

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Krzysztof Gąsiorowski

Strategia postępowania w rakach skóry powiek
Management strategy for skin cancer of the eyelids

Praca doktorska

Promotor: Dr hab. n. med. Grażyna Wszyńska-Pawelec, prof. UJ

Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Chirurgii Czaszkowo -
Szczękowo-Twarzowej Instytutu Stomatologii Collegium Medicum UJ

Kierownik jednostki: Dr hab. n. med. Grażyna Wszyńska-Pawelec
prof. UJ

Kraków, 2024

Podziękowania

Chciałbym w tym miejscu bardzo serdecznie podziękować wszystkim, którzy mieli wpływ na ostateczny kształt niniejszej pracy.

Pani dr hab. n. med. Grażynie Wyszyńskiej-Pawelec, prof. UJ
Za opiekę od początku mojej chirurgicznej drogi, za cenne rady oraz wsparcie na co dzień w pracy zawodowej i naukowej.

Panu prof. dr hab. n. med. Janowi Zapale
Za umożliwienie rozwoju zawodowego i naukowego.

Koleżankom i Kolegom Katedry i Kliniki Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej Instytutu Stomatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Za cenne rady i wsparcie podczas tworzenia tej pracy.

Spis treści

| | |
|--|----|
| Wykaz publikacji..... | 4 |
| Wykaz skrótów..... | 5 |
| Wstęp..... | 6 |
| Cel rozprawy doktorskiej..... | 7 |
| Omówienie pierwszej publikacji..... | 8 |
| Omówienie drugiej publikacji..... | 10 |
| Omówienie trzeciej publikacji | 12 |
| Podsumowanie wyników oraz wnioski..... | 14 |
| Piśmiennictwo..... | 16 |
| Publikacje..... | 18 |
| Streszczenie w języku polski..... | 46 |
| Streszczenie w języku angielskim..... | 48 |
| Oświadczenia współautorów..... | 50 |

Wykaz publikacji

Niniejsza rozprawa doktorska pt. „Management strategy for skin cancer of the eyelids / Strategia postępowania w rakach skóry powiek “ powstała w oparciu o monotematyczny cykl trzech artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście Journal Citation Reports (Thomson Reuters)

1. **Gąsiorowski K**, Iwulska K, Zapała J, Wyszynska-Pawelec G.
Periocular basal cell carcinoma: recurrence risk factors/when to reoperate?
Postepy Dermatol Alergol. 2020 Dec;37(6):927-931.
doi: 10.5114/ada.2020.102109.
(IF 1.4 ; MNiSW 70)
2. **Gąsiorowski K**, Gontarz M, Marecik T, Szczurowski P, Bargiel J, Zapała J, Wyszynska-Pawelec G.
Risk Factors for Orbital Invasion in Malignant Eyelid Tumors, Is Orbital Exenteration Still Necessary?
J Clin Med. 2024 Jan 26;13(3):726.
doi: 10.3390/jcm13030726.
(IF 3.0 ; MNiSW 140)
3. **Gąsiorowski K**, Gontarz M, Bargiel J, Marecik T, Szczurowski P, Wyszynska-Pawelec G.
Reconstructive Techniques Following Malignant Eyelid Tumour Excision-Our Experience.
J Clin Med. 2024 Oct 14;13(20):6120.
doi: 10.3390/jcm13206120.
(IF 3.0 ; MNiSW 140)

Wartość Impact Factor dla całego cyklu wynosi 7.4 przy 350 punktach według wykazu czasopism naukowych MNiSW.

Wykaz skrótów

BCC – basal cell carcinoma, rak podstawnocomórkowy
laBCC – locally advanced basal cell carcinoma, miejscowo zaawansowany rak podstawnocomórkowy
SCC – squamous cell carcinoma, rak kolczystocomórkowy
cSCC - cutaneous squamous cell carcinoma, rak kolczystocomórkowy skóry
SGC – sebaceous gland carcinoma, rak z gruczołów łojowych
NCCN - National Comprehensive Cancer Network, Narodowa Sieć Kompleksowego Leczenia Raka
MMS - Mohs micrographic surgery, chirurgia mikrograficzna Mohsa
TNM - TNM Classification of Malignant Tumors, Klasyfikacja TNM Nowotworów Złośliwych
WHO – World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia
HSM - histopathological safety margin, histopatologiczny margines bezpieczeństwa
UVA – ultraviolet radiation A, promieniowanie ultrafioletowa A
UVB – ultraviolet radiation B, promieniowanie ultrafioletowe B
HIV - human immunodeficiency virus, ludzki wirus niedoboru odporności
CT – computed tomography, tomografia komputerowa
MRI - magnetic resonance imaging, rezonans magnetyczny
SMO – smoothed, białko smoothed
Hh – hedgehog pathway, szlak sygnałowy Hedgehog
HHI - Hedgehog pathway inhibitors, inhibitory szlaku Hedgehog
FDA - Food and Drug Administration, Agencja Żywności i Leków
EMA - European Medicines Agency, Europejska Agencja Leków
AJCC - American Joint Committee on Cancer, Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka
NMSC – non-melanoma skin cancer, niemelanocytowe nowotwory skóry
EGFR - epidermal growth factor receptor, receptor czynnika wzrostu naskórka

Wstęp

W populacji europejskiej najczęstszym nowotworem złośliwym skóry powiek jest rak podstawnokomórkowy stanowiący ponad 90% przypadków [1]. Pozostałą grupę stanowią raki płaskonabłonkowe oraz raki z gruczołów łojowych, odpowiednio 5% i 1-3% [2]. Standardową metodą postępowania jest leczenie chirurgiczne polegające na wycięciu zmiany z marginesem tkanek makroskopowo niezmiennych z następową rekonstrukcją chirurgiczną[3]. Do rzadziej stosowanych metod w Europie środkowej należy chirurgia Mohs'a, miejscowa immunoterapia z imikwimodem, terapia vismodegibem i cemiplimabem oraz radioterapia[4,5,6]

W obrębie skóry powiek najczęściej występują nowotwory o powolnym wzroście, ale często wzrost endofityczny, a także podobieństwo do gradówki lub zapalenia spojówek może powodować opóźnienie w diagnostyce i rozpoczęciu właściwego leczenia[7]. Ze względu na możliwość szerzenia się procesu nowotworowego do oczodołu, uzyskanie radykalności onkologicznej zabiegu może wymagać egzenteracji oczodołu. Pomimo niskiej umieralności z powodu raków skóry oraz nawrotowości dla tej lokalizacji wynoszącej 0,39 - 4%, możliwość naciekania oczodołu oraz podstawy czaszki, w zaawansowanych postaciach lub wznowach może znacząco wpływać na wzrost umieralności z powodu raków skóry powiek[2].

Leczenie chirurgiczne raków skóry powiek stanowi istotne wyzwanie, nie tylko ze względu na ich potencjał do miejscowego naciekania i dawania przerzutów, ale także ze względu na funkcjonalne i estetyczne aspekty związane z tym złożonym obszarem anatomicznym[8]. Powieki odgrywają kluczową rolę w ochronie powierzchni gałki ocznej, utrzymaniu widzenia oraz w zachowaniu symetrii i ekspresji twarzy. Wybór metody rekonstrukcji zależy od wielu czynników, takich jak wielkość i lokalizacja ubytku, wiek i stan zdrowia pacjenta oraz potrzeba równowagi między uzyskaniem radykalności onkologicznej, a wynikami funkcjonalnymi i estetycznymi[9].

Material i metody

Material obejmuje pacjentów operowanych w latach 2002 - 2020 w Klinice Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie z powodu raków skóry powiek. Baza danych obejmowała: wiek, płeć, lokalizację zmiany, TNM, metodę rekonstrukcji, powikłania (jeżeli wystąpiły), wynik badania histopatologicznego, wykonane badania obrazowe, ewentualne naciekanie oczodołu, czas i lokalizację wznowy (jeśli wystąpiła) oraz czas ostatniej wizyty kontrolnej w poradni. Kryteria

włączenia do badania obejmowały pacjentów operowanych z powodu raka podstawnokomórkowego, płaskonabłonkowego oraz z gruczołów łojowych skóry powiek.

Z badania wyłączono pacjentów z wznową miejscową po nieradykalnym wycięciu wykonanym poza tutejszą Kliniką. Do określenia czasu przeżycia wolnego od wznowy zastosowano krzywe Kaplana-Meiera. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera przeprowadzone za pomocą testu log-rank. Analizę zmiennych jakościowych przeprowadzono wyliczając liczbę i procent wystąpień każdej z wartości. Porównanie wartości zmiennych jakościowych w grupach wykonano za pomocą testu chi-kwadrat oraz testu Fishera dla małych grup. W analizie przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. Analizę wykonano w programie R, wersja 4.1.3.

Cel rozprawy doktorskiej

Celem pracy jest ustalenie strategii postępowania chirurgicznego u pacjentów z rakiem skóry powiek na podstawie retrospektywnej analizy materiału Kliniki Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej Instytutu Stomatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w latach 2002 - 2020 w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego, rozpoznania histopatologicznego, umiejscowienia, marginesów operacyjnych oraz ustalenie właściwej metody rekonstrukcji ubytku pooperacyjnego.

Cele szczegółowe:

1. Ustalenie korelacji na podstawie retrospektywnej analizy danych obejmujących: rozpoznanie histopatologiczne, lokalizację nowotworu, stopień zaawansowania, podtyp histologiczny, radykalność histologiczną zabiegu, miejsce histologicznej nieradykalności pomiędzy ww. czynnikami ryzyka, a ryzykiem nieradykalnego wycięcia i w następstwie wznowy miejscowej.
2. Ocena czynników wpływających na ryzyko naciekania struktur oczodołu oraz konieczności jego egzenteracji, ze szczególnym uwzględnieniem rozpoznania histopatologicznego nowotworu, stopnia zaawansowania oraz jego lokalizacji
3. Próba doboru najwłaściwszej metody rekonstrukcji ubytku poresekcyjnego w zależności od lokalizacji ubytku, stopnia zaawansowania nowotworu oraz rozległości ubytku pooperacyjnego.
4. Ocena ryzyka wystąpienia powikłań w zależności od zastosowanej metody rekonstrukcji ubytku.

Omówienie pierwszej publikacji

Periocular basal cell carcinoma: recurrence risk factors/when to reoperate?

Wstęp

Rak podstawnokomórkowy (BCC) jest najczęściej występującym nowotworem skóry u osób w wieku od 50 do 70 lat. Około 80% zmian lokalizuje się w obrębie głowy i szyi, z czego BCC w okolicy oczodołowej stanowi około 20%, a na skórze powiek 10%[1,2]. Klinicznie BCC występuje jako powoli rosnący guzek lub owrzodzenie, rzadko dając przerzuty do węzłów chłonnych. Wznowa miejscowa występuje w 0,39–4% przypadków[2]. Agresywne podtypy BCC, takie jak mikroguzkowy, naciekający, charakteryzują się znacznie częstszą wznową miejscową niż podtypy o nieagresywnym typie wzrostu. Zgodnie z zaleceniami NCCN z 2018 roku, leczeniem z wyboru dla BCC jest wycięcie z zastosowaniem metody Mohsa (MMS) lub wycięcie chirurgiczne ze śródoperacyjną oceną marginesów resekcji z wykorzystaniem analizy mrożonych wycinków[4,5,6]. Niniejsze badanie dotyczy oceny związku pomiędzy częstością nawrotów BCC okolicy powiekowo-oczodołowej a wąskim marginesem resekcji, ze szczególnym uwzględnieniem różnych cech klinicznych, histopatologicznych oraz marginesów resekcji.

Material i metody

Przeprowadzono retrospektywną analizę grupy 158 pacjentów z potwierdzonym badaniem histopatologicznym rakiem podstawnokomórkowym skóry okolicy powiekowo-oczodołowej w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w okresie od stycznia 2002 do grudnia 2016 roku. Kryteria włączenia obejmowały pacjentów z pierwotnym, jednoogniskowym BCC. Baza danych zawierała informacje o wieku, płci, lokalizacji zmiany, klasyfikacji TNM (NCCN 2018), metodzie rekonstrukcji, wynikach badania histopatologicznego, dacie i lokalizacji wznowy miejscowej (jeśli wystąpiła) oraz czasie obserwacji.

Do określenia wskaźnika przeżycia bez nawrotu wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera, a porównania krzywych dokonano przy użyciu testu log-rank. Przyjęto poziom istotności 0,05. Ryzyko nawrotu w zależności od podtypu BCC określono na podstawie współczynnika szans (Odds Ratio).

Wyniki

Czynnikiem ryzyka nawrotu było nieradykalne wycięcie BCC. Wszystkie wznovy wystąpiły po nieradykalnym wycięciu, natomiast po wycięciu z wąskim marginesem nie zaobserwowano wznów miejscowych. Wskaźnik wolny od nawrotu dla nieradykalnego wycięcia wynosił 90,08% po pierwszym roku i 86,33% po pięciu latach. Nie stwierdzono związku między marginesem niecałkowitej resekcji a częstością wznów ($p = 0,924$). Nie było również statystycznie istotnych różnic w zależności od lokalizacji BCC ($p = 0,731$) ani zaawansowania nowotworu ($p = 0,229$). Stwierdzono jednak, że podtypy BCC o agresywnym typie wzrostu są czynnikiem ryzyka nieradykalnego wycięcia ($p = 0,004$), a ryzyko to było pięciokrotnie wyższe dla wymienionych podtypów

Wnioski

Nie wykazano konieczności reoperacji u pacjentów, po wycięciu BCC z wąskim marginesem. Stwierdzono, że podtypy BCC o agresywnym typie wzrostu znacząco zwiększają ryzyko nieradykalnego wycięcia, dlatego określenie podtypu BCC w biopsji wycinkowej jest niezwykle ważne, gdyż pozwala na dobór optymalnej metody leczenia i rekonstrukcji. Pacjenci z agresywnymi podtypami BCC powinni być poddawani częstszym kontrolom ambulatoryjnym w pierwszych latach po zabiegu. Obserwacja pacjenta powinna być wydłużona, ponieważ istnieje ryzyko nawrotu nawet po pięciu latach od leczenia chirurgicznego.

Omówienie drugiej publikacji

Risk Factors for Orbital Invasion in Malignant Eyelid Tumors, Is Orbital Exenteration Still Necessary?

Wstęp

Najczęstszym złośliwym nowotworem skóry powiek jest rak podstawnokomórkowy (BCC), stanowiący około 80% złośliwych nowotworów powiek. Rzadziej występuje rak kolczystokomórkowy (SCC), który stanowi 10%, a najrzadsze są rak z gruczołu łojowego (SGC) oraz czerniak złośliwy[1,2]. Zaawansowane złośliwe nowotwory skóry powiek z naciekaniem struktur oczodołu wymagają egzenteracji oczodołu. Do czynników ryzyka prowadzących do naciekania oczodołu należą: zaawansowane stadia nowotworów, wielokrotne wznowy miejscowe, lokalizacja nowotworu w przysrodkowym kącie oka, podtypy histologiczne o agresywnym typie wzrostu, inwazja okołonerwowe, a także zaawansowany wiek pacjentów i płeć męską.[10,11] Celem tego badania jest ocena ryzyka naciekania oczodołu w zależności od takich czynników jak: lokalizacja ogniska pierwotnego nowotworu, stadium zaawansowania oraz histologiczny typ złośliwych nowotworów skóry powiek, na podstawie danych klinicznych pacjentów biorących udział w badaniu.

Material i metody

Przeprowadzono retrospektywną analizę grupy 179 pacjentów z niemelanocytowymi nowotworami skóry okolicy powiekowo-oczodołowej, operowanych w Klinice Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w okresie od stycznia 2003 do grudnia 2020 roku. W tej grupie u 42 pacjentów wykonano egzenterację oczodołu. Do badania włączono jedynie pacjentów z pierwotnymi niemelanocytowymi nowotworami skóry okolicy powiekowo-oczodołowej. Baza danych obejmowała takie dane jak: wiek, płeć, lokalizacja zmiany, zaawansowanie miejscowe, wyniki obrazowania Tomografii Komputerowej (CT) lub Rezonansu Magnetycznego (MRI), wynik badania histopatologicznego ze szczególnym uwzględnieniem nacieku poszczególnych struktur oczodołu oraz powikłania pooperacyjne. Porównania zmiennych jakościowych w grupach dokonano za pomocą testu chi-kwadrat z korekcją Yatesa i testu Fishera.

Wyniki

Dowodzono, że prawdopodobieństwo naciekania oczodołu było istotnie wyższe ($p < 0,05$) u pacjentów z rakiem zlokalizowanym na powiece dolnej. Ponadto, nowotwory obejmujące więcej niż jeden obszar zwiększały ryzyko naciekania oczodołu 3,75-krotnie.

