy on staging CT	Lungs + extensive metastatic abdominal disease (N1M1)
Kersh et al <sup>24</sup>	None affected	None (N0M0)
Hall et al <sup>25</sup>	None affected	Both lungs (N0M1)
Wolf et al <sup>26</sup>	None affected	None (N0M0)
Rauh et al <sup>27</sup>	Second operation: 1 of 29 lymph nodes was positive to SCC + single axillary mass 7 × 8 cm (inflammation without malignancy)	Tip of the small finger + flexor tendon sheath + lungs (N1M1)
Pandey et al <sup>28</sup>	None affected	None (N0M0)
Pandey et al <sup>28</sup>	Inguinal lymphadenopathy; biopsies showed it was reactive	None (N0M0)
Ogawa et al <sup>19</sup>	None affected	None (N0M0)
Zlowodzki et al <sup>29</sup>	One lymph node was positive to malignant fibrous histiocytoma	None (N1M0)
Smidt et al <sup>30</sup>	Only reactive response	None (N0M0)
Altay et al <sup>16</sup>	4 patients (including deceased pt)	In 1 pt, deceased (N0M0, 3 pts; N1M0, 2 pts; N1M1, 1 pt)
Puri et al <sup>31</sup>	2-3 palpable inguinal nodes (1 × 1 cm), but were not considered to be significant	None (N0M0)
Campodonico and Carmignani <sup>32</sup>	Spread to pelvic lymph nodes	None (N1M0)

(continued)

<sup>a</sup> NM staging of soft-tissue sarcomas: N (describes lymph nodes metastasis): N0 = sarcoma has not spread to neighboring nodes, N1 = sarcoma has spread to neighboring nodes. M (describes distant metastasis): M0 = sarcoma has not metastasized, M1 = sarcoma has metastasized to distant organs and/or tissues

MCPJ = metacarpophalangeal joint, MTPJ = metatarsophalangeal joint, SCC = squamous cell carcinoma

# Staging, Treatment, and Outcome

Type of Treatment	Follow-up (mos)	Recurrence (Pts Deceased)
Latissimus dorsi free flap + free vascularized fibula (from contralateral side)	18	No (No)
Abdomino-perineal resection and colostomy; radical excision of sacral and ischial pressure sore SCC; débridement of osteomyelitic left hemipelvis; disarticulation and excision of femoral head, femur, tibia, and fibula; and complete lower limb myocutaneous fillet flap reconstruction, pedicled on the femoral vessels	Not mentioned	Not mentioned (No)
Amputation in 6 pts; 1 pt refused amputation	60	No (No)
Hemipelvectomy	3	Extensive metastatic disease (Yes)
Fifth toe amputation through MTPJ, followed by wide resection of the affected skin	16	No (No)
Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned (Not mentioned)
Knee exarticulation	10	No (No)
Initially amputation through the distal portion of the proximal phalanx; then wide of the proximal phalanx down to the MCPJ. First relapse: Wide resection of the mass including thumb and index finger ray amputations + radical axillary dissection + radiation therapy. Second relapse: Radiation therapy + palliative small finger ray amputation.	22	1 yr later and again 4 mos after first recurrence (Yes)
Below-knee amputation	24	No (No)
Below-knee amputation	Not mentioned	No (No)
Amputation at the midshaft of the humerus	5	No (No)
(1) Irrigation and débridement of the draining sinus (before histology); (2) elective reconstructive surgery; (3) irrigation and débridement of the femur with resection of the distal femur approximately 15 cm above the knee for staged reconstruction + cement spacer; or (4) hip disarticulation + chemotherapy.	27	No (No)
Supracondylar leg amputation	12	No (No)
Below-knee amputation: 4 pts; Syme amputation: 2 pts; wide resection: 1 patient. Lymphadenectomy: 4 pts. The patient with distant metastasis also had radiation therapy.	68 ± 42 (22 to 147)	1 pt: local recurrence 19 mos after primary amputation; required a more proximal amputation (died)
Below-knee amputation	Not mentioned	Not mentioned (Not mentioned)
Wide excision	3	Pt deceased 3 mos postop (Yes)

