

# Tumores palpebrales: lesiones malignas

## *Eyelid tumours: malignant lesions*

MR. Bonilla

### Resumen

Aunque solo entre un 10 y un 20% de los tumores palpebrales son malignos, es de vital importancia que todo oftalmólogo sea capaz de diagnosticarlos, para poder realizar un tratamiento rápido y correcto. La mayoría de estas lesiones serán de estirpe epitelial, siendo los más frecuentes los carcinomas basocelulares, que son relativamente indolentes y de lento crecimiento.

Pero conviene saber diferenciar aquellos más agresivos y con potencial metastásico, como los carcinomas escamosos, de más rápida proliferación, los carcinomas de glándulas sebáceas, que tienden a enmascararse como lesiones benignas, y los melanomas, a menudo difíciles de distinguir de otras lesiones melanocíticas.

### Resum

Tot i que només entre un 10 i un 20% dels tumors palpebrals son malignes, es de vital importància que tot oftalmòleg sigui capaç de diagnosticar-los per a poder realitzar un tractament prompte i correcte. La majoria d'aquestes lesions seran d'estirp epitelial, estant els més freqüents els carcinomes basocel·lulars, que són relativament indolents i de lent creixement.

Però convé saber diferenciar aquells més agressius i amb potencial metastàtic com els carcinomes escamosos, de més ràpida proliferació, els carcinomes de glàndules sebàcies, que tendeixen a emascarar-se com a lesions benignes, i els melanomes, sovint difícils de distingir d'altres lesions melanocítiques.

### Abstract

Although only 10-20% of all eyelid tumours will be malignant, it is vital that every ophthalmologist is capable of diagnosing them for their quick and proper treatment. Most of these lesions will be of epithelial lineage, most commonly basal cell carcinomas. These are slow growing and relatively indolent.

But they have to be taken apart from those more aggressive and with metastatic potential: squamous cell carcinomas, with a faster proliferation, sebaceous gland carcinomas, that masquerade as other benign lesions, and melanomas, often difficult to distinguish from other melanocytic lesions.

## 2.2. Tumores palpebrales: lesiones malignas

### *Eyelid tumours: malignant lesions*

**MR. Bonilla**

*Adjunta de Oftalmología. Especialista en Órbita y Oculoplástica. Servicio de Oftalmología.  
Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona.*

#### **Correspondencia:**

M. Rosa Bonilla Quijada

E-mail: [mrosabonilla@gmail.com](mailto:mrosabonilla@gmail.com)

### **Introducción**

Los párpados están formados por diferentes estructuras y tipos de tejido que pueden ser el origen de múltiples lesiones, tanto benignas como malignas. La complejidad anatómica de la región periocular, así como el riesgo de afectación de los tejidos orbitarios y el globo ocular, hacen que el manejo de los tumores malignos de los párpados representen un reto para el oftalmólogo.

Dada la alta exposición a las radiaciones ultravioletas de la piel de los párpados, que son un conocido factor carcinogénico, se entiende que la mayoría de tumores malignos palpebrales sean de origen cutáneo. Entre un 5 y un 10% de todos los tumores malignos cutáneos se originan en los párpados, y el más frecuente es el carcinoma basocelular (CBC), seguido por el carcinoma escamoso (CE), el carcinoma de glándulas sebáceas (CGS) y el melanoma cutáneo (MC)<sup>1</sup>. El carcinoma de células de Merkel y otros tumores malignos palpebrales muy poco frecuentes no serán objeto de esta revisión.

### **Diagnóstico**

Los tumores malignos representan entre un 10 y un 20% de todas las lesiones palpebrales<sup>1</sup> y su diagnóstico precoz es clave para la realización de un correcto y rápido tratamiento. Aunque no siempre es fácil distinguir las lesiones malignas de las que no lo

son. Incluso los oftalmólogos que tienen conocimientos de oculoplástica tienen una precisión del 70% a la hora de diagnosticar correctamente las lesiones palpebrales<sup>2</sup>.