Kolejnym statystycznie istotnym czynnikiem znacząco zwiększającym ryzyko naciekania oczodołu była średnica guza. Stwierdzono, że w przypadku guzów o średnicy 21–30 mm ryzyko naciekania oczodołu zwiększało konieczność egzenteracji 15,5-krotnie w porównaniu z guzami o średnicy do 10 mm. Stwierdzono również korelację między wiekiem pacjentów, a prawdopodobieństwem naciekania oczodołu. U pacjentów w siódmej dekadzie życia ryzyko naciekania oczodołu było 3,84-krotnie wyższe, w porównaniu z pacjentami poniżej 60 roku życia

Nie stwierdzono istotnej korelacji między typem histologicznym nowotworu a ryzykiem naciekania oczodołu. Najczęściej naciekanymi strukturami oczodołu były spojówka gałki ocznej, a następnie tłuszcz oczodołowy (21 przypadków), okostna oczodołu, mięśnie zewnątrzgałkowe oraz gałka oczna.

Wnioski

Leczenie miejscowo zaawansowanych nowotworów złośliwych powiek stanowi wyzwanie kliniczne. Pomimo powolnego wzrostu raka podstawnokomórkowego (BCC) oraz stosunkowo rzadkiego występowania raka kolczystokomórkowego (SCC) i raka gruczołu łojowego (SGC) w okolicy okołogałkowej, pacjenci ze złośliwymi nowotworami skóry powiek wymagają opieki specjalistycznej. Opóźnione rozpoczęcie leczenia oraz niewłaściwie zaplanowane zabiegi, prowadzące do wielokrotnych reoperacji, mogą skutkować koniecznością egzenteracji oczodołu, a w niektórych przypadkach nawet zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu nieoperacyjnych wznów miejscowych z naciekaniami na podstawę czaszki. Ze względu na ryzyko naciekania oczodołu pacjenci z zaawansowanymi nowotworami skóry okolicy powiekowo-oczodołowej, u których stwierdzono występowanie czynników ryzyka naciekania oczodołu, powinni być leczeni w ośrodkach wielospecjalistycznych.

Omówienie trzeciej publikacji

Reconstructive Techniques Following Malignant Eyelid Tumour Excision-Our Experience.

Wstęp

Nowotwory złośliwe powiek stanowią istotne wyzwanie w chirurgii powiekowo-oczodołowej ze względu na ich potencjał do naciekania oczodołu oraz skomplikowaną anatomię chirurgiczną tej okolicy[8,9]. Wybór metody rekonstrukcji zależy od kilku czynników, takich jak wielkość i lokalizacja ubytku, wiek i ogólny stan zdrowia pacjenta oraz potrzeby zachowania równowagi między bezpieczeństwem onkologicznym, a wynikami czynnościowymi i estetycznymi[12]. Celem analizy jest omówienie zalet i ograniczeń różnych metod rekonstrukcji stosowanych po operacjach okolicy powiekowo-oczodołowej

Materiał i metod

Baza danych zawierała informacje takie jak: wiek, płeć, lokalizacja ogniska pierwotnego nowotworu, stopień zaawansowania nowotworu, rodzaj znieczulenia podczas operacji, rodzaj przeprowadzonej rekonstrukcji oraz powikłania. Analizę zmiennych jakościowych przeprowadzono poprzez obliczenie liczby i procentu występowania każdej wartości. Porównanie wartości zmiennych jakościowych między grupami przeprowadzono za pomocą testu dokładnego Fishera, ponieważ w tabelach występowały niskie oczekiwane liczby. Poziom istotności ustalono na 0,05.

Wyniki

Rodzaj rekonstrukcji zależał od stopnia zaawansowania nowotworu – im bardziej zaawansowany, tym częściej stosowano płaty regionalne, a rzadziej lokalne i przeszczepy skóry. Najczęściej stosowanymi płatami były: płat czołowy, płat glabellarny, płat wg Mustarde oraz płat Fricke. Do najczęściej występujących powikłań należały: wywinięcie powieki dolnej, łzawienie oraz częściowa martwica płata. Jednakże nie stwierdzono statystycznie istotnej korelacji między lokalizacją guza a ryzykiem powikłań pooperacyjnych ($p=0,674$), ani między metodą rekonstrukcji, a występowaniem powikłań. Nawroty nowotworów odnotowano u 6 pacjentów, przy medianie czasu nawrotu wynoszącej 26 miesięcy od pierwszej operacji. W każdym przypadku leczenie obejmowało rozszerzenie resekcji oraz rekonstrukcję przy użyciu płatów regionalnych.

Wnioski

Planowanie rekonstrukcji ubytku skóry powiek po wycięciu nowotworów złośliwych wymaga uwzględnienia specyficznej lokalizacji ubytku pooperacyjnego. W piśmiennictwie opisano wiele technik rekonstrukcji pooperacyjnych powiek. W związku z różnorodnością opcji osiągnięcia tego samego celu, można założyć, że żadna z nich nie jest optymalna. Ważne jest jednak, aby być świadomym mnogości technik, które można zastosować w rekonstrukcji powiek uwzględniając złożoną anatomię tej okolicy twarzy. Aby osiągnąć pożądane rezultaty, często konieczne są wielokrotne operacje, celem przywrócenia utraconej funkcji powiek.

Podsumowanie i wnioski

Chirurgiczne leczenie raków skóry powiek stanowi istotne wyzwanie w chirurgii szczękowo-twarzowej, dermatologii oraz okulistyce. W pierwszej części rozprawy skupiono się na analizie czynników ryzyka wznowy raka podstawnokomórkowego (BCC) jako najczęstszego nowotworu złośliwego skóry okolicy powiekowo-oczodołowej, ze szczególnym naciskiem na korelację marginesu resekcji, z ryzykiem wznowy miejscowej.

Badanie retrospektywne objęło 158 pacjentów, u których przeanalizowano dane kliniczne i histopatologiczne. Wyniki wykazały, że nieradykalne wycięcie BCC było głównym czynnikiem ryzyka wznowy miejscowej, podczas gdy wąski margines resekcji opisany w badaniu histopatologicznym nie wiązał się z istotnie statystycznie częstszymi nawrotami. Stwierdzono także, że agresywne podtypy BCC statystycznie istotnie zwiększają ryzyko nieradykalnego wycięcia, co powinno skłonić operującego lekarza do wyboru takiej metody rekonstrukcji, która umożliwi rekonstrukcję znacznego ubytku poresekcyjnego z zachowaniem funkcji i estetyki powiek. Wnioski z badania wskazują, że reoperacje po wycięciu z wąskim marginesem nie są konieczne, jednakże w tych przypadkach wskazane są częstsze kontrole ambulatoryjne[14].

Druga publikacja skupia się na analizie ryzyka naciekania oczodołu przez raki skóry powiek, obejmując badaniem 179 pacjentów. Wyniki badania wskazują, że guzy o wysokim stopniu zaawansowania, obejmujące więcej niż jeden obszar anatomiczny, a także zaawansowany wiek pacjentów, statystycznie istotnie zwiększają ryzyko naciekania oczodołu. Najwyższe ryzyko zaobserwowano w przypadku guzów o średnicy 21-30 mm, gdzie konieczność egzenteracji wzrastała ponad 15-krotnie. Interesującym wnioskiem jest brak istotnej zależności między typem histologicznym nowotworu a ryzykiem naciekania oczodołu, co wskazuje, że kluczową rolę w podejmowaniu decyzji terapeutycznych odgrywają inne czynniki, takie jak wielkość guza i jego umiejscowienie[15].

Trzecia publikacja omawia techniki rekonstrukcji po wycięciu nowotworów złośliwych powiek, zwracając uwagę na wyzwania chirurgiczne związane ze skomplikowaną anatomią okolicy powiekowo-oczodołowej oraz z konieczności odtworzenia funkcji powiek. W badaniu zebrano dane dotyczące metod rekonstrukcji u pacjentów z różnym stopniem zaawansowania nowotworu. Badanie wykazało, że im bardziej zaawansowany nowotwór, tym częściej do rekonstrukcji stosowano płaty regionalne. Nie stwierdzono jednak istotnej statystycznie zależności między metodą rekonstrukcji, a częstością występowania powikłań. Należy podkreślić, że osiągnięcie optymalnych wyników estetycznych i funkcjonalnych często

wymaga wielokrotnych zabiegów chirurgicznych. Wniosek z badania sugeruje, że nie ma jednej najlepszej metody rekonstrukcji, a kluczowe jest zrozumienie dostępnych technik i ich zastosowania w zależności od konkretnego przypadku[16].

Piśmiennictwo

- [1] Abbas OL, Borman H. Basal cell carcinoma: a single-center experience. *ISRN Dermatol.* 2012;2012:246542. doi: 10.5402/2012/246542. Epub 2012 Dec 22. PMID: 23320188; PMCID: PMC3539390.
- [2] Moran JM, Phelps PO. Periocular skin cancer: Diagnosis and management. *Dis Mon.* 2020 Oct;66(10):101046. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.101046. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32600650.
- [3] Ul Kadir SM, Rani Mitra M, Rashid R, Nuruddin M, Hassan Khan MK, Haider G, Nessa MS. Clinicopathological Analysis and Surgical Outcome of Eyelid Malignancies: A Study of 332 Cases. *J Skin Cancer.* 2022 Feb 18;2022:4075668. doi: 10.1155/2022/4075668. PMID: 35223100; PMCID: PMC8881182.
- [4] Su MG, Potts LB, Tsai JH. Treatment of periocular basal cell carcinoma with neoadjuvant vismodegib. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020 May 23;19:100755. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100755. PMID: 32490287; PMCID: PMC7262551.
- [5] Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Lewis KD, Schmults CD, Hernandez-Aya L, Meier F, Schadendorf D, Guminski A, Hauschild A, Wong DJ, Daniels GA, Berking C, Jankovic V, Stankevich E, Booth J, Li S, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Lowy I, Fury MG, Rischin D. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):294-305. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30728-4. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31952975; PMCID: PMC7771329.
- [6] Ferro M, Deodato F, Macchia G, Gentileschi S, Cilla S, Torre G, Padula GD, Nuzzo M, Massacesi M, Valentini V, Morganti AG. Short-course radiotherapy in elderly patients with early stage non-melanoma skin cancer: a phase II study. *Cancer Invest.* 2015 Mar;33(2):34-8. doi: 10.3109/07357907.2014.998835. PMID: 25608635.
- [7] Mulay K, Aggarwal E, White VA. Periocular sebaceous gland carcinoma: A comprehensive review. *Saudi J Ophthalmol.* 2013 Jul;27(3):159-65. doi: 10.1016/j.sjopt.2013.05.002. PMID: 24227981; PMCID: PMC3770214.
- [8] Sand JP, Zhu BZ, Desai SC. Surgical Anatomy of the Eyelids. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2016 May;24(2):89-95. doi: 10.1016/j.fsc.2015.12.001. PMID: 27105794.
- [9] Yan Y, Fu R, Ji Q, Liu C, Yang J, Yin X, Oranges CM, Li Q, Huang RL. Surgical Strategies for Eyelid Defect Reconstruction: A Review on Principles and Techniques. *Ophthalmol Ther.*

2022 Aug;11(4):1383-1408. doi: 10.1007/s40123-022-00533-8. Epub 2022 Jun 11. PMID: 35690707; PMCID: PMC9253217.

[10] Sun MT, Wu A, Figueira E, Huilgol S, Selva D. Management of periorbital basal cell carcinoma with orbital invasion. *Future Oncol.* 2015 Nov;11(22):3003-10. doi: 10.2217/fon.15.190. Epub 2015 Oct 5. PMID: 26437207.

[11] Tyers AG. Orbital exenteration for invasive skin tumours. *Eye (Lond).* 2006 Oct;20(10):1165-70. doi: 10.1038/sj.eye.6702380. PMID: 17019414.

[12] Alghoul MS, Kearney AM, Pacella SJ, Purnell CA. Eyelid Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019 Nov 27;7(11):e2520. doi: 10.1097/GOX.0000000000002520. PMID: 31942310; PMCID: PMC6908339.

[13] Irawati Y, Paramita C, Daniel H. Challenging eyelid reconstruction in malignancies: Case reports. *Ann Med Surg (Lond).* 2021 Oct 30;71:102987. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102987. PMID: 34840748; PMCID: PMC8606691.

[14] Gąsiorowski K, Iwulska K, Zapała J, Wszyńska-Pawelec G. Periocular basal cell carcinoma: recurrence risk factors/when to reoperate? *Postepy Dermatol Alergol.* 2020 Dec;37(6):927-931. doi: 10.5114/ada.2020.102109. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33603611; PMCID: PMC7874855.

[15] Gąsiorowski K, Gontarz M, Marecik T, Szczurowski P, Bargiel J, Zapała J, Wszyńska-Pawelec G. Risk Factors for Orbital Invasion in Malignant Eyelid Tumors, Is Orbital Exenteration Still Necessary? *Journal of Clinical Medicine.* 2024; 13(3):726. <https://doi.org/10.3390/jcm13030726>

[16] Gąsiorowski K, Gontarz M, Bargiel J, Marecik T, Szczurowski P, Wszyńska-Pawelec G. Reconstructive Techniques Following Malignant Eyelid Tumour Excision—Our Experience. *Journal of Clinical Medicine.* 2024; 13(20):6120. <https://doi.org/10.3390/jcm13206120>

Publikacje

Publikacja nr 1

Gąsiorowski K, Iwulska K, Zapała J, Wyszynska-Pawelec G.

Periocular basal cell carcinoma: recurrence risk factors/when to reoperate?

Postepy Dermatol Alergol. 2020 Dec;37(6):927-931.

doi: 10.5114/ada.2020.102109.

(IF 1.4 ; MNiSW 70)

Periocular basal cell carcinoma: recurrence risk factors/when to reoperate?

Krzysztof Gąsiorowski¹, Katarzyna Iwulska², Jan Zapata¹, Grażyna Wyszynska-Pawelec¹

¹Department of Cranio-Maxillofacial Surgery, Jagiellonian University Medical College, The University Hospital, Krakow, Poland

²Department of Maxillofacial Surgery, L Rydygier Hospital, Krakow, Poland

Adv Dermatol Allergol 2020; XXXVII (6): 927–931

DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2020.102109>

Abstract

Introduction: The aim of periocular basal cell carcinoma (BCC) surgery is radical excision of the tumour while maintaining eyelid functionality and facial aesthetics. Differences in management of the patients after excision of eyelid BCC with a narrow margin are described in the literature.

Aim: This study concerns the correlation between the recurrence rate in the periorbital area and the narrow safety margin of excision in the histopathological report with respect to various clinical and histopathological features.

Material and methods: A retrospective non-randomized analysis was conducted on 158 patients with BCC of the periorbital area. These patients were operated on between January 2002 and December 2016. A database was created, comprised of patient age, sex, location of the lesion, TNM, method of reconstruction, result of the histopathological examination, date and location of the recurrence.

Results: In 66 (41.77%) patients BCC was radically removed. In 50 (31.65%) patients BCC was removed with a narrow margin and in 42 (26.58%) cases, radical excision was not achieved. The recurrence rate was significantly higher in the aggressive BCC group compared to those with non-aggressive BCC ($p = 0.004$). The recurrence-free rate for non-aggressive subtypes was 98.11% in both the first and fifth years, but in aggressive subtypes it was 89.06% in the first year but fell to 80.16% in the fifth year.

Conclusions: An aggressive subtype of BCC significantly influences the risk of non-radical excision of the lesion. Aggressive BCC subtypes should have more frequent check-ups. There is no need to reoperate patients with a narrow margin of BCC excision.

Key words: recurrence rate, periocular, incomplete excision, basal cell carcinoma, risk factors.

Introduction

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common skin cancer occurring between the ages of fifty and seventy. About 80% of the changes are located in the head and neck area. Of these lesions, the BCC of the orbital region accounts for approximately 20% [1] and in the eyelid, 10% [2]. The clinical symptom of BCC is a slowly growing nodule or ulcer usually located on the lower eyelid and in the medial canthal region of the eye, rarely metastasizing. Local recurrences vary from 0.39% to 4% and cause morbidity due to involvement of important functional structures (content of the orbit, eyeball, anterior skull base). Anatomic location in the H-zone and periorbital area has been known to be the risk factor for BCC recurrence. Also aggressive BCC subtypes such as micronodu-

lar, infiltrating, sclerosing, morpheaform tend to recur more often compared to the nodular subtype. According to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019, the treatment of choice for high-risk BCC is Mohs micrographic surgery (MMS) or complete circumferential peripheral and deep margin assessment with permanent or intraoperative frozen section analysis [3].

Aim

This study concerns the correlation between the recurrence rate in the periorbital area and the narrow safety margin of excision in the histopathological report with respect to various clinical and histopathological features.

Address for correspondence: Grażyna Wyszynska-Pawelec, Department of Cranio-Maxillofacial Surgery, Jagiellonian University Medical College, The University Hospital, 2 Macieja Jakubowskiego St, 30-688 Krakow, Poland, phone: +48 12 400 28 00, fax: +48 12 400 28 00, e-mail: grazyna.wyszynska-pawelec@uj.edu.pl

Received: 31.01.2019, **accepted:** 28.04.2019.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>)

Material and methods

A retrospective analysis was performed on a group of 158 patients with BCC of the periorbital area. The patients were operated on between January 2002 and December 2016 in the Department of Maxillofacial Surgery of the Jagiellonian University in Krakow. Inclusion criteria were as follows: patients with primary BCC, and single neoplasm. Patients treated previously or at present for cancers in other locations as well as patients treated with immunosuppressants were not included into this study. The incisional and punch biopsies or recurrent lesions were excluded. The database included for each patient: age, sex, location of the lesion, TNM (NCCN 2019), method of reconstruction, the result of the histopathological examination, date and location of recurrence (if any), and date of the last follow-up visit.