<sup>a</sup> NM staging of soft-tissue sarcomas: N (describes lymph nodes metastasis): N0 = sarcoma has not spread to neighboring nodes, N1 = sarcoma has spread to neighboring nodes. M (describes distant metastasis): M0 = sarcoma has not metastasized, M1 = sarcoma has metastasized to distant organs and/or tissues

MCPJ = metacarpophalangeal joint, MTPJ = metatarsophalangeal joint, SCC = squamous cell carcinoma



# Caso Clínico 1

LMM ♂

- Úlcera crónica da face anterior do terço médio da perna direita com início aos 6A de idade após traumatismo local não especificado.
- Osteomielite crónica da tíbia esquerda.
- Períodos de cicatrização total alternados com recidiva da úlcera, ficando sempre ulcerada após 54A.
- Isolamento de *Stafilococos aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*.
- Antecedentes de alcoolismo crónico.

# Caso Clínico 1



# Caso Clínico 1



# Caso Clínico 1

- Diagnóstico de carcinoma espino-celular após 57A de evolução da osteomielite.
- RM e PET → Sem sinais de metastização.
- Amputação pelo 1/3 distal da coxa.
- Vivo atualmente, 16A após amputação.

# Caso Clínico 2

JLF♂

- **Úlcera crónica da face anterior do terço proximal da perna esquerda com início aos 7A de idade** após vários **traumatismos locais** não especificados.
- **Osteomielite crónica da tíbia esquerda.**
- Períodos de **cicatrização total alternados com recidiva da úlcera.**
- Isolamento de ***Stafilococos aureus*** e ***Pseudomonas aeruginosa*.**
- Antecedentes de AVC, hipertensão arterial, alcoolismo crónico.



## Caso Clínico 2



## Caso Clínico 2



# Caso Clínico 2

- Diagnóstico de carcinoma espino-celular após 62A de evolução da osteomielite.
- RM e PET → Sem sinais de metastização.
- Amputação pelo 1/3 distal da coxa.
- Morte 2A após diagnóstico de transformação maligna.

# Caso Clínico 3

AJS♂

- Osteomielite crônica da tíbia esquerda após fratura exposta e esfacelo da perna esquerda aos 6A de idade.
- Úlcera ântero-lateral da perna esquerda com início após 43A.
- Isolamento de ***Stafilococos aureus***.
- Antecedentes de diabetes mellitus, hipertensão arterial, enfarte agudo do miocárdio, pericardite, hiperuricémia.

# Caso Clínico 3





# Caso Clínico 3



## Caso Clínico 2



# Caso Clínico 3

- Diagnóstico de carcinoma espino-celular após 51A de evolução da osteomielite.
- Paciente recusou amputação, fez RT.
- RM e PET → Sem sinais de metastização.
- Após agravamento da lesão após 5A aceitou cirurgia, fez amputação pelo 1/3 distal da coxa.
- Morte 7A após diagnóstico de transformação maligna.

# Caso Clínico 4

AVS ♂

- Fratura exposta dos ossos da perna esquerda aos 25A de idade.
- Osteomielite crónica da tíbia esquerda.
- Úlcera anterior da perna com 7A de evolução.
- Após 50A fratura patológica da tíbia esquerda, submetido a tratamento conservador.
- Após 6 semanas verificou-se reabsorção óssea acentuada no foco de fratura.
- Isolamento de *Stafilococos aureus*.

## Caso Clínico 4



Fratura patológica da tíbia esquerda



6 semanas pós-fratura



# Caso Clínico 4



# Caso Clínico 4

- Diagnóstico de carcinoma espino-celular após 50A de evolução da osteomielite.
- RM e PET → ?.
- Amputação pelo 1/3 distal da coxa.
- Desenvolveu osteosarcoma do fémur esquerdo.
- Morte 1A após diagnóstico de transformação maligna.

# Caso Clínico 5

JMB ♂

- Fratura exposta do fémur esquerdo aos 7A de idade.
- Osteomielite crónica do fémur esquerdo.
- Recusou sempre amputação.
- Nos últimos 5A aparecimento de úlcera na face ântero-lateral da perna esquerda, com fístula com drenagem purulenta ativa + Fratura patológica da tíbia e fíbula esquerdos.
- Isolamento de *Stafilococos aureus* e *Proteus mirabilis*.