Además de la anamnesis, hay ciertos signos que nos sugieren la posible malignidad de las lesiones. La ulceración, la madarosis y la infiltración de los tejidos circundantes (Figura 1) son las características con más alta especificidad a la hora del diagnóstico, seguidas de la presencia de pigmentación y las telangiectasias<sup>3</sup> (Figura 2).



**Figura 1.** CBC de bordes perlados con telangiectasias, ulceración central, madarosis y pérdida de la arquitectura normal del borde palpebral.



**Figura 2.** CBC pigmentado y con telangiectasias superficiales.

### **Carcinoma basocelular**

El carcinoma basocelular (CBC) representa entre el 80 y el 92,2% de los tumores malignos perioculares, es por lo tanto el más frecuente, con diferencia<sup>4</sup>. Su localización más habitual es el párpado inferior, seguido del canto medial, el párpado superior y el canto lateral<sup>5</sup>. Su incidencia aumenta con la edad y los factores de riesgo más importantes para su desarrollo son la piel clara y la exposición prolongada a las radiaciones ultravioletas<sup>5</sup>.

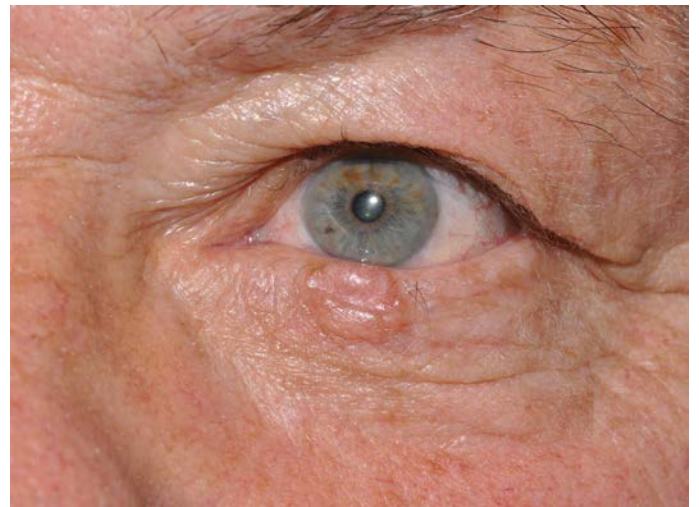
Estos tumores también pueden aparecer en pacientes más jóvenes, sobre todo relacionados con el síndrome del nevo basocelular o de Gorlin. La causa de este síndrome es una mutación en el gen supresor de los tumores PTCH1, localizado en el cromosoma 9q22.3, que inhibe la vía de señalización hedgehog. Estos pacientes desarrollan múltiples CBC desde edades muy tempranas.

Los CBC crecen de forma lenta y relativamente asintomática, ya que no duelen y solo sangran en algunas ocasiones (Figura 3). A menudo pasan desapercibidos a los propios pacientes, lo que hace que tardan en pedir consejo médico o se diagnostiquen en una visita oftalmológica por un motivo no relacionado. Por ello, es importante la vigilancia por parte del oftalmólogo.

El CBC se origina en las células basales de la epidermis que proliferan e invaden la dermis. La proliferación epitelial produce una lesión sólida y perlada. Las telangiectasias superficiales hacen que