All patients underwent standard surgical excision with a margin of 4 mm of surrounding healthy tissue as the safety margin (Figure 1). In some cases, an intraoperative histopathological examination was performed. Excised lesions were verified according to the 2006 WHO classification. All collected data were analysed according to the local recurrence rate. The specimens were divided into three groups on the basis of pathology results at the time of primary surgical removal: non-radical excision (positive, involved margin), excision with narrow margins < 2 mm, and radical excision with margin \geq 2 mm. According to the NCCN 2019, the aggressive BCC included infiltrative, micronodular and morpheaform subtypes and the non-aggressive – nodular and superficial. Presence of vessels or nerves infiltration was not indicated in the histopathological report.

Statistical analysis

The Kaplan-Meier curves were used to determine the relapse-free survival rate. The comparison of Kaplan-Meier curves was made using the log-rank test. The significance level of 0.05 was assumed in the analysis. Odds ratio was used to determine the risk of recurrence depending on the BCC subtype. The analysis was carried out in the R program, version 3.4.3.

Results

In our study we included 158 patients with histopathologically confirmed primary BCC of the orbital region. There were 80 (50.63 %) males and 78 (49.37 %) females. The average age was 68 ± 12.43 . The time between the first symptoms observed by patients and a performed biopsy in the outpatient clinic was 45 months, with a median time of 24 months (12–60). In 88 (55.7%) patients, BCC developed in the medial canthal region. Table 1 shows the study group characteristics according to the recurrence.

The average follow-up time was 37 months with a median follow-up time of 22 months (minimum 1 month, maximum 130 months).

One hundred thirty patients were operated under general and 28 under local anaesthesia. As a rule, after excision of cancer, all surgical instruments as well as surgical gloves of the team were changed to prevent the transfer of tumour cells. In 66 (41.77%) patients, BCC was radically removed. In 50 (31.65%) patients BCC was removed with a narrow margin and in 42 (26.58%) of cases, radical excision was not achieved. In the group



Figure 1. Early and late results of local flaps used for the reconstruction after excision of periocular BCC

Table 1. Study group characteristics according to the recurrence

| Parameter | BCCs with no recurrence | BCCs with recurrence | P-value |
|------------------------|-------------------------|----------------------|---------|
| Age | 68 (20-95) | 66 (51-82) | |
| Sex M : F | 76 : 76 | 4 : 2 | |
| Localization: | | | |
| Medial canthal region | 85 | 3 | 0.377 |
| Upper eyelid | 9 | 1 | |
| Lower eyelid | 50 | 1 | |
| Lateral canthal region | 8 | 1 | |
| TNM: | | | |
| T1N0M0 | 10 | 1 | 0.229 |
| T2N0M0 | 91 | 3 | |
| T3N0M0 | 51 | 2 | |
| T4N0M0 | 0 | 0 | |
| Excision: | | | |
| Radical | 66 | 0 | 0.002 |
| Narrow margins | 50 | 0 | |
| Non-radical | 36 | 6 | |
| Histological type: | | | |
| Aggressive | 15 | 5 | 0.027 |
| Non-aggressive | 137 | 1 | |
| Margin involved: | | | |
| Deep | 29 | 3 | 0.729 |
| Lateral | 32 | 1 | |
| Both | 25 | 2 | |

of incomplete excision of BCC, 13 patients were reoperated and in 9 patients excisional biopsy of the scar was performed during the second stage of treatment. In all cases BCC cells were not found in histopathological examination. Twenty patients refused to have proposed reoperation, but agreed to more frequent check-ups in our outpatient clinic.

Recurrence of BCC was observed in 6 (3.8%) patients. The average time to recurrence was 26 months, and the median was 8 months (range: 2-113 months).

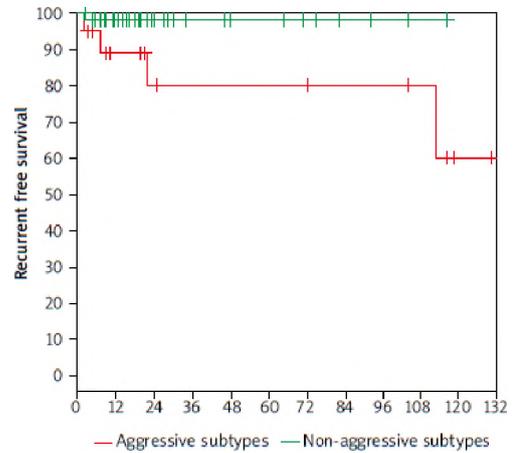


Figure 2. Analysis of risk factors for recurrence

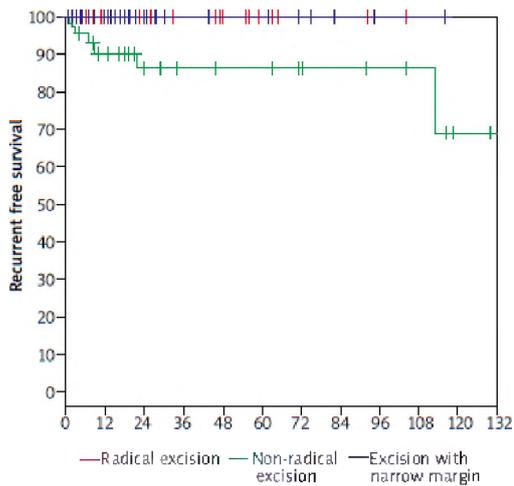


Figure 3. Analysis of risk factors for recurrence

Table 2. Analysis of risk factors for non-radical excision of BCC

| Subtypes | N | Non-radical excision | OR | 95% CI | | P-value |
|------------------------|-----|----------------------|-------|--------|-------|---------|
| Aggressive subtypes | 20 | 11 | 1 | Ref. | | |
| Nonaggressive subtypes | 138 | 31 | 0.2 | 0.067 | 0.601 | 0.004 |
| Localization | | | | | | |
| Medial canthal region | 88 | 23 | 1 | Ref. | | |
| Lower eyelid | 51 | 11 | 0.777 | 0.343 | 1.763 | 0.547 |
| Upper eyelid | 10 | 4 | 1.884 | 0.488 | 7.279 | 0.358 |
| Lateral canthal region | 9 | 4 | 2.261 | 0.559 | 9.151 | 0.253 |

The recurrence rate was significantly higher in the group of aggressive BCC compared to non-aggressive ($p = 0.004$). Five out of six recurrent BCCs were aggressive subtypes, in 3 cases they were morphea type, and in 2 cases styloid. The recurrence-free rate for nonaggressive subtypes was 98.11% in both the first and fifth year, but in aggressive subtypes it was 89.06% in the first year but fell to 80.16% in the fifth year (Figure 2).

Another recurrence risk factor is non-radical excision of the primary lesion. In our study all recurrences were observed after non-radical excision (tumour cells visible in the line of excision). There were no recurrences after excision with a narrow margin. For non-radical excisions, the recurrence-free rate plateaued at 90.08% after one year and fell to 86.33% after 5 years (Figure 3). In our study we did not find a connection between the margin of non-radical excision (lateral or deep) and the recurrence rate ($p = 0.924$). There were no statistically significant differences between localization of BCC ($p = 0.731$), tumour staging ($p = 0.229$) and local recurrence. In the analysed group of patients, there was no statistically significant correlation between the stage of advancement of the lesion and the risk of non-radical excision.

Furthermore, in our study, we found that the aggressive subtype of BCCs is the risk factor for incomplete excision ($p = 0.004$). The odds ratio for nonaggressive subtypes is 0.2. This means the risk of incomplete excision is reduced by 80%, and the aggressive subtypes raise the risk five times as presented in Table 2.

Discussion

The aim of periocular BCC surgery is to remove the tumour while maintaining eyelid functionality and facial aesthetics. There are several guidelines concerning minimal excision margins of periocular BCC. The UK National Multidisciplinary Guidelines recommend that non-infiltrative BCCs < 2 cm should be excised with a margin of 4–5 mm. Smaller margins (2–3 mm) may be taken in case of limited reconstructive options [4]. Moreover, the American Academy of Dermatology and NCCN both recommend excision of periocular BCC with a 4 mm margin [3, 5]. However, there are studies that show that the histopathological safety margin (HSM) can be less than 4 mm. Chadha *et al.* claimed that a recurrence rate of BCC excised with 2 mm HSM correlates well with published results following conventional excision of BCCs [6]. Auw-Haedrich *et al.* in their study claimed that the excision of eyelid BCC with a 0.2 mm margin can prevent recurrence of periocular BCC [7].

Although MMS is recommended for high-risk BCC by NCCN and other authors, it can be too expensive and time-consuming and not every hospital can afford it. Moreover, it is not advised to use MMS for BCC with deep orbital invasion as it is difficult to obtain correctly oriented specimens from orbital soft tissues [8]. Because

of the limited access to MMS, surgical excision of BCC with intraoperative confirmation of margin clearance can be successfully used.

In the analysed group of patients, the male-female ratio was 1: 1 with a slight predominance of men and the average age was 68 years. This does not differ from the analysed literature [4, 8–10]. In our study group, BCC of the medial canthal region accounted for 55.7%, followed by 32.3% for the lower eyelid. However, in the analysed literature the lower eyelid is the most common site (60–70%), followed by the medial canthal region (26–30%) [11–13]. According to analysed literature, frequent involvement of the lower eyelid might be caused by light reflection by the cornea onto the lower lid and chronic chemical or physical tear irritation. Protection given by the eyebrow is said to reduce the risk chance of developing upper eyelid BCC [14, 15].

In our study, we present a group of 158 patients with periocular BCC that underwent standard surgical excision with a margin of 4 mm of surrounding healthy tissue as the safety margin. The recurrence rate after complete excision of BCC ranges from 5% to 14% [15]. In the analysed literature, the recurrence rate after incomplete excision of primary periocular BCC ranges from 12% to 18.9% [9, 11, 16]. In our study, the recurrence rate after incomplete excision of primary BCC is 14.3%. Consequently, with this rate, according to NCCN guidelines, reoperation is needed and the treatment of choice is MMS, although margin-controlled excision of recurrent BCC can also be used [14]. In our practice, we use intraoperative histopathological examination to determine if surgical margins are clear.

We did not notice recurrences after a radical excision and excision with a narrow margin. According to Auw-Haedrich *et al.*, Chadha *et al.* and our studies, there is no need to reoperate patients treated for BCC with small histopathological margins [6, 7]. Nevertheless, patients should be advised to have regular check-up visits in an outpatient clinic.

The literature describes the relationship between the BCC subtype and prognosis as well as the recurrence risk after non-radical excision [10]. Based on our analysed group of patients, we found that the aggressive subtype significantly influences the risk of non-radical excision of the lesion, increasing the risk five times. According to other authors researched, recurrence after excision of nodular and superficial BCC with positive margins can vary from 3% to 7%, and for infiltrative BCC, it can reach 26% [15, 17]. The most common type of BCC in our study is the nodular type, and the most common type in recurrent lesions is the morpheaform type. Those data are consistent with other studies [10, 11].

In our study we did not find any correlation between the site of non-radical excision and the recurrence risk ($p = 0.924$), although Miszczyk *et al.* found an association of a positive lateral margin with a higher risk of

recurrence [18]. However, other authors found a correlation between the size of tumour and the recurrence risk. Recurrence in larger tumours > 2 cm reaches 23% to 40% and for smaller tumours decreases to 10% to 12% [15]. There are not many publications that show a correlation between the margin of non-radical excision and the recurrence rate. However, Lara *et al.* found a slight correlation between involvement of the deep margin and a higher recurrence rate of BCC [19]. In another study, Al Wohaib *et al.* proved that incomplete excision is reported more often in lateral margin causing a higher risk of recurrence [15].

Standard follow-up of the patients after BCC excision should be performed for the first 2 years every 6 months, for 3–5 years, once a year. However, according to NCCN, recommended follow-up should be developed every 6–12 months for first 5 years, and then at least annually for life [3].

Conclusions

There is no need to reoperate patients with a narrow margin of BCC excision. However, these patients should be advised to conduct regular self-checks with respect to new lesions in other localizations. Aggressive BCC subtypes significantly affect the risk of a non-radical excision. Marking the subtype of BCC during the incisional biopsy is very important since it helps to choose the best method of treatment. Aggressive subtypes of BCC should result in more frequent patient check-ups in an outpatient clinic during the first years after surgery. Observations of the patient should be extended over time because of the possibility of recurrence even up to 5 years.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Abbas OL, Borman H. Basal cell carcinoma: a single-center experience. *ISRN Dermatol.* 2012; 2012: 246542.
2. Hamada S, Kersey T, Thaller VT. Eyelid basal cell carcinoma: non-Mohs excision, repair, and outcome. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 992-4.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancer, version 1. 2019, January 29, 2019.
4. Newlands C, Currie R, Memon A, et al. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016; 130: 5125-32.
5. Bichakjian CK, John YS. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 560-78.
6. Chadha V, Wright M. Small margin excision of periocular basal cell carcinomas. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 803-6.
7. Auw-Haedrich C, Frick S, Boehringer D, et al. Histologic safety margin in basal cell carcinoma of the eyelid. Correlation with recurrence rate. *Ophthalmology* 2009; 116: 802-6.
8. Shi Y, Jia R, Fan X. Ocular basal cell carcinoma: a brief literature review of clinical diagnosis and treatment. *Oncotargets Therapy* 2017; 10: 2483-9.
9. Collin JR. Basal cell carcinoma in the eyelid region. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 806-9.
10. Ho SF, Brown L, Bamford M, et al. 5 years review of periocular basal cell carcinoma and proposed follow-up protocol. *Eye* 2013; 27: 78-83.
11. Ben Simon GJ, Lukovetsky S, Lavinsky F, et al. Histological and clinical features of primary and recurrent periocular basal cell carcinoma. *ISRN Ophthalmology* 2012; 2012: 354829.
12. Lindgren G, Diffey BL, Larkö O. Basal cell carcinoma of the eyelids and solar ultraviolet radiation exposure. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1412-5.
13. Totir M, Alexandrescu C, Pirvulescu R, et al. Clinical, histopathological and therapeutical analysis of inferior eyelid basal cell carcinomas. *J Med Life* 2014; 7 Spec No. 4 (Spec Iss 4): 18-22.
14. Luz FB, Ferron C, Cardoso GP. Surgical treatment of basal cell carcinoma: an algorithm based on the literature. *An Bras Dermatol* 2015; 90: 377-83.
15. Al Wohaib M, Al Ahmadi R, Al Essa D, et al. Characteristics and factors related to eyelid basal cell carcinoma in Saudi Arabia. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2018; 25: 96-102.
16. Pieh S, Kuchar A, Novak P, et al. Long term results after surgical basal cell carcinoma excision in the eyelid region. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 85-8.
17. Iljin A, Zieliński T, Antoszewski B, et al. Clinicopathological analysis of recurrent basal cell carcinoma of the eyelid. *Adv Dermatol Allergol* 2016; 33: 42-6.
18. Miszczyk J, Charytonowicz J, Dębski T, et al. Incomplete excision of basal cell carcinoma (BCC) in the head and neck region: to wait, or not to wait? *Adv Dermatol Allergol* 2017; 34: 607-11.
19. Lara F, Santamaria JR, Garbers LEF de M. Recurrence rate of basal cell carcinoma with positive histopathological margins and related risk factors. *An Bras Dermatol* 2017; 92: 58-62.

Publikacja nr 2

Gąsiorowski K, Gontarz M, Marecik T, Szczurowski P, Bargiel J, Zapala J,
Wyszyńska-Pawelec G.

*Risk Factors for Orbital Invasion in Malignant Eyelid Tumors, Is Orbital Exenteration
Still Necessary?*

J Clin Med. 2024 Jan 26;13(3):726.

doi: 10.3390/jcm13030726.

(IF 3.0 ; MNiSW 140)

Article

Risk Factors for Orbital Invasion in Malignant Eyelid Tumors, Is Orbital Exenteration Still Necessary?

Krzysztof Gąsiorowski *, Michał Gontarz , Tomasz Marecik, Paweł Szczurowski, Jakub Bargiel, Jan Zapala and Grażyna Wyszynska-Pawelec 

Department of Cranio-Maxillofacial Surgery, Jagiellonian University Medical College, 30-688 Cracow, Poland; michal.gontarz@uj.edu.pl (M.G.); tomasz.marecik@uj.edu.pl (T.M.); pawel.szczurowski@uj.edu.pl (P.S.); jakub.bargiel@uj.edu.pl (J.B.); jan.zapala@uj.edu.pl (J.Z.); grazyna.wyszynska-pawelec@uj.edu.pl (G.W.-P.)