# Caso Clínico 5

- **Diagnóstico de carcinoma espino-celular** após **65A de evolução da osteomielite**. Úlcera com 20cm de profundidade e 16cm de diâmetro transversal, com **invasão e destruição maciça do tecido ósseo subjacente**, com fratura patológica da tíbia e fíbula a esse nível.
- **RM e PET → Atingimento dos gânglios linfáticos lombo-aórticos**
- Devido aos **riscos e impossibilidade de cobertura final da desarticulação da anca com hemi-pelvectomia necessária para linfadenectomia**, foi feita **amputação pelo 1/3 distal da coxa paliativa + limpeza cirúrgica do fêmur**.
- **Artrodese da anca, infecção do coto de amputação, artroplastia de resseção da cabeça femoral.**
- **Morte 8A após diagnóstico de transformação maligna.**

# Caso Clínico 5



Pré-operatório



Pós-operatório



# Caso Clínico 5



1A pós-operatório

# Caso Clínico 5



**Fistulografia (1A pós-operatório) →** Após introdução de contraste pelo orifício cutâneo da coxa esquerda observou-se **trajecto fistuloso de orientação posterior e ascendente, numa extensão de cerca de 6,5 cm, em comunicação com a medular do fémur** que apresenta acentuadas alterações morfológico - estruturais.

## Caso Clínico 5



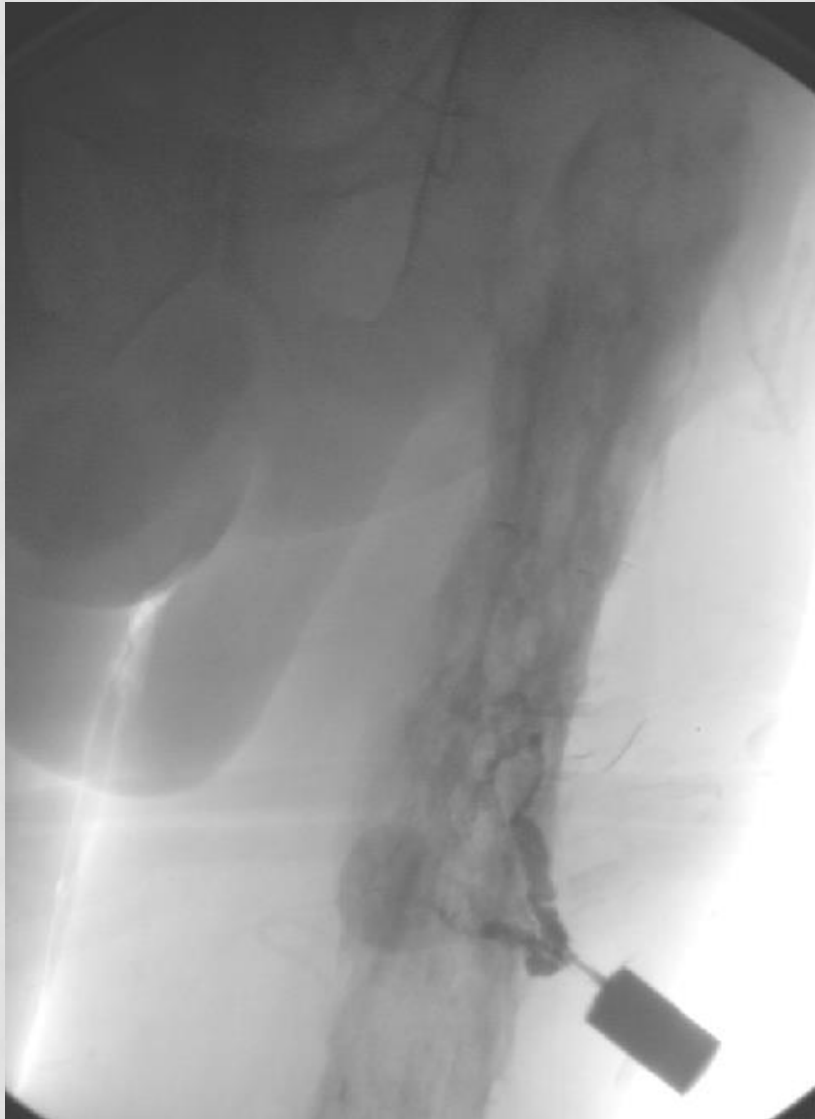
2A pós-operatório

# Caso Clínico 5



Pós-operatório resseção artroplástica da cabeça femoral e limpeza cirúrgica do coto de amputação