* Correspondence: krzysztof.gasiorowski@uj.edu.pl; Tel: +48-12-4002800

Abstract: Basal cell carcinoma is the most common malignant skin tumor of the eyelids in Caucasians, followed by squamous cell carcinoma and sebaceous gland carcinoma. The primary treatment for these tumors is radical excision. In cases where malignant eyelid tumors are advanced and have invaded the orbit, orbital exenteration is necessary. In this retrospective study, we aimed to determine the correlation between the risk of orbital infiltration and various factors like tumor location, size, histological type, and patient age. This study revealed that tumors in multiple regions increased the risk of orbital infiltration by 3.75 times. Tumors with a diameter of 21–30 mm raised the likelihood of requiring exenteration by 15.5 times compared to smaller tumors (up to 10 mm). Age was also associated with the likelihood of orbital invasion in periocular tumors. Interestingly, no correlation was found between the histological type of the tumor and the risk of orbital infiltration. Notably, the conjunctiva of the eyeball was the most commonly infiltrated orbital structure, followed by the orbital fat. Timely treatment and well-planned procedures are crucial for patients with malignant periocular skin tumors to avoid multiple reoperations and the potential need for orbital exenteration.

Keywords: orbital exenteration; eyelid tumors; periocular BCC; periocular malignancy



Citation: Gąsiorowski, K.; Gontarz, M.; Marecik, T.;

Szczurowski, P.; Bargiel, J.; Zapala, J.; Wyszynska-Pawelec, G. Risk Factors for Orbital Invasion in Malignant Eyelid Tumors, Is Orbital Exenteration Still Necessary? *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 726. <https://doi.org/10.3390/jcm13030726>

Academic Editor: Luis M. Junquera

Received: 27 October 2023

Revised: 13 January 2024

Accepted: 19 January 2024

Published: 26 January 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The most common malignant skin tumor of the eyelids in the Caucasian race is basal cell carcinoma (BCC), comprising nearly 85% of malignant eyelid tumors. Less common is squamous cell carcinoma (SCC), comprising 10%, and the rarest are sebaceous gland carcinoma (SGC) and malignant melanoma [1,2].

The etiopathogenesis of malignant eyelid tumors varies and depends on the type of tumor. Intermittent and intense exposure to ultraviolet (UV) radiation is a well-recognized and crucial risk factor for the development of basal cell carcinoma (BCC). Specifically, shorter-wavelength UVB radiation, which falls within the range of 290–320 nm and is often associated with sunburn, plays a more prominent role in the formation of BCC compared to longer-wavelength UVA radiation, ranging from 320 to 400 nm, and often associated with tanning [1–3].

Immunosuppression is a recognized and established risk factor for the development of squamous cell carcinoma (SCC). Cases of SCC occurring in the eyelid have been documented in individuals who have undergone renal transplantation and in those with human immunodeficiency virus (HIV) infection [4].

Most periocular sebaceous gland carcinomas (SGC) typically originate from the meibomian glands situated within the tarsus. Periocular sebaceous gland carcinoma (SGC) predominantly originates in the upper eyelid, representing approximately 50% to 66% of all cases. This higher incidence in the upper eyelid is attributed to the greater concentration of meibomian glands found in this area [5,6].

The main purpose of treatment is the radical excision of the tumor to achieve to the best local control. If treatment is delayed, periocular malignancies can infiltrate the orbit and the skull base or spread to regional lymph nodes [7]. Advanced malignant eyelid tumors with orbital invasion indicate the need for orbital exenteration and in most cases require postoperative radiotherapy [7,8].

However, the improved likelihood of survival after orbital exenteration is debated, as most of the studies dealing with this problem are retrospective. [9] The risk factors for orbital invasion include elderly male patients, advanced stage of the tumors, local recurrences, localization in the medial canthal area, aggressive histological subtypes, and perineural invasion [3,9].

The aim of this study is an assessment between the risk of orbital infiltration and the location, stage, and histological type of periorbital malignant eyelid skin tumors in the clinical data of patients of the study.

2. Materials and Methods

Retrospective analysis of a group of 179 patients with periocular nonmelanotic skin cancers operated on in the Department of Cranio-Maxillofacial Surgery of the Jagiellonian University in Cracow between January 2003 and December 2020 was performed. Among this group, exenteration was performed in 42 patients. Only patients with primary eyelid nonmelanotic skin cancers were included in the study group. The database comprised the following: age, sex, location of the lesion, advancement, CT or MRI imaging, the result of the histopathological examination with particular emphasis on the infiltration of the specific orbital content, postoperative complications, and the follow up. Excised lesions were verified according to the 2017 WHO classification. Based on general health condition, location of the lesion, and extent of the procedure, the decision on immediate or delayed reconstruction was made.

The analysis of qualitative variables was performed by calculating the number and percentage of occurrences of each value. The comparison of the values of the qualitative variables in the groups was performed using a chi-square test (with Yates's correction for 2×2 tables) or a Fisher's exact test, where low expected frequencies appeared. A significance level of 0.05 was adopted in the analysis. The analysis was performed in an R program, version 4.2.2.

3. Results

In this study, there were 90 males (50.3%) and 89 females (49.7%). The average age of the patients was 69 years. Basal cell carcinoma (BCC) was the most prevalent skin cancer in the periocular region, with 170 patients, while squamous cell carcinoma (SCC) was less common, with 8 patients, and there was only one case of sebaceous gland carcinoma (SGC).

Patients included in this study during the first phase were managed in an outpatient clinic where biopsy samples for histopathological examination were taken from skin ulcers in the periorbital region. Additionally, in cases where orbital bone infiltration was suspected, imaging studies such as Computed Tomography (CT) or Magnetic Resonance Imaging (MRI) were made. Decisions regarding the method of reconstruction were made depending on the patient's overall health status, the extent of the lesion, and the feasibility of postoperative defect reconstruction. The entire diagnostic process prior to admission to the clinic did not exceed one month.

Among the patients diagnosed with basal cell carcinoma (BCC), there were 64 cases of nonaggressive subtypes, 23 cases of aggressive subtypes, and the subtype of BCC was not specified by the pathologist in 83 cases. The histopathological subtypes of squamous cell carcinoma (SCC) were not analyzed in this study. In terms of surgical outcomes, complete (R0) resection was achieved in 80 patients, nonradical excision in 47 patients, and in 52 patients, the histopathologist noted excisions with a margin of less than 3 mm. Among the group of patients with significant local advancement who underwent exenteration,

radical treatment was achieved in 26 patients, excision with a narrow margin in 5 patients, and R1 resection was performed in 11 patients.

Table 1 shows the study group characteristics according to age, sex, localization, histopathological subtype, and recurrences.

Table 1. Study group characteristics according to orbital infiltration.

| Parameter | Non Orbital Infiltration | Orbital Infiltration | p-Value |
|---------------------------|--------------------------|----------------------|---------------|
| Mean age: | 67 (20–95) | 74 (51–93) | $p > 0.05$ |
| Sex M:F | 72:65 | 18:24 | $p > 0.05$ |
| Localization: | | | |
| - Medial canthal region | 70 (51.1%) | 14 (33.3%) | 0.03 0.031 |
| - Lower Eyelid | 42 (30.6%) | 20 (47.6%) | |
| - Multiple locations | 8 (5.8%) | 6 (14.5%) | |
| - Upper Eyelid | 10 (7.4%) | 1 (2.3%) | |
| - Lateral canthal region | 7 (5.1%) | 1 (2.3%) | |
| Histopathological type: | | | |
| - Basal cell carcinoma | 137 (76.5%) | 34 (19%) | $p > 0.05$ |
| - Squamous cell carcinoma | 0 | 8 (4.5%) | |
| Recurrences | 4 (2.9%) | 3 (7.1%) | $p > 0.05$ |

The most frequent tumor localization was observed in the medial canthus, affecting 84 patients, followed by the lower eyelid in 62 patients. However, due to the substantial advancement of neoplasms, the precise determination of the primary tumor focus location was not possible in 14 patients.

In the group of patients requiring exenteration, the most prevalent symptom was ulceration adhering to the orbital bone (Figure 1).



Figure 1. Local advancement of the tumors in patients requiring orbital exenteration. The rightmost image shows sebaceous gland carcinoma of the upper eyelid resembling eyelid inflammation.

The second most common symptom was ocular motility disturbance, which occurred in 13 patients (30.9%), followed by epiphora resulting from lacrimal duct infiltration. There was only one case where the tumor resembled inflammation (Figure 1), which was sebaceous gland carcinoma (SGC). Postexenteration recurrence was identified in three patients, with a mean time of 16 months (ranging from 6 to 23 months). The recurrence rate after orbital exenteration was 7.14%. All patients with recurrence underwent extensive surgical procedures followed by postoperative radiotherapy.

Imaging studies, including computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), were conducted on patients in whom clinical examination and ophthalmologic assessment raised suspicions of orbital invasion. Among the patients who underwent exenteration, CT scans were carried out in 36 cases, while MRI scans were performed in 2 cases. There were no discrepancies noted between the reported orbital invasion in the imaging studies and the specific structures infiltrated, as described in the histopathological examination. The limited number of imaging studies conducted on patients with malignant

eyelid skin tumors can be attributed to the retrospective nature of this study and the limited availability of imaging modalities, particularly MRI, in the early years of the 21st century. In cases where local recurrence was suspected, imaging studies were performed to assess the potential for orbital invasion and to plan the appropriate extent of tumor resection.

According to this study, the likelihood of orbital infiltration was significantly higher ($p < 0.05$) in patients with tumors originating in the lower eyelid compared to other locations. Additionally, neoplasms arising in more than one region increased the risk of orbital infiltration by 3.75 times. Table 2 illustrates the correlation between the lesion’s location and orbital infiltration.

Table 2. Analysis of risk factors for orbital exenteration.

| Localization | Infiltration of the Orbital Content (Exenteration) | OR | 95% CI | <i>p</i> |
|--|--|-------|--------|----------|
| Medial canthus (No = 84) | 14 (16.67%) | 1 | ref. | |
| Lower eyelid (No = 62) | 20 (32.26%) | 2.381 | 1.088 | 5.209 |
| Upper eyelid (No = 10) | 1 (10.00%) | 0.556 | 0.065 | 4.741 |
| Lateral canthus(No = 9) | 1 (11.11%) | 0.625 | 0.072 | 5.401 |
| Unknown starting point, multiple locations (No = 14) | 6 (42.86%) | 3.75 | 1.125 | 12.501 |
| Localization | Infiltration of the orbital content (exenteration) | OR | 95% CI | <i>p</i> |
| Medial canthus (No = 84) | 14 (16.67%) | 1 | ref. | |
| Lower eyelid (No = 62) | 20 (32.26%) | 2.381 | 1.088 | 5.209 |
| Upper eyelid (No = 10) | 1 (10.00%) | 0.556 | 0.065 | 4.741 |
| Lateral canthus(No = 9) | 1 (11.11%) | 0.625 | 0.072 | 5.401 |
| Unknown starting point, multiple locations (No = 14) | 6 (42.86%) | 3.75 | 1.125 | 12.501 |
| Diameter of tumor | Infiltration of orbital content (exenteration) | OR | 95% CI | <i>p</i> |
| ≤10 mm (N = 64) | 2 (3.12%) | 1 | ref. | |
| 11–20 mm (N = 54) | 7 (12.96%) | 4.617 | 0.917 | 23.25 |
| 21–30 mm (N = 27) | 9 (33.33%) | 15.5 | 3.069 | 78.287 |
| >30 mm (N = 33) | 23 (69.70%) | 71.3 | 14.514 | 350.27 |
| Patients’ age at the time of the surgery | Orbital infiltration | OR | 95% CI | <i>p</i> |
| 60 y.o (N = 45) | 4 (8.89%) | 1 | ref. | |
| 61–70 y.o (N = 42) | 8 (19.05%) | 2.412 | 0.668 | 8.702 |
| 71–80 y.o (N = 55) | 15 (27.27%) | 3.844 | 1.174 | 12.579 |
| >80 y.o (N = 34) | 12 (35.29%) | 5.591 | 1.611 | 19.403 |

Another significant factor that considerably increased the risk of orbital infiltration and, consequently, the need for exenteration, was the diameter of the tumor. In our study, we observed that the risk of orbital infiltration in tumors with a diameter of 21–30 mm increased the likelihood of exenteration by 15.5 times compared to tumors with a diameter of up to 10 mm. Furthermore, tumors with a diameter exceeding 30 mm increased this risk by 71 times. We also found a correlation between the patient’s age and the likelihood of orbital invasion in periocular tumors. Among patients in their seventh decade of life, the risk of orbital infiltration was 3.84 times higher, and among patients in their eighth decade of life, the risk of orbital infiltration was 5.59 times higher than in patients under 60 years of age (Table 2).

With the advancement of the lesion, the risk of nonradical excision increases, which is particularly common in cases of malignant tumors located in the area of the medial canthal angle. This is especially noticeable in basal cell carcinomas, where nonradical

excision statistically more often leads to recurrence compared to narrow-margin excision of BCC. Moreover, the histological subtype of the tumor also influences the risk of nonradical excision [10].

No significant correlation was observed between the histological type of the tumor and the risk of orbital infiltration. However, aggressive subtypes of basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC) statistically increase the risk of nonradical excision ($p = 0.003$) of periorbital neoplasms, which could lead to recurrence with infiltration of orbital content.

There was no correlation found between the location of the primary lesion and the likelihood of nonradical excision of the tumor.

The most commonly infiltrated orbital structure was the conjunctiva of the eyeball, followed by orbital fat (21 cases), orbital periosteum, extraocular muscles, and the eyeball. Infiltration of the lacrimal gland was found in only two cases. No statistically significant correlation was identified between the tumor's location and the infiltrated orbital structures.

4. Discussion

Basal cell carcinoma (BCC) of the eyelid is the most prevalent periocular skin neoplasm among the Caucasian population, constituting 80–90% of periocular malignancies. Less common are squamous cell carcinoma (SCC) at 5–10%, followed by sebaceous gland carcinoma (SGC) and cutaneous melanoma [1]. Despite its slow development, BCC in the periocular region accounts for almost 50% of exenterations, as reported by Tyers [7]. Other malignancies, such as SCC and SGC, exhibit infiltrative growth patterns and carry a significantly higher risk of lymph node involvement, accounting for 1–25% and 10–25%, respectively, for SGC [1,5].

UVB radiation is particularly harmful as it causes damage to DNA and impairs the body's repair mechanisms. A significant finding is that approximately 50% of BCC cases exhibit mutations in the TP53 tumor-suppressor gene induced by UV exposure. These mutations play a crucial role in the process of skin carcinogenesis, activating genes within the hedgehog intercellular signaling pathway, such as patched (Ptc1), sonic hedgehog, and smoothened. In particular, Ptc1 mutations have been associated with the development of eyelid BCC. Furthermore, prolonged exposure to UV radiation can induce Ptc1 mutations over time, further promoting the development of BCC [11].

Squamous cell carcinoma (SCC), notably the second most common type of skin cancer affecting the eyelid and surrounding eye area in Western countries, ranks as the third most frequent malignant eyelid tumor in India and China, as evidenced by extensive epidemiological studies [1,2,7]. SCC is distinguished by its rapid growth rate, extensive subclinical spread beneath the skin's surface, and a high likelihood of invading nearby nerves and blood vessels [1]. Critical complications associated with periocular SCC encompass the spread of the cancer into the eye socket and brain, the potential for cancer cells to spread to lymph nodes and distant parts of the body, and an increased risk of death. [12] Immunosuppression plays a significant role in the development of SCC and SGC. Moreover, the risk of cutaneous SCC can be influenced by the emergence of immune suppression, which occurs in patients with HIV, hematological neoplasms, or autoimmune diseases treated with immunosuppression [4].

Sebaceous gland carcinoma is an adnexal tumor that usually occurs in the periocular region, mostly in elderly females. SGC arises from the Meibomian glands of the tarsus and the Zeis glands which occur more often in the upper eyelid. It can rarely arise from the caruncle (5%). The nodular and spreading types of SGC are the two main pathological varieties [13]. The nodular type usually presents as a well-circumscribed nodule with adipose deposits in the upper tarsal plate. The spreading type of SGC involves the eyelid margin, causing loss of eyelashes, and can easily be misdiagnosed as blepharoconjunctivitis. The clinical diagnosis of SGC can be difficult because it mimics other benign eyelid lesions, such as chronic blepharitis, chronic blepharoconjunctivitis, and recurrent chalazion [14].

In our dataset, the majority of patients had periocular basal cell carcinoma (BCC), accounting for 95% of cases, while periocular squamous cell carcinoma (SCC) was present

in 4.5% of patients. We observed only one case of periocular sebaceous gland carcinoma (SGC), which represented 0.5% of cases. Our findings align with the results reported by other authors in the literature [2,15]. It is worth noting that, in contrast, SGC is reported as the most common or second most common periocular malignancy in the Asian population, according to Slutsky et al. [1,2].

The incidence of periocular basal cell carcinoma (BCC), squamous cell carcinoma (SCC), and sebaceous gland carcinoma (SGC) tends to increase with age, with the highest occurrence observed between the sixth and eighth decades of life. These malignancies are slightly more frequent in men [6,16], which is consistent with the findings of this study where the average patient age was 69 years. However, in this study, the male-to-female ratio was 1:1.

Nonmelanoma eyelid skin malignancies are associated with a 2–4% risk of orbital invasion [3,7,17]. The likelihood of orbital infiltration increases in cases of multiple recurrences, malignant tumor subtypes, and when the primary focus is located in the lower eyelid or medial angle of the eye [8]. In this study, the percentage of patients with orbital infiltration requiring exenteration was notably higher, accounting for 23.4%, compared to the study by Furdova et al. [17].

The high incidence of orbital infiltration in the presented study is likely attributed to the fact that the vast majority of patients in the study group met the criteria associated with a higher risk of orbital infiltration. These risk factors include aggressive basal cell carcinoma (BCC) subtypes, older age (with a mean age of 74 years), and the primary tumor focus being located in the lower eyelid and medial canthus. Additionally, the average duration from the onset of initial symptoms to obtaining a histopathological sample was 80 months, with a range spanning from 12 to 240 months.

According to the literature, aggressive subtypes of basal cell carcinoma (BCC), such as infiltrative, morpheaform, and basosquamous, are more likely to lead to orbital invasion [18]. However, in this study, no correlation was observed between aggressive subtypes of BCC and a higher risk of orbital infiltration ($p = 0.38$). Nevertheless, this study did confirm a correlation between aggressive subtypes and the risk of nonradical excision, which is one of the risk factors for orbital infiltration ($p = 0.003$).

The most common symptom of periocular malignancies in this study was a slowly growing nodule that eventually progressed into an ulcer, which aligns with findings from other studies [1,2]. Clinical signs of orbital invasion typically involve the attachment of a mass to the orbital rim, reduced eye motility, displacement of the eyeball, and, in cases where the medial canthus is affected, excessive tearing due to involvement of the lacrimal drainage system [3].

In advanced stages of periocular basal cell carcinoma (BCC), squamous cell carcinoma (SCC), and sebaceous gland carcinoma (SGC), the most common treatment approach involves surgery with intraoperative frozen-section margin control. Mohs micrographic surgery (MMS) is generally not suitable for cases involving extensive orbital invasion, as it presents challenges in obtaining well-oriented and flat specimens from soft tissues and periosteum within the orbit [3].

When it is not possible to achieve clear margins during the excision, or when the excision margins are in close proximity to the tumor, there is a compelling reason to consider adjuvant radiotherapy as a complementary treatment. The recurrence rate after exenteration in this study was 7.8%, which is consistent with findings from other studies [3,18–20].

In cases of locally advanced, unresectable tumors infiltrating the skull base, the use of Vismodegib, a selective hedgehog pathway inhibitor, may be considered as one of the treatment methods [21,22].

Due to the fact that mutations in the hedgehog pathway's genes have been associated with the development of BCC, hedgehog pathway inhibitors (hHi) have proven to be effective in treating patients with locally advanced BCC. Vismodegib and sonidegib are oral medications that inhibit the hedgehog pathway by targeting the transmembrane protein Smoothened (SMO). They have received different approvals from the US Food and Drug

Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) [23]. Both vismodegib and sonidegib function by inhibiting the hedgehog (HH) pathway through the antagonism of SMO, resulting in comparable safety profiles. They have demonstrated effectiveness in locally advanced BCCs (laBCCs), but common side effects, such as muscle spasms, dysgeusia, alopecia, weight loss, and fatigue, are frequently observed [24]. Recently, Patidegib, a novel hedgehog inhibitor (hHi), was evaluated in a topical gel formulation at 4% and 2% concentrations, successfully completing its phase three clinical trial with promising results. Patidegib shares the same mechanism as Vismodegib and Sonidegib, but its topical application presents a potentially more favorable option, especially for elderly patients and those who have encountered severe side effects from other systemic hHi treatments [25].

According to Ching et al., due to the fact that hedgehog pathway inhibitors (HHIs) primarily suppress rather than cure basal cell carcinoma (BCC), it is recommended for use in conjunction with definitive surgical resection. This combined approach allows for optimal reduction in tumor invasion, enabling a less invasive surgical resection and subsequent reconstruction, which is often associated with fewer complications and improved outcomes [26].

Immune checkpoint inhibitors offer a novel treatment approach for cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) that is surgically unresectable and presents with locally advanced or distant metastatic disease. Cemiplimab, in particular, received approval from the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Commission and advisory committees of the National Institute for Health and Care Excellence for the treatment of locally advanced or metastatic cSCC cases that do not meet the criteria for curative surgical resection or curative radiotherapy [12]. In a pivotal study led by Migden et al. focusing on immunotherapy in metastatic cSCC, cemiplimab, which is a monoclonal antibody targeting the PD-1 receptor pathway, demonstrated an impressive 50% response rate [27]. Additionally, there is emerging but limited evidence suggesting that neoadjuvant PD-1 inhibitor immunotherapy might be a potential option for locoregionally advanced cSCC that is amenable to surgical resection [28].

In the reviewed literature, globe-sparing surgical excision is described, but it is typically reserved for specific cases, such as patients with poor vision in the opposite eye, patients with a single remaining eye, and cases with anterior orbital involvement [3]. However, this approach necessitates regular MRI examinations, which should be conducted at least annually for a minimum of 5 years following the initial postoperative evaluation [3,29].

5. Conclusions

The treatment of locally advanced malignant eyelid tumors is challenging. Despite the typically slow growth of basal cell carcinoma (BCC) and the relatively rare occurrence of squamous cell carcinoma (SCC) and sebaceous gland carcinoma (SGC) in the periorcular region, patients with malignant periorcular skin tumors require specialized care. Delayed treatment initiation and inadequately planned procedures leading to multiple reoperations can result in the need for orbital exenteration and, in some instances, an increased risk of mortality due to inoperable recurrences infiltrating the skull base. It is crucial to remain vigilant, as orbital invasion can develop without obvious symptoms. Therefore, careful consideration of the extent of resection based on MRI or CT imaging is essential when planning surgeries for malignant eyelid skin tumors. It is worth noting that immunotherapy with Cemiplimab and the use of hedgehog pathway blockers, whether administered systemically (Vismodegib, Sonidegib) or topically (Patidegib), present potential treatment options. However, it is essential to emphasize that the current knowledge is limited, and there is a lack of published research in this specific area, as well as a shortage of prospective studies. Therefore, further investigations are warranted to evaluate the efficacy and safety of these therapeutic modalities.

Author Contributions: Conceptualization, K.G. and G.W.-P.; methodology, K.G.; software, M.G.; validation, K.G., T.M. and P.S.; formal analysis, G.W.-P.; investigation, K.G.; resources, J.Z.; data curation,

J.B.; writing—original draft preparation, K.G.; writing—review and editing, K.G.; visualization, J.B.; supervision, M.G.; project administration, J.Z.; funding acquisition, M.G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of the Jagiellonian University (No. 1072.6120.139.2021).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in this study. Written informed consent has been obtained from the patient(s) to publish this paper.

Data Availability Statement: Restrictions apply to the availability of these data. Data were obtained from patients treated at the Department of Cranio-Maxillofacial Surgery, Cracow, Poland, and cannot be shared, in accordance with the General Data Protection Regulation (EU) 2016/679.

Acknowledgments: The authors would like to thank Łukasz Deryło for performing statistical analyses on the study data.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Slutsky, J.B.; Jones, E.C. Periocular cutaneous malignancies: A review of the literature. *Dermatol. Surg.* **2012**, *38*, 552–569. [CrossRef]
- Moran, J.M.; Phelps, P.O. Periocular skin cancer: Diagnosis and management. *Dis. Mon.* **2020**, *66*, 101046. [CrossRef] [PubMed]
- Sun, M.T.; Wu, A.; Figueira, E.; Huilgol, S.; Selva, D. Management of periocular basal cell carcinoma with orbital invasion. *Future Oncol.* **2015**, *11*, 3003–3010. [CrossRef] [PubMed]
- de Jong, E.; Lammerts, M.; Genders, R.; Bavinck, J.B. Update of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2021**, *36* (Suppl. 1), 6–10. [CrossRef]
- Mulay, K.; Aggarwal, E.; White, V.A. Periocular sebaceous gland carcinoma: A comprehensive review. *Saudi J. Ophthalmol.* **2013**, *27*, 159–165. [CrossRef]
- Prieto-Granada, C.; Rodriguez-Waitkus, P. Sebaceous Carcinoma of the Eyelid. *Cancer Control.* **2016**, *23*, 126–132. [CrossRef]
- Tyers, A.G. Orbital exenteration for invasive skin tumours. *Eye* **2006**, *20*, 1165–1170. [CrossRef] [PubMed]
- Gerring, R.C.; Ott, C.T.; Curry, J.M.; Sargi, Z.B.; Wester, S.T. Orbital exenteration for advanced periocular non-melanoma skin cancer: Prognostic factors and survival. *Eye* **2017**, *31*, 379–388. [CrossRef]
- Nagendran, S.T.; Lee, N.G.; Fay, A.; Lefebvre, D.R.; Sutula, F.C.; Freitag, S.K. Orbital exenteration: The 10-year Massachusetts Eye and Ear Infirmary experience. *Orbit* **2016**, *35*, 199–206. [CrossRef]
- Gąsiorowski, K.; Iwulska, K.; Zapala, J.; Wyszynska-Pawelec, G. Periocular basal cell carcinoma: Recurrence risk factors/when to reoperate? *Adv. Dermatol. Allergol.* **2020**, *37*, 927–931. [CrossRef]
- Shi, Y.; Jia, R.; Fan, X. Ocular basal cell carcinoma: A brief literature review of clinical diagnosis and treatment. *Oncotargets Ther.* **2017**, *10*, 2483–2489. [CrossRef] [PubMed]
- Tong, J.Y.; Huilgol, S.C.; James, C.; Rajak, S.; Selva, D. Perineural invasion and perineural spread in periocular squamous cell carcinoma. *Eye* **2023**, *37*, 875–884. [CrossRef] [PubMed]
- Al-Mujaini, A.; Wali, U.K. Sebaceous gland carcinoma of the eyelid. *Oman J. Ophthalmol.* **2010**, *3*, 117–121. [CrossRef] [PubMed]
- Kadir, S.M.U.; Mitra, M.R.; Rashid, R.; Nuruddin, M.; Khan, K.H.; Haider, G.; Nessa, M.S. Clinicopathological Analysis and Surgical Outcome of Eyelid Malignancies: A Study of 332 Cases. *J. Ski. Cancer* **2022**, *2022*, 4075668. [CrossRef]
- Cook, B., Jr.; Cook, B.E.; Bartley, G.B. Epidemiologic characteristics and clinical course of patients with malignant eyelid tumors in an incidence cohort in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology* **1999**, *106*, 746–750. [CrossRef]
- Quigley, C.; Deady, S.; Hughes, E.; McElnea, E.; Zgaga, L.; Chetty, S. National incidence of eyelid cancer in Ireland (2005–2015). *Eye* **2019**, *33*, 1534–1539. [CrossRef]
- Furdova, A.; Lukacko, P. Periocular Basal Cell Carcinoma Predictors for Recurrence and Infiltration of the Orbit. *J. Craniofacial Surg.* **2017**, *28*, e84–e87. [CrossRef]
- Leibovitch, I.; McNab, A.; Sullivan, T.; Davis, G.; Selva, D. Orbital invasion by periocular basal cell carcinoma. *Ophthalmology* **2005**, *112*, 717–723. [CrossRef]
- Iuliano, A.; Strianese, D.; Uccello, G.; Diplomato, A.; Tebaldi, S.; Bonavolontà, G. Risk factors for orbital exenteration in periocular Basal cell carcinoma. *Am. J. Ophthalmol.* **2012**, *153*, 238–241.e1. [CrossRef]
- Ben Simon, G.J.; Schwarcz, R.M.; Douglas, R.; Fiaschetti, D.; McCann, J.D.; Goldberg, R.A. Orbital exenteration: One size does not fit all. *Am. J. Ophthalmol.* **2005**, *139*, 11–17. [CrossRef]
- Angnardo, L.; Humeda, Y.; Alexandraki, I.; Wolfe, C.M.; Cognetta, A.B., Jr. Vismodegib as Eye-Sparing Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Periocular Basal Cell Carcinoma. *J. Drugs Dermatol.* **2021**, *20*, 552–554. [CrossRef]

22. Su, M.G.; Potts, L.B.; Tsai, J.H. Treatment of periocular basal cell carcinoma with neoadjuvant vismodegib. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* **2020**, *19*, 100755. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Dika, E.; Scarfi, F.; Ferracin, M.; Broseghini, E.; Marcelli, E.; Bortolani, B.; Campione, E.; Riefolo, M.; Ricci, C.; Lambertini, M. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 5572. [[CrossRef](#)]
24. Nazzaro, G.; Benzecry, V.; Mattioli, M.A.; Denaro, N.; Beltramini, G.A.; Marzano, A.V.; Passoni, E. Soridegib in Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: A Monocentric Retrospective Experience and a Review of Published Real-Life Data. *Cancers* **2023**, *15*, 3621. [[CrossRef](#)]
25. Cosio, T.; Di Prete, M.; Di Raimondo, C.; Garofalo, V.; Lozzi, F.; Lanna, C.; Dika, E.; Orlandi, A.; Rapanotti, M.C.; Bianchi, L.; et al. Patidegib in Dermatology: A Current Review. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 10725. [[CrossRef](#)]
26. Ching, J.A.; Curtis, H.L.; Braue, J.A.; Kudchadkar, R.R.; Mendoza, T.L.; Messina, J.L.; Cruse, C.W.; Smith, D.J.; Harrington, M.A. The impact of neoadjuvant hedgehog inhibitor therapy on the surgical treatment of extensive basal cell carcinoma. *Ann. Plast. Surg.* **2015**, *74*, S193–S197. [[CrossRef](#)]
27. Migden, M.R.; Khushalani, N.I.; Chang, A.L.S.; Lewis, K.D.; Schmults, C.D.; Hernandez-Aya, L.; Meier, F.; Schadendorf, D.; Guminski, A.; Hauschild, A.; et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: Results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* **2020**, *21*, 294–305. [[CrossRef](#)]
28. Ferrarotto, R.; Amit, M.; Nagarajan, P.; Rubin, M.L.; Yuan, Y.; Bell, D.; El-Naggat, A.K.; Johnson, J.M.; Morrison, W.H.; Rosenthal, D.L.; et al. Pilot Phase II Trial of Neoadjuvant Immunotherapy in Locoregionally Advanced, Resectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clin. Cancer Res.* **2021**, *27*, 4557–4565, Erratum in *Clin. Cancer Res.* **2022**, *14*, 1735. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Madge, S.N.; Khine, A.A.; Thaller, V.T.; Davis, G.; Malhotra, R.; McNab, A.; O'Donnell, B.; Selva, D. Globe-sparing surgery for medial canthal Basal cell carcinoma with anterior orbital invasion. *Ophthalmology* **2010**, *117*, 2222–2228. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Publikacja nr 3

Gąsiorowski K, Gontarz M, Bargiel J, Marecik T, Szczurowski P, Wszyńska-Pawelec G.

Reconstructive Techniques Following Malignant Eyelid Tumour Excision-Our Experience.

J Clin Med. 2024 Oct 14;13(20):6120.

doi: 10.3390/jcm13206120.

(IF 3.0 ; MNiSW 140)



Article

Reconstructive Techniques Following Malignant Eyelid Tumour Excision—Our Experience

Krzysztof Gąsiorowski ^{*}, Michał Gontarz [†], Jakub Bargiel [‡], Tomasz Marecik, Paweł Szczurowski and Grażyna Wyszynska-Pawełec [§]

Department of Cranio-Maxillofacial Surgery, Medical College, Jagiellonian University, 30-688 Cracow, Poland; michal.gontarz@uj.edu.pl (M.G.); jakub.bargiel@uj.edu.pl (J.B.); tomasz.marecik@uj.edu.pl (T.M.); pawel.szczurowski@uj.edu.pl (P.S.); grazyna.wyszynska-pawelec@uj.edu.pl (G.W.-P)

^{*} Correspondence: krzysztof.gasiorowski@uj.edu.pl; Tel: +48-12-4002800

Abstract: **Background:** Malignant eyelid tumours present a considerable challenge in the field of ophthalmic oncology, necessitating a combination of precision oncological care and meticulous reconstruction to ensure the preservation of eyelid functionality and the maintenance of facial aesthetics. **Method:** This study presents a review of the outcomes of 167 patients who underwent eyelid reconstruction following the excision of primary non-melanocytic malignant tumours. The choice of reconstruction technique was dependent on a number of factors, including the stage of the tumour, its location, and the characteristics of the patient. The most commonly used techniques included regional flaps, local flaps, and skin grafts. The most frequently employed reconstruction techniques were forehead flaps (59 cases), simple excisions (38 cases), and Mustarde cheek flaps (16 cases). **Result:** The postoperative complications, including ectropion, epiphora, and flap necrosis, were recorded. However, no significant correlation was found between the risk of complications and either the location of the tumour or the reconstruction method employed. Despite the complexity of medial canthal and lower eyelid reconstruction, satisfactory aesthetic and functional outcomes were generally achieved. **Conclusions:** This study emphasises the importance of individualised surgical planning, highlighting the advantages and limitations of various techniques to optimise both the functional and aesthetic results.