# Caso Clínico 5



## **Fistulografia (3A pós-operatório) →**

Observamos marcadas alterações morfológico-estruturais do fêmur. Após introdução de contraste iodado pelo orifício cutâneo da **fístula localizada na face externa da coxa esquerda opacificou-se trajecto de orientação interna, em comunicação com a medular do fêmur.**



# Caso Clínico 5



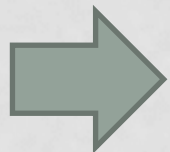
5A pós-operatório

# Caso Clínico 5



6A pós-operatório

# Conclusões



O **diagnóstico precoce e tratamento agressivo** das transformações malignas das osteomielites crónicas são **fundamentais para o prognóstico e resultados finais**.



O **método mais eficaz de prevenção** do aparecimento destas lesões malignas é o **tratamento adequado e definitivo da osteomielite crónica**, com antibioterapia e limpeza cirúrgica e se necessário amputação.

# Bibliografia

- 1 - Panteli M, Puttaswamaiah R, Lowenberg DW, Giannoudis PV. Malignant Transformation in Chronic Osteomyelitis: Recognition and Principles of Management. J Am Acad Orthop Surg. 2014 Sep;22(9):586-594.
- 2 - Forsberg JA, Potter BK, Cierny G III, Webb L: Diagnosis and management of chronic infection. J Am Acad Orthop Surg 2011;19(suppl 1):S8-S19.
- 3 - Lew DP, Waldvogel FA: Osteomyelitis. Lancet 2004;364(9431):369-379.
- 4 - Sell S: Infection, stem cells and cancer signals. Curr Pharm Biotechnol 2011;12 (2):182-188.
- 5 - Samaras V, Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Peppas G, Falagas ME: Chronic bacterial and parasitic infections and cancer: A review. J Infect Dev Ctries 2010;4(5):267-281.
- 6 - Multhoff G, Molls M, Radons J: Chronic inflammation in cancer development. Front Immunol 2011;2:98.
- 7 - Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH: Osteomyelitis in long bones. J Bone Joint Surg Am 2004;86(10):2305-2318.
- 8 - McGrory JE, Pritchard DJ, Unni KK, Ilstrup D, Rowland CM: Malignant lesions arising in chronic osteomyelitis. Clin Orthop Relat Res 1999;362:181-189.
- 9 - Altay M, Arikan M, Yildiz Y, Saglik Y: Squamous cell carcinoma arising in chronic osteomyelitis in foot and ankle. Foot Ankle Int 2004;25(11):805-809.
- 10 - Kerr-Valentic MA, Samimi K, Rohlen BH, Agarwal JP, Rockwell WB: Marjolin's ulcer: Modern analysis of an ancient problem. Plast Reconstr Surg 2009;123(1):184-191.
- 11 - Ogawa B, Chen M, Margolis J, Schiller FJ, Schnall SB: Marjolin's ulcer arising at the elbow: A case report and literature review. Hand (N Y) 2006;1(2):89-93.
- 12 - Alami M, Mahfoud M, El Bardouni A, Berrada MS, El Yaacoubi M: Squamous cell carcinoma arising from chronic osteomyelitis. Acta Orthop Traumatol Turc 2011;45(3):144-148.
- 13 - Wolf H, Platzer P, Vécsei V: Verrucous carcinoma of the tibia arising after chronic osteomyelitis: A case report. Wien Klin Wochenschr 2009;121(1-2):53-56.
- 14 - Pandey M, Kumar P, Khanna AK: Marjolin's ulcer associated with chronic osteomyelitis. J Wound Care 2009;18(12):504-506.
- 15 - Trent JT, Kirsner RS: Wounds and malignancy. Adv Skin Wound Care 2003; 16(1):31-34.
- 16 - Rauh MA, Duquin TR, McGrath BE, Mindell ER: Spread of squamous cell carcinoma from the thumb to the small finger via the flexor tendon sheaths. J Hand Surg Am 2009;34(9):1709-1713.

Obrigado