Keywords: periocular malignancy; eyelid reconstruction; oculoplastic surgery



Citation: Gąsiorowski, K.; Gontarz, M.; Bargiel, J.; Marecik, T.; Szczurowski, P.; Wyszynska-Pawełec, G. Reconstructive Techniques Following Malignant Eyelid Tumour Excision—Our Experience. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 6120. <https://doi.org/10.3390/jcm13206120>

Academic Editor: Erwin S. Schultz

Received: 15 September 2024

Revised: 10 October 2024

Accepted: 12 October 2024

Published: 14 October 2024



Copyright © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Malignant eyelid tumours represent a significant challenge in ophthalmic oncology, not only because of their potential for local invasion and metastasis, but also because of the functional and aesthetic considerations inherent in this delicate and complicated anatomical region [1]. The eyelids play a crucial role in protecting the ocular surface, maintaining vision, and contributing to facial symmetry and expression [2]. Therefore, the surgical excision of malignant eyelid tumours requires careful planning and execution to ensure complete tumour removal while preserving as much of the function and appearance of the eyelid as possible [3].

Reconstruction after eyelid tumour excision is a complex and multifaceted process that requires a thorough understanding of the anatomy of the eyelid, the behaviour of different malignant lesions, and the available reconstructive techniques. The choice of a reconstruction method is influenced by several factors, including the size and location of the defect, the patient's age and health status, and the need to balance oncological safety with functional and aesthetic outcomes [4].

The primary objective of this study is to review and evaluate the current approaches to eyelid reconstruction following the excision of malignant tumours. By comparing a range of techniques—from simple primary closure to more complex local and regional flaps—this

study aims to identify the advantages and limitations of each approach. We hypothesise that a detailed analysis of these techniques will provide insights that could guide clinicians in selecting the most appropriate reconstructive methods based on individual patient factors and tumour characteristics.

Furthermore, this study aims to contribute to the existing literature by providing detailed information on surgical techniques, patient outcomes, and potential complications associated with eyelid reconstruction. We believe that our findings will help improve surgical planning and enable clinicians to better optimise functional and aesthetic outcomes for patients undergoing this complex and delicate procedure.

2. Materials and Methods

This retrospective study included patients who underwent surgery for primary malignant eyelid tumours at the Department of Cranio-Maxillofacial Surgery at Jagiellonian University in Krakow between 2002 and 2020. Patients who had not undergone reconstruction were excluded from this study, i.e., those who underwent exenteration with the post-excisional cavity left for granulation were excluded. In addition, patients with local recurrence who underwent surgery at both the local clinic and other centres were excluded from this study.

The database included the following: age, sex, location of the primary tumour focus, stage of the tumour, type of anaesthesia used during surgery, type of reconstruction performed, and complications. In this study, eyelid tumours were classified according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition TNM staging system.

A decision regarding the reconstruction method was reached following a multidisciplinary medical consultation, taking into account a number of factors, including the patient's age, overall health status, a histopathological examination, and the advancement of the tumour. Local flaps and grafts were the most frequently employed surgical techniques for the treatment of the less advanced tumours, whereas regional flaps were always utilised for more advanced tumours. In the patients with significant comorbidities, a reconstruction method that permitted the procedure to be performed under local anaesthesia was selected. In several cases, an intraoperative decision was made to change the reconstruction method due to the need to extend the procedure after obtaining a positive result from the intraoperative histopathological examination.

The analysis of the qualitative variables was performed by calculating the number and percentage of occurrences of each value. A comparison of the values of the qualitative variables in the groups was carried out using the Fisher's exact test, because the expected numbers in the tables were low. A significance level of 0.05 was used for the analysis. Therefore, all *p*-values below 0.05 were interpreted as indicating significant relationships. The analysis was performed with the R program, version 4.1.3.

3. Results

This study included 167 patients who underwent surgery for primary non-melanocytic malignant tumours of the eyelid skin at the Department of Maxillofacial Surgery at the University Hospital in Krakow between 2002 and 2020. Of these, 83 were male and 84 were female. The mean age was 68 years. Table 1 shows the detailed data from the patients' group.

The largest group consisted of patients with a diagnosed primary malignant tumour in the medial canthus of the eye (78 patients) and the lower eyelid (56 patients). Less common locations were as follows: upper eyelid, lateral canthus, and patients with tumours in more than one location.

The regional flaps were used most frequently for tumours in the medial canthus, and least frequently for tumours in the lateral canthus. Skin grafts were only used for tumours in the lower eyelid and very rarely for ones in the medial canthus. Local flaps and skin grafts were used most frequently for T1b and least frequently for T3b and T4a (Figure 1). Regional flaps were always used for T3b and T4a, and least commonly (not at all) used

for T1b. In general, except for T1a, the higher the stage of progression, the more often a regional flap was used, and less often a local flap and skin graft were used (Table 2).

Table 1. Overview of the types of reconstructions, tumour locations and complications.

| Types of Reconstruction Methods Used | No of Patients |
|--------------------------------------|----------------|
| Forehead flap | 59 |
| Simple excision with cantholysis | 38 |
| Skin graft | 11 |
| Mustarde cheek flap | 16 |
| Frontotemporal flap | 10 |
| Cutler-Beard bridge flap | 1 |
| S-plasty | 7 |
| V-Y advancement flap | 5 |
| Glabellar flap | 19 |
| Converse flap | 1 |
| Tumour location | |
| Medial canthus | 78 |
| Lower eyelid | 56 |
| Upper eyelid | 11 |
| Lateral canthus | 8 |
| Medial canthus and lower eyelid | 10 |
| Medial canthus and both eyelids | 2 |
| Medial canthus and upper eyelid | 1 |
| Lateral canthus and upper eyelid | 1 |
| Complications Observed | |
| Tearing | 4 |
| Suppuration | 1 |
| Extropion | 7 |
| Deformation | 2 |
| Flap necrosis | 4 |
| Tearing and ectropion | 2 |
| Ectropion and deformation | 1 |
| Tearing and flap necrosis | 1 |



Figure 1. V-Y advancement flap.

Table 2. The correlation between the tumour stage and method of reconstruction used.

| Method of Reconstruction | Primary Tumour (T) | | | | | | p |
|--------------------------|--------------------|------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|-----------|
| | 1a (n = 7) | 1b (n = 6) | 2a (n = 33) | 2b (n = 48) | 3a (n = 32) | 3b, 4a (n = 10) | |
| Local flap | 4 (57.14%) | 5 (83.33%) | 16 (48.48%) | 17 (35.42%) | 3 (9.38%) | 0 (0.00%) | p < 0.001 |
| Regional flap | 3 (42.86%) | 0 (0.00%) | 14 (42.42%) | 28 (58.33%) | 28 (87.50%) | 10 (100.00%) | |
| Skin graft | 0 (0.00%) | 1 (16.67%) | 3 (9.09%) | 3 (6.25%) | 1 (3.12%) | 0 (0.00%) | |

The most commonly used method of reconstruction was the forehead flap (59 patients), followed by a simple excision (38 patients), the glabellar flap (19 patients), and the Mustarde cheek flap (16 patients). Less commonly used reconstruction methods included the frontotemporal flap, full thickness skin graft, and the scalp flap, which was used in one patient with an advanced lesion.

In the less advanced cases, where the risk of distortion of the eyelid by suturing the excision was minimal, defects were managed by simple approximation. Specifically, this technique was applied to the defects involving less than a quarter of the total lid length in the younger patients and less than a third in the older patients. Care was taken to avoid excessive palpebral tension and to preserve the integrity and function of the eyelid. By following these guidelines, the optimal results were achieved and the likelihood of complications such as lid retraction or asymmetry was minimised.

There was no statistically significant correlation between tumour location and the risk of postoperative complications (p = 0.674) (Table 3).

Table 3. The correlation between tumour location and the risk of local complications.

| Complications | Localization of Tumour | | | | | | p |
|---------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|--|---------------|-----------|
| | Medial Canthus (n = 78) | Lower Eyelid (n = 56) | Upper Eyelid (n = 11) | Lateral Canthus (n = 8) | Medial Canthus and Lower Eyelid (n = 10) | Other (n = 4) | |
| No | 69 (88.46%) | 46 (82.14%) | 10 (90.91%) | 8 (100.00%) | 9 (90.00%) | 3 (75.00%) | p = 0.674 |
| Yes | 9 (11.54%) | 10 (17.86%) | 1 (9.09%) | 0 (0.00%) | 1 (10.00%) | 1 (25.00%) | |

There was also no statistically significant correlation between the method of reconstruction for the postoperative defect and the occurrence of complications. The higher the stage of advancement, the more often a regional flap was used and the less often a local flap or graft was used.

The most common complication after excision and reconstruction was lower lid ectropion, which occurred in 10 patients. The second most common complication was epiphora, which occurred in seven patients. Less common complications included partial necrosis of the flap or graft followed by deformation of the eyelid, requiring further contouring. The least common complication was wound suppuration.

One of the most common complications following the excision of malignant tumours of the lower eyelid was ectropion. Despite the frequency of ectropion in postoperative cases, no statistically significant correlation was found between the type of reconstructive technique used for lower eyelid reconstruction and the risk of ectropion development (p = 0.289) (Table 4).

Table 4. The correlation between the reconstruction method and the occurrence of complications.

| Complications | Methods of Reconstruction | | | p |
|---------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------|
| | Local Flap (n = 55) | Regional Flap (n = 102) | Skin Graft (n = 8) | |
| No | 50 (91.11%) | 82 (80.72%) | 7 (87.50%) | p = 0.289 |
| Yes | 5 (8.89%) | 20 (19.28%) | 1 (12.50%) | |

A surgical treatment for ectropion in our patients was typically performed within six to twelve months of the tumour resection. This time frame allowed for initial wound healing and a thorough assessment of the functional and aesthetic needs of the patient. The most common technique used to correct ectropion was the lateral tarsal strip procedure (Figure 2).



Figure 2. Surgical ectropion repair.

The second most common complication observed in this study was epiphora. This complication was only seen in patients undergoing surgery for advanced (> T2b) malignant tumours in the medial canthus where a frontal flap was used for reconstruction.

The reconstruction of the lacrimal drainage system included silicone stent intubation of the remaining canalicular system to maintain patency. However, in some cases, the reconstruction of the lacrimal drainage system was delayed until the final histopathological results confirmed a complete tumour excision with clear margins. This approach ensured that the reconstructive efforts would not be compromised by a residual malignancy.

In our study, recurrence occurred in six cases, with a median recurrence time of 26 months after the initial procedure. Management of the recurrences included an extension of the surgical resection in all cases. In addition, a regional flap was used for reconstruction in each case to ensure adequate coverage and to restore eyelid function. The aim of this approach was to achieve both oncological safety and satisfactory postoperative aesthetic and functional outcomes.

4. Discussion

Reconstructing the eyelid and periorbital area presents significant challenges due to the unique characteristics of the tissues in this region, which are notably thin, elastic, and mobile. In contrast, the tissues commonly used for reconstruction, typically harvested from areas closer to the orbit, tend to be thicker and less pliable [1].

According to the Mustarde rule, defects involving less than a quarter of the total lid length in younger patients and less than a third in older patients can usually be managed with simple approximation, taking care to avoid excessive palpebral tension; a lateral canthotomy may be performed if necessary [5]. However, for larger, full-thickness defects, extending from one-third to one-half of the lid length, a local flap is usually required to reconstruct the anterior lamella, with a cartilage or mucosa graft used for the posterior lamella [4,6,7].

Local flaps are often the initial surgical approach of choice for the repair of minor defects of the eyelids and surrounding eye region. Local flaps are widely used due to their

ability to achieve aesthetically pleasing results [8,9]. This is largely due to the superior match they provide in terms of skin pigmentation, texture, and the natural structural properties of the eyelid tissue. In addition, the robust vascular supply to these flaps increases their reliability, resulting in a lower incidence of complications such as flap necrosis or delayed healing [10]. In addition, the use of local flaps eliminates the need for complex microvascular surgical techniques, making them a simpler and more effective option for many patients [11].

The choice of reconstruction method is influenced by factors such as the precise location and size of the excised lesion, the specific characteristics of the tumour, and the patient's age [4,5]. When planning the appropriate method of eyelid defect reconstruction, it is important to consider not only the histopathological findings of the initial biopsy, but also the need for a wide excision of the lesion and the potential need for an extended resection if the intraoperative histopathological results indicate positive margins. This approach is supported by the findings of Gasiorowski et al., who demonstrated that the risk of an incomplete excision and consequently local recurrence is almost five times higher in the aggressive subtypes of basal cell carcinoma (BCC). These data highlight the importance of carefully selecting reconstruction techniques that allow for the possibility of extended surgical margins to ensure oncological safety and minimise the risk of recurrence [12].

In some cases of malignant eyelid tumours, reconstruction may not always be feasible due to the extent of resection required to achieve clear margins. Advanced tumours, especially those invading the orbit or involving critical anatomical structures such as the lacrimal system or canthal tendons, often require more aggressive surgical approaches, including orbital exenteration with delayed reconstruction [13].

In periorbital reconstructive planning, the primary goal is to achieve functional and aesthetic outcomes. Specifically, at the medial canthus the goal is to preserve the natural concavity without distorting the surrounding tissues [14]. Maintaining a normal eyebrow contour and symmetry is essential as scar contracture can lead to unsightly webbing or scarring ectropion, causing secondary epiphora [10].

Reconstructive surgery for the medial canthus is considered to be one of the most challenging procedures due to its complex anatomy and aesthetic implications. The medial canthal region plays a pivotal role in determining the shape and appearance of the eye, and even minor deformities or asymmetries are readily apparent [2,4,15].

Defects in the medial canthal region are best treated with local or loco-regional flaps. For smaller defects in the upper part, the glabellar flap is the preferred choice due to its proximity and tissue characteristics [3,16]. For defects in the lower part, flaps harvested from the nasolabial area are generally more effective. For larger defects that cannot be corrected with a single flap, a combination of flaps may be used, such as the glabellar or forehead flap together with a cheek rotation flap. This approach is known to provide satisfactory aesthetic and functional results [2,17].

A variety of techniques have been described to reconstruct defects in this area. These include skin grafts, local/loco-regional flaps such as the rhomboid flap, glabellar flaps, bilobed flaps, myocutaneous V-Y advancement flaps, pickaxe double flaps, forehead flaps, and eyelid myocutaneous flaps [3,4].

In this study, the most commonly used methods for medial canthal reconstruction were the forehead flap, used in forty cases, and the glabellar flap, used in eight cases. The two-stage approach required for medial canthal reconstruction allowed for additional skin contouring in the medial canthal area.

Forehead flaps are an excellent choice for the reconstruction of large and deep defects in the medial canthal region extending into the eyelid, particularly when defects are too large for eyelid flaps but not extensive enough to require free flaps (Figure 3). The paramedian forehead flap (PMFF) is particularly effective due to its robust vascularisation, mainly supplied by the supratrochlear artery, which allows a relatively narrow pedicle to support a large or long flap [18]. The proximity of the flap ensures a harmonious match in skin colour, tissue texture and structural congruence between the donor and recipient

sites, making it ideal for periorbital reconstructions, including those associated with nasal defects [19]. It is often used in conjunction with other local and regional flaps or grafts to address significant periorbital defects. However, the technique requires careful planning to minimise complications such as distal flap necrosis, haematoma formation and suboptimal aesthetic results. These complications can be reduced by creating an appropriately sized flap (no less than 1.0–1.2 cm at the base), ensuring a tension-free closure, avoiding excessive thinning and maintaining meticulous haemostasis throughout the procedure. Despite its advantages, the forehead flap has some disadvantages, including the need for a two-stage procedure, potential colour mismatch, bulkiness and scarring at the donor site [20,21].



Figure 3. Forehead flap.

The glabellar flap technique is widely considered to be the most appropriate method for addressing significant defects involving the medial canthal area following tumour removal. The glabellar flap is often chosen due to its ability to mimic the colour, texture and thickness of adjacent tissue, resulting in unobtrusive scars [22]. However, a potential limitation of using the glabellar flap for medial canthal reconstruction is the risk of developing a bulky nasal dorsum due to the thick skin and subcutaneous tissue present in the glabella region [23]. Another disadvantage of the glabellar flap technique is that it has a tendency to bring the eyebrows closer together, as the bridge of the nose where the flap is placed becomes the stalk of the eyebrow [24].

However, Bertelmann et al. have described a modification of the glabellar flap for medial canthal reconstruction, suggesting a tunnelling technique to prevent the potential development of a bulge over the dorsum of the nose [15].

The reconstruction of the lower eyelid after a tumour excision presents significant challenges. The method chosen for reconstruction depends on several factors, such as the specific location and size of the lesion removed, the age of the patient, and the specific characteristics of the tumour [4,25]. Full-thickness defects involving a quarter to a third of the lid length are amenable to primary closure [3]. However, full-thickness defects extending between one-third and one-half of the eyelid length typically require a local flap to reconstruct the anterior lamella, accompanied by either a cartilage or mucosal graft for the posterior lamella [26].

The goal of lower eyelid repair is to preserve the essential functional components, including maintaining an intact tear–corneal interface, ensuring complete eyelid closure, preventing visual field obstructions, minimising scarring, and, when feasible, achieving aesthetic goals by concealing scars [1,3,4]. The approach to repairing a lower eyelid defect typically follows the reconstructive ladder and includes primary closure, grafts, and/or local flaps.

In this study, the most commonly used methods for lower eyelid reconstruction included the median forehead flap, the Mustarde cheek flap, and a simple excision with cantholysis (Figure 4).



Figure 4. Cheek rotation skin (Mustarde) flap.

In cases requiring full-thickness eyelid reconstruction, auricular cartilage grafts were used to restore the tarsal framework, while the inner eyelid layer was reconstructed using an oral mucosa graft. This approach is considered the standard for eyelid reconstruction and has been used successfully by other authors such as Pushker et al. and Yamamoto, demonstrating its reliability and efficacy in restoring both functional and aesthetic results [6,7].

The reconstruction of the upper eyelid following the excision of malignant skin tumours is a highly complex procedure that is critical for both functional and aesthetic outcomes. The upper eyelid plays a vital role in protecting the cornea as it covers most of its surface area, shielding the eye from dryness and potential damage. Therefore, its reconstruction is of paramount importance. Achieving a successful result requires the creation of a mobile eyelid that provides optimal corneal protection while maintaining an aesthetically pleasing appearance. Full-thickness defects greater than 25% of the upper eyelid width cannot be closed directly and require the use of local flaps [27]. Techniques such as superficial temporal artery-based flaps or those harvested from the forehead region are commonly used, providing the necessary skin and subcutaneous tissue to restore the missing eyelid segment [28].

In this study, the most commonly used method for upper eyelid reconstruction was the Fricke flap. For superficial post-resection defects, simpler techniques such as a direct closure with cantholysis or skin grafting were used. These methods allowed for the effective restoration of eyelid function and appearance. The Fricke flap provided robust coverage in cases of extensive tissue loss, whereas a direct closure and skin grafts were suitable for smaller, less complex defects [29].

In this study, no cases of ptosis were observed following the excision of upper eyelid malignancies. However, ptosis remains a recognised complication of eyelid reconstruction due to the impaired function of the levator palpebrae superioris muscle. Several surgical techniques have been described to manage ptosis, especially its congenital form, including a frontalis sling, levator advancement, Whitnall sling, frontalis muscle flap, and mullerectomy [30]. The choice of technique depends on the severity of the patient's ptosis and the degree of levator function.

The reconstruction of the lateral canthus is a complex and important aspect of eyelid surgery, as this structure plays a key role in both the functional and aesthetic integrity of the eye.

In the reconstruction of lateral canthal defects following the excision of malignant eyelid tumours, the most commonly used technique in this study was S-plasty. This

method allows for the effective realignment of tissue while minimising the tension and scar visibility. A critical aspect of this procedure was ensuring the proper repositioning of the lateral canthal tendon, as it plays a key role in maintaining the functional and aesthetic integrity of the eyelid [1].

In addition, it significantly influences the shape and appearance of the palpebral fissure, contributing to the ethnic characteristics of an individual [2]. Damage to this delicate area can lead to serious complications, including poor aesthetic outcomes, incomplete lid closure, inadequate corneal protection, and excessive tearing.

When local skin flaps are not viable for eyelid reconstruction, the use of free flaps may be an option. There are limited reports of employing microvascular free flaps in patients with complete eyelid loss but an intact globe. Rubino et al. described the application of a perforator anterolateral thigh flap, with anastomosis to the superficial temporal vessels and the inclusion of a fascial strip for structural support [31]. Thai et al. reported the use of a dorsalis pedis flap combined with nasal septal cartilage in a burn patient [32].

Surgical excision remains the most common treatment for patients with non-melanoma skin cancer (NMSC). However, individuals with advanced-stage NMSC are often not suitable candidates for surgery and, if surgery is performed, they have a higher risk of a post-surgical recurrence. Recent research has focused on addressing this issue by developing targeted therapies and immunotherapies. The dysregulated intracellular signalling pathways in NMSC have been identified as potential therapeutic targets. Specifically, the hedgehog signalling pathway has been targeted for basal cell carcinoma (BCC), while the epidermal growth factor receptor (EGFR) is a key target in cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). Additionally, immunotherapy has shown promise in treating systemic disease through the immune checkpoint inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 axis and CTLA-4 [33].

Radiotherapy represents an efficacious and adaptable non-surgical modality for tissue conservation, offering a valuable alternative for patients where excision may be either infeasible or result in suboptimal aesthetic outcomes. Furthermore, adjuvant radiotherapy following surgery can assist in reducing the risk of recurrence and the associated morbidity, particularly in patients with unfavourable histological findings [34]. In a phase II study conducted to assess the response of older patients with early-stage non-melanoma skin cancer (NMSC) to accelerated radiotherapy, 30 out of 31 participants demonstrated complete responses. The study concluded that over 90% of patients achieved local disease control, which is considered a favourable outcome [35].

5. Conclusions

When planning the reconstruction of eyelid defects following the excision of malignant tumours, it is important to consider the specific location of the defect. For lower eyelid defects, the primary concern is maintaining proper lid margin alignment to prevent ectropion and ensure adequate ocular surface protection. Upper eyelid defects require careful attention to the levator mechanism and the preservation of lid function, particularly to avoid ptosis and to ensure a sufficient blink reflex for corneal protection. Medial canthal defects may involve the nasolacrimal system, requiring techniques to maintain tear drainage and avoid complications such as epiphora. Lateral canthal defects require the preservation of the lateral canthal tendon to maintain lid position and symmetry. Finally, the extent of the defect—whether partial or full-thickness—determines the complexity of the reconstruction, ranging from a direct closure for small defects to local flaps, grafts, or even staged procedures for larger or more complex defects to restore both function and aesthetics. Further research should focus on refining these approaches and identifying the optimal strategies for specific defect types and patient populations.

In summary, there are a number of techniques available for periocular reconstruction. With so many options to achieve the same goal, it is safe to assume that none of them is optimal. However, it is important to be aware of the different techniques that can be used for eyelid reconstruction, as different procedures may be required depending on the

location and size of the defect. Multiple surgeries may be required to achieve the desired results, addressing first the loss of tissue and then the loss of function.

Author Contributions: Conceptualization, K.G. and G.W.-P.; methodology, K.G.; software, M.G.; validation, K.G., T.M. and P.S.; formal analysis, G.W.-P. and K.G.; investigation, K.G.; resources, K.G.; data curation, J.B.; writing—original draft preparation, K.G.; writing—review and editing, K.G.; visualization K.G. and J.B.; supervision, M.G.; project administration, G.W.-P.; funding acquisition, M.G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of Jagiellonian University (No: 1072.6120.139.2021). The bioethics committee granted approval for this study on 22 June 2021.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in this study. Written informed consent was obtained from the patient(s) to publish this paper.

Data Availability Statement: Restrictions apply to the availability of these data. Data were obtained from patients treated at the Department of Cranio-Maxillofacial Surgery, Cracow, Poland, and cannot be shared, in accordance with the General Data Protection Regulation (EU) 2016/679.

Acknowledgments: The authors would like to thank Łukasz Deryło for performing statistical analyses on this study's data.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Zgolli, H.; Choura, R.; Elzarrug, H.K.H.; Abdelhedi, C.; Chebbi, A. Management of eyelids' primary malignancies. *Libyan J. Med.* **2023**, *18*, 2258668. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
- Sand, J.P.; Zhu, B.Z.; Desai, S.C. Surgical Anatomy of the Eyelids. *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am.* **2016**, *24*, 89–95. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Alghoul, M.S.; Kearney, A.M.; Pacella, S.J.; Purnell, C.A. Eyelid Reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.-Glob. Open* **2019**, *7*, e2520. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
- Yan, Y.; Fu, R.; Ji, Q.; Liu, C.; Yang, J.; Yin, X.; Oranges, C.M.; Li, Q. Surgical Strategies for Eyelid Defect Reconstruction: A Review on Principles and Techniques. *Ophthalmol. Ther.* **2022**, *11*, 1383–1408. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Zollino, I.; Riberti, C.; Candiani, M.; Candotto, V.; Carinci, F. Eyelid Reconstruction Following Excision of Cutaneous Malignancy. *J. Craniofacial Surg.* **2014**, *25*, e13–e17. [[CrossRef](#)]
- Pushker, N.; Modaboyina, S.; Meel, R.; Agrawal, S. Auricular skin-cartilage sandwich graft technique for full-thickness eyelid reconstruction. *Indian J. Ophthalmol.* **2022**, *70*, 1404–1407. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
- Yamamoto, N.; Ogi, H.; Yanagibayashi, S.; Yoshida, R.; Takikawa, M.; Nishijima, A.; Kiyosawa, T. Eyelid Reconstruction Using Oral Mucosa and Ear Cartilage Strips as Sandwich Grafting. *Plast. Reconstr. Surg.-Glob. Open* **2017**, *5*, e1301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
- Sharma, V.; Benger, R.; Martin, P.; Pa, M. Techniques of periocular reconstruction. *Indian J. Ophthalmol.* **2006**, *54*, 149–158. [[CrossRef](#)]
- Irawati, Y.; Paramita, C.; Daniel, H. Challenging eyelid reconstruction in malignancies: Case reports. *Ann. Med. Surg.* **2021**, *71*, 102987. [[CrossRef](#)]
- Balchev, G. Complications and Recurrences after Excision and Reconstruction of Eyelid Tumours. *Curr. Oncol.* **2024**, *31*, 1713–1724. [[CrossRef](#)]
- Ghadiali, L.K.; Patel, P.; Levine, J.P.; Gold, K.G.; Lisman, R.D. Microvascular Free Flap for Total Eyelid Reconstruction With a Visually Useful Eye. *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.* **2016**, *32*, e109–e111. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gąsiorowski, K.; Iwulska, K.; Zapała, J.; Wyszynska-Pawelec, G. Periocular basal cell carcinoma: Recurrence risk factors/when to reoperate? *Adv. Dermatol. Allergol.* **2020**, *37*, 927–931. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
- Gąsiorowski, K.; Gontarz, M.; Marecik, T.; Szczurowski, P.; Bargiel, J.; Zapała, J.; Wyszynska-Pawelec, G. Risk Factors for Orbital Invasion in Malignant Eyelid Tumors, Is Orbital Exenteration Still Necessary? *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 726. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
- Tan, P.H.; Eng, K.; Agilinko, J.; Khalil, A.S. The Use of a Hemi Glabellar Flap for Reconstruction of Medial Canthus Defects. *Cureus* **2022**, *14*, e21880. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
- Bertelmann, E.; Rieck, P.; Guthoff, R. Medial Canthal Reconstruction by a Modified Glabellar Flap. *Ophthalmologica* **2006**, *220*, 368–371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

16. Turgut, G.; Özcan, A.; Yeşiloğlu, N.; Baş, L. A New Glabellar Flap Modification for the Reconstruction of Medial Canthal and Nasal Dorsal Defects. *J. Craniofacial Surg.* **2009**, *20*, 198–200. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Miyamoto, J.; Nakajima, T.; Nagasao, T.; Konno, E.; Okabe, K.; Tanaka, T.; Fujii, S.; Kobayashi, H. Full-thickness reconstruction of the eyelid with rotation flap based on orbicularis oculi muscle and palatal mucosal graft: Long-term results in 12 cases. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* **2009**, *62*, 1389–1394. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Shope, C.M.; Gonzalez-Parrilla, L.; Atherton, K.M.; Eiseman, A.; Patel, K. The Utility of the Paramedian Forehead Flap in Lower Eyelid Reconstruction. *Ann. Plast. Surg.* **2023**, *91*, 726–730. [[CrossRef](#)]
19. Ang, T.W.; Juniat, V.; O'Rourke, M.; Slattery, J.; O'Donnell, B.; McNab, A.A.; Hardy, T.G.; Caplash, Y.; Selva, D. The use of the paramedian forehead flap alone or in combination with other techniques in the reconstruction of periorcular defects and orbital exenterations. *Eye* **2022**, *37*, 560–565. [[CrossRef](#)]
20. Brundridge, W.L.D.; Sismanis, D.N.; Altman, A.H.; DeBacker, C.M.M.; Holck, D.E.M. Single-staged Tunneled Forehead Flap for Medial Canthal and Eyelid Reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.-Glob. Oper* **2022**, *10*, e4223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
21. Gupta, R.B.; John, J.B.; Hart, J.D.; Chaiyasate, K. Medial Canthus Reconstruction with the Paramedian Forehead Flap. *Plast. Reconstr. Surg.-Glob. Oper* **2022**, *10*, e4419. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
22. Balchev, G.; Balabanov, C.; Murgova, S. Glabellar flap technique in oculoplastic surgery. *Indian J. Ophthalmol.* **2022**, *70*, 281–286. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
23. Cespedes, R.A.D.; Evangelio, L.O.; Oprisan, A.; Perez, A.O. Utility of the Glabellar Flap in the Reconstruction of Medial Canthal Tumors after Mohs Surgery. *Turk. J. Ophthalmol.* **2021**, *51*, 118–122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
24. Koch, C.A.; Archibald, D.; Friedman, O. Glabellar Flaps in Nasal Reconstruction. *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am.* **2010**, *19*, 113–122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Kwon, H.; Song, B.; Ha, Y.; Kim, S.; Oh, S.-H.; Seo, Y.-J.; Song, S.H. Customized Reconstruction of Lower Eyelid Defects. *J. Craniofacial Surg.* **2023**, *35*, 233–236. [[CrossRef](#)]
26. Orgun, D.; Hayashi, A.; Yoshizawa, H.; Shimizu, A.; Horiguchi, M.; Mochizuki, M.; Kamimori, T.; Aiba-Kojima, E.; Mizuno, H. Oncoplastic Lower Eyelid Reconstruction Analysis. *J. Craniofacial Surg.* **2019**, *30*, 2396–2400. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Ito, R.; Maeda, T.; Yamamoto, Y.; Funayama, E.; Murao, N.; Osawa, M.; Ishikawa, K.; Ikeda, M.; Hayashi, T. Advancement Flap Using Excess Skin for Upper Eyelid Full-Thickness Defects. *J. Craniofacial Surg.* **2019**, *30*, 2614–2616. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Vathulya, M. Commentary: Dynamic Upper Eyelid Reconstruction for Total Periorbital Soft Tissue Loss. *Arch. Plast. Surg.* **2022**, *49*, V2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
29. Wilcsek, G.; Leatherbarrow, B.; Halliwell, M.; Francis, I. The 'RITE' use of the Fricke flap in periorbital reconstruction. *Eye* **2004**, *19*, 854–860. [[CrossRef](#)]
30. Durairaj, V.D.; Allard, F.D. Current techniques in surgical correction of congenital ptosis. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* **2010**, *17*, 129–133. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
31. Rubino, C.; Farace, F.; Puddu, A.; Caru, V.; Posadinu, M. Total upper and lower eyelid replacement following thermal burn using an ALT flap—A case report. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* **2008**, *61*, 578–581. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Thai, K.N.; Billmire, D.A.; Yakuboff, K.P. Total eyelid reconstruction with free dorsalis pedis flap after deep facial burn. *Plast. Reconstr. Surg.* **1999**, *104*, 1048–1051. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Sol, S.; Boncimino, F.; Todorova, K.; Waszyn, S.E.; Mandinova, A. Therapeutic Approaches for Non-Melanoma Skin Cancer: Standard of Care and Emerging Modalities. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 7056. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Hasan, N.; Nadaf, A.; Imran, M.; Jiba, U.; Sheikh, A.; Almalki, W.H.; Almuqri, S.S.; Mohammed, Y.H.; Kesharwani, P.; Ahmad, F.J. Skin cancer: Understanding the journey of transformation from conventional to advanced treatment approaches. *Mol. Cancer* **2023**, *22*, 168. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
35. Ferro, M.; Deodato, F.; Macchia, G.; Gentileschi, S.; Cilla, S.; Torre, G.; Padula, G.D.A.; Nuzzo, M.; Massaccesi, M.; Valentini, V.; et al. Short-Course Radiotherapy in Elderly Patients with Early Stage Non-Melanoma Skin Cancer: A Phase II Study. *Cancer Invest.* **2014**, *33*, 34–38. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Streszczenie w języku polskim

Wstęp

W populacji europejskiej najczęstszym nowotworem złośliwym skóry powiek jest rak podstawnokomórkowy stanowiący ponad 90% przypadków. Pozostałą grupę stanowią raki płaskonabłonkowe oraz raki z gruczołów łojowych, odpowiednio 5% i 1-3%. W obrębie skóry powiek najczęściej występują nowotwory o powolnym wzroście, ale często wzrost endofityczny, a także podobieństwo do gradówki lub zapalenia spojówek może powodować opóźnienie w diagnostyce i rozpoczęciu właściwego leczenia. Standardową metodą postępowania jest leczenie chirurgiczne polegające na wycięciu zmiany z marginesem tkanek makroskopowo niezmiennych z następową rekonstrukcją chirurgiczną. Do rzadziej stosowanych metod w Europie środkowej należy chirurgia Mohs'a, miejscowa immunoterapia z imikwimodem, terapia vismodegibem i cemiplimabem oraz radioterapia.

Leczenie chirurgiczne raków skóry powiek stanowi istotne wyzwanie, nie tylko ze względu na ich potencjał do miejscowego naciekania i dawania przerzutów, ale także ze względu na funkcjonalne i estetyczne aspekty związane z tym złożonym obszarem anatomicznym. Powieki odgrywają kluczową rolę w ochronie powierzchni gałki ocznej, utrzymaniu widzenia oraz w zachowaniu symetrii i ekspresji twarzy. Wybór metody rekonstrukcji zależy od wielu czynników, takich jak wielkość i lokalizacja ubytku, wiek i stan zdrowia pacjenta oraz potrzeba równowagi między uzyskaniem radykalności onkologicznej, a wynikami funkcjonalnymi i estetycznymi.

Cele pracy:

1. Ustalenie korelacji na podstawie retrospektywnej analizy danych obejmujących: rozpoznanie histopatologiczne, lokalizację nowotworu, stopień zaawansowania, podtyp histologiczny, radykalność histologiczną zabiegu, miejsce histologicznej nieradykalności pomiędzy ww. czynnikami ryzyka, a ryzykiem nieradykalnego wycięcia i w następstwie wznowy miejscowej.
2. Ocena czynników wpływających na ryzyko naciekania struktur oczodołu oraz konieczności jego egzenteracji, ze szczególnym uwzględnieniem rozpoznania histopatologicznego nowotworu, stopnia zaawansowania oraz jego lokalizacji

3. Próba doboru najwłaściwszej metody rekonstrukcji ubytku poresekcyjnego w zależności od lokalizacji ubytku, stopnia zaawansowania nowotworu oraz rozległości ubytku pooperacyjnego.
4. Ocena ryzyka wystąpienia powikłań w zależności od zastosowanej metody rekonstrukcji ubytku.

Podsumowanie i wnioski

Nieradykalne wycięcie BCC było głównym czynnikiem ryzyka wznowy miejscowej. Wąski margines resekcji w badaniu histopatologicznym nie wiąże się z istotnie statystycznie częstszymi nawrotami. Ponadto guzy o wysokim stopniu zaawansowania, obejmujące więcej niż jeden obszar anatomiczny, a także wiek pacjentów, statystycznie istotnie zwiększają ryzyko naciekania oczodołu. Najwyższe ryzyko obserwowano w przypadku guzów o średnicy 21-30 mm, gdzie konieczność egzenteracji wzrastała ponad 15-krotnie.

Badanie wykazało, że im bardziej zaawansowany nowotwór, tym częściej stosowano płaty regionalne celem rekonstrukcji. Nie stwierdzono jednak statystycznie zależności między metodą rekonstrukcji, a częstością występowania powikłań. Należy podkreślić, że osiągnięcie optymalnych wyników estetycznych i funkcjonalnych często wymaga wielokrotnych operacji.

Streszczenie w języku angielskim

Introduction

In the European population, basal cell carcinoma (BCC) represents the most prevalent malignant eyelid tumour, accounting for over 90% of cases. The remaining cases comprise squamous cell carcinoma (SCC) and sebaceous gland carcinoma (SGC), which account for 5% and 1–3% of cases, respectively. Eyelid skin tumours typically exhibit slow growth, but their endophytic infiltration pattern and resemblance to benign conditions, such as chalazion or conjunctivitis, may result in diagnostic delays and the postponement of appropriate treatment.

The standard treatment approach is surgical excision of the lesion with a margin of macroscopically unaffected tissue, followed by surgical reconstruction. In Central Europe, less commonly used methods include Mohs micrographic surgery, local immunotherapy with imiquimod, vismodegib or cemiplimab therapy, and radiotherapy.

Objective of the Dissertation

1. To determine the correlations, based on retrospective data analysis, between the histopathological diagnosis, tumour location, clinical stage, histological subtype, surgical margin status, and the location of histologically positive margins, as well as the risk of incomplete excision and subsequent local recurrence.
2. To evaluate the factors influencing the risk of orbital structure infiltration and the necessity for orbital exenteration, with particular emphasis on histopathological diagnosis of the tumour, clinical stage, and location.
3. To identify the most suitable method for reconstruction of defects, taking into account the characteristics and extent of the postoperative defect itself, as well as the stage of the tumour.
4. To evaluate the potential complications associated with the utilisation of diverse reconstruction techniques for defects' repair.

Summary and Conclusions

The principal findings indicate that non-radical excision of BCC markedly elevates the risk of local recurrence. A narrow resection margin was not found to be associated with an increased risk of recurrence. However, tumours with advanced stages, affecting multiple anatomical areas, and older patients' age were identified as factors that may contribute to an

elevated risk of orbital invasion. Tumours with a diameter of 21-30 mm exhibited a more than 15-fold higher risk exenteration.

The study revealed that tumours with greater advancement resulted in a higher incidence of regional flap reconstruction. No significant correlation was identified between reconstruction methods and complications. Achieving optimal aesthetic and functional outcomes frequently necessitates the performance of multiple surgical procedures.

Oświadczenia współautorów

Kraków, dnia 30.10.2024

Dr n. med. Katarzyna Iwulska
Oddział Chirurgii Szcękowo-Twarzowej
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera
w Krakowie sp. z o.o.

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy*: *Periocular basal cell carcinoma: recurrence risk factors/when to reoperate? Adv Dermatol Allergol 2020; XXXVII (6): 927–931, 6/2020 vol. 37, Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na**:

- analizie danych
- krytycznej ewaluacji manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski polegający na opracowaniu koncepcji artykułu, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.

Dr n. med. Katarzyna Iwulska
Specjalista chirurgii
szcękowo-twarzowej
lek. med. 2403662
lek. dent. 2403662

(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 30.10.2024

Dr hab. n. med. Grażyna Wyszyńska-Pawelec, prof. UJ
Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

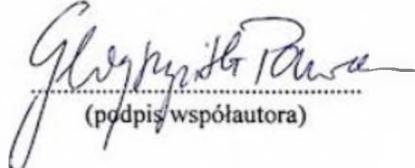
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy*: *Periocular basal cell carcinoma: recurrence risk factors/when to reoperate? Adv Dermatol Allergol 2020; XXXVII (6): 927–931, 6/2020 vol. 37, Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na**:

- analizie danych
- krytycznej ewaluacji manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski polegający na opracowaniu koncepcji artykułu, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.


(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 30.10.2024

Prof. dr hab. n. med. Jan Zapala
Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

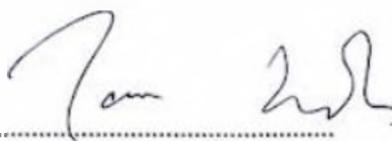
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy*: *Periocular basal cell carcinoma: recurrence risk factors/when to reoperate? Adv Dermatol Allergol 2020; XXXVII (6): 927-931, 6/2020 vol. 37, Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na**:

- analizie danych
- krytycznej ewaluacji manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski polegający na opracowaniu koncepcji artykułu, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.


.....
(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

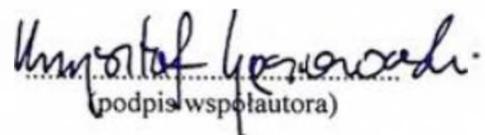
Kraków, dnia 07.11.2026

lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski
Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy*: *Periocular basal cell carcinoma: recurrence risk factors/when to reoperate? Adv Dermatol Allergol 2020; XXXVII (6): 927–931, 6/2020 vol. 37, Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na**:

- opracowaniu koncepcji artykułu,
- stworzeniu hipotezy badawczej,
- opracowaniu koncepcji badań,
- opracowaniu i interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu.


(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

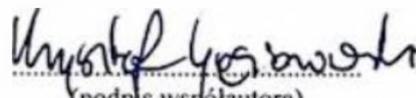
Kraków, dnia 07.11.2024

Lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski
Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy*: *Risk Factors for Orbital Invasion in Malignant Eyelid Tumors, Is Orbital Exenteration Still Necessary? J. Clin. Med. 2024 Jan, 13(3), 726* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na**:

- opracowaniu koncepcji artykułu,
- stworzeniu hipotezy badawczej,
- opracowaniu koncepcji badań,
- opracowaniu i interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu.


(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 08.11.2024

Prof. dr hab. n. med. Jan Zapala
Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

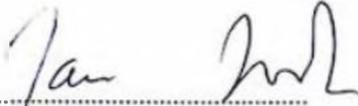
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy*: *Risk Factors for Orbital Invasion in Malignant Eyelid Tumors, Is Orbital Exenteration Still Necessary? J. Clin. Med. 2024 Jan 26;13(3): 726.* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na**:

- analizie danych
- krytycznej ewaluacji manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. dent. Krzysztofa Gąsiorowskiego polegający na opracowaniu koncepcji artykułu, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.


.....
(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 05.11.2024

Dr n. med. Michał Gontarz
Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

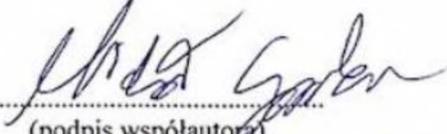
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy*: *Risk Factors for Orbital Invasion in Malignant Eyelid Tumors, Is Orbital Exenteration Still Necessary? J. Clin. Med. 2024 Jan 26;13(3): 726.* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na**:

- analizie danych
- krytycznej ewaluacji manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. dent. Krzysztofa Gąsiorowskiego polegający na opracowaniu koncepcji artykułu, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.


.....
(podpis współautora)
Dr n. med. Michał Gontarz
specjalista chirurgii
szczękowo-twarzowej
2295000

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 08.11.2024m

Lek. Stom. Paweł Szczurowski
Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

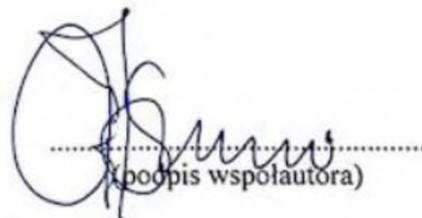
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy*: *Risk Factors for Orbital Invasion in Malignant Eyelid Tumors, Is Orbital Exenteration Still Necessary? J. Clin. Med. 2024 Jan 26;13(3): 726.* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na**:

- analizie danych
- krytycznej ewaluacji manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. dent. Krzysztofa Gąsiorowskiego polegający na opracowaniu koncepcji artykułu, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.



(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia... 08.11.2024

Lek. dent. Jakub Bargiel
Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy*: *Risk Factors for Orbital Invasion in Malignant Eyelid Tumors, Is Orbital Exenteration Still Necessary? J. Clin. Med. 2024 Jan 26;13(3): 726.* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na**:

- analizie danych
- krytycznej ewaluacji manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. dent. Krzysztofa Gąsiorowskiego polegający na opracowaniu koncepcji artykułu, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.

Jakub Bargiel
specjalista chirurgii
szczękowo-twarzowej
2648679
.....
(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 06.11.2024

Lek. Stom. Tomasz Marecik
Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy*: *Risk Factors for Orbital Invasion in Malignant Eyelid Tumors, Is Orbital Exenteration Still Necessary? J. Clin. Med. 2024 Jan 26;13(3): 726.* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na**:

- analizie danych
- krytycznej ewaluacji manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. dent. Krzysztofa Gąsiorowskiego polegający na opracowaniu koncepcji artykułu, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.

TOMASZ MARECI
specjalista chirurgii
szczękowo-twarzowej
8398162

.....
(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 06.11.2024r.

Dr hab. n. med. Grażyna Wyszynska-Pawelec, Prof. UJ
Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

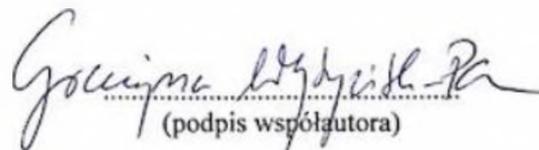
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy*: *Risk Factors for Orbital Invasion in Malignant Eyelid Tumors, Is Orbital Exenteration Still Necessary? J. Clin. Med. 2024 Jan 26;13(3): 726.* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na**:

- analizie danych
- krytycznej ewaluacji manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. dent. Krzysztofa Gąsiorowskiego polegający na opracowaniu koncepcji artykułu, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.


(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 08.11.2024 r.

Dr hab. n. med. Grażyna Wszyńska-Pawelec, Prof. UJ
Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

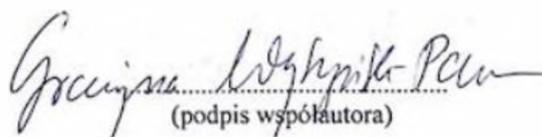
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy*: *Reconstructive Techniques Following Malignant Eyelid Tumour Excision—Our Experience J Clin Med. 2024 Oct 14;13(20):6120*. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na**:

- analizie danych
- krytycznej ewaluacji manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. dent. Krzysztofa Gąsiorowski jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. dent. Krzysztofa Gąsiorowskiego polegający na opracowaniu koncepcji artykułu, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.


(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia. *06.11.2024r*

Lek. stom. Tomasz Marecik
Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy*: *Reconstructive Techniques Following Malignant Eyelid Tumour Excision—Our Experience J Clin Med. 2024 Oct 14;13(20):6120*. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na**:

- analizie danych
- krytycznej ewaluacji manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. dent. Krzysztofa Gąsiorowskiego polegający na opracowaniu koncepcji artykułu, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.

TOMASZ MARECI
specjalista chirurgii
szczękowo-twarzowej
3398162

.....
(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 08.11.2026

Lek. dent. Jakub Bargiel
Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy*: *Reconstructive Techniques Following Malignant Eyelid Tumour Excision—Our Experience J Clin Med. 2024 Oct 14;13(20):6120*. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na**:

- analizie danych
- krytycznej ewaluacji manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. dent. Krzysztofa Gąsiorowskiego polegający na opracowaniu koncepcji artykułu, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.

Jakub Bargiel
specjalista chirurgii
czaszkowo-twarzowej
2542679

(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 05.11.2024

Dr n. med. Michał Gontarz
Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

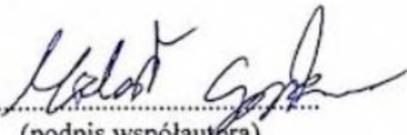
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy*: *Reconstructive Techniques Following Malignant Eyelid Tumour Excision—Our Experience J Clin Med. 2024 Oct 14;13(20):6120*. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na**:

- analizie danych
- krytycznej ewaluacji manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. dent. Krzysztofa Gąsiorowskiego polegający na opracowaniu koncepcji artykułu, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.


.....
(podpis współautora)

Dr n. med. Michał Gontarz
specjalista chirurgii
szczękowo-twarzowej
2295000

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

Kraków, dnia 02.11.2024r.

Lek. stom. Paweł Szczurowski
Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

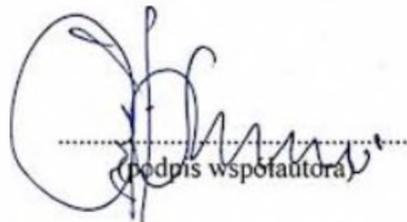
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy*: *Reconstructive Techniques Following Malignant Eyelid Tumour Excision—Our Experience J Clin Med. 2024 Oct 14;13(20):6120*. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na**:

- analizie danych
- krytycznej ewaluacji manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. dent. Krzysztofa Gąsiorowskiego polegający na opracowaniu koncepcji artykułu, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, opracowaniu i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptu.



(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.

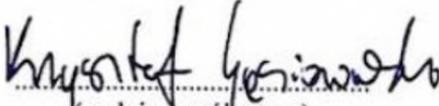
Kraków, dnia 07.11.2024

Lek. dent. Krzysztof Gąsiorowski
Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy*: *Reconstructive Techniques Following Malignant Eyelid Tumour Excision—Our Experience J Clin Med. 2024 Oct 14;13(20):6120*. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na**:

- opracowaniu koncepcji artykułu,
- stworzeniu hipotezy badawczej,
- opracowaniu koncepcji badań,
- opracowaniu i interpretacji wyników
- przygotowaniu manuskryptu.


(podpis współautora)

*należy podać tytuł, nazwę czasopisma, wolumen, rok, strony

**np. opracowywaniu pomysłu badań, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badań, wykonywaniu określonych eksperymentów i/lub pomiarów (najlepiej wskazać których), opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy, przygotowaniu manuskryptu pracy.