**Figura 3.** CBC infiltrante de canto lateral con sangrado durante la exploración.

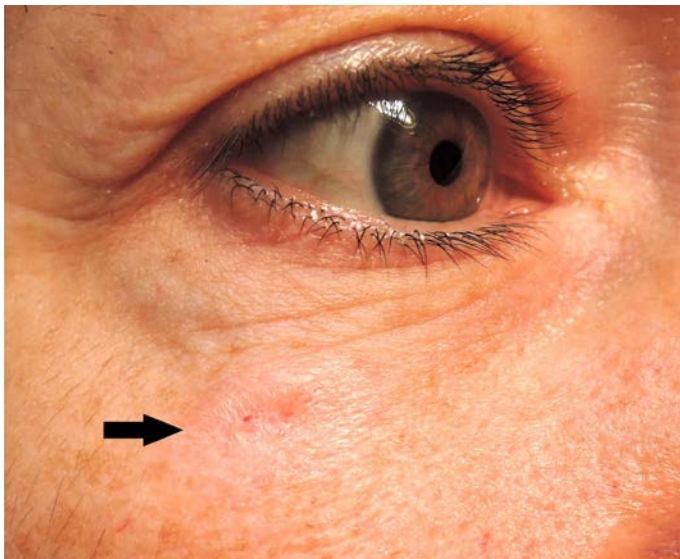


**Figura 4.** CBC de tipo nodular.

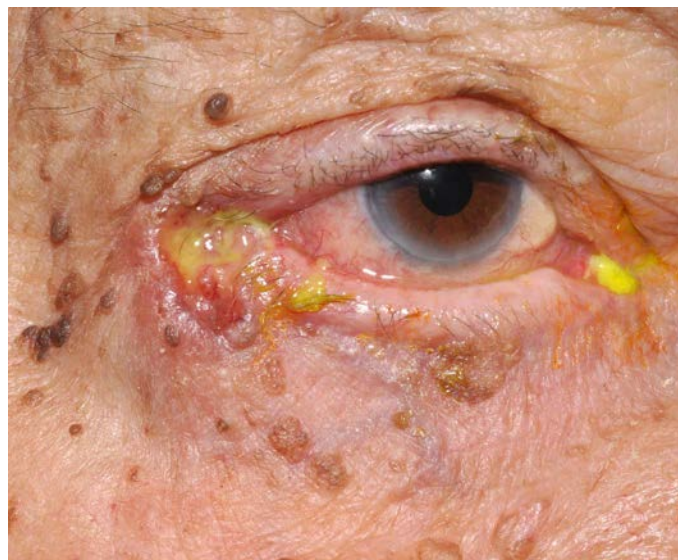
los CBC sean propensos al sangrado. Si se produce una falta de nutrientes en el centro de la lesión, esto llevará a la necrosis celular y se producirá una ulceración. Las metástasis no son imposibles, pero son increíblemente raras<sup>6</sup>.

No hay una clasificación histológica única, pero es evidente que el subtipo más frecuente es el CBC nodular (Figura 4), que representa el 60-84,5%<sup>4,7,8</sup>. La clasificación histológica por parte del anatomopatólogo es de gran importancia, ya que determina la agresividad del tumor. Los más indolentes son el subtipo nodular y el superficial, y los más agresivos, el infiltrante, el esclerosante o





**Figura 5.** CBC de tipo morfeiforme.



**Figura 6.** CBC de tipo basoescamoso.

morfeiforme (Figura 5) y el basoescamoso<sup>4</sup> (Figura 6). Otro factor de riesgo para el comportamiento agresivo de estos tumores es la invasión perineural o perivascular.

La invasión orbitaria es muy poco frecuente, menor del 5%, y suele estar relacionada con recidivas, tumores de tipo infiltrativo y, sobre todo, los que se alojan en el canto medial<sup>9</sup>. Si se sospecha una invasión orbitaria, es necesario obtener una prueba de imagen para delimitar el grado de extensión.

### **Carcinoma de células escamosas**

La incidencia del carcinoma de células escamosas (CCE) es mucho menor a la del CBC, y representa entre el 5 y el 10% de las lesiones malignas palpebrales<sup>10</sup>. Del mismo modo que el CBC, se presenta en pacientes de edad avanzada, con piel clara y que se han expuesto de forma prolongada a radiaciones ultravioletas. Otro importante factor de riesgo para su aparición es la inmunosupresión, ya sea farmacológica o por VIH<sup>4</sup>. Afecta también por orden al párpado inferior, seguido del canto medial, el párpado superior y el canto lateral.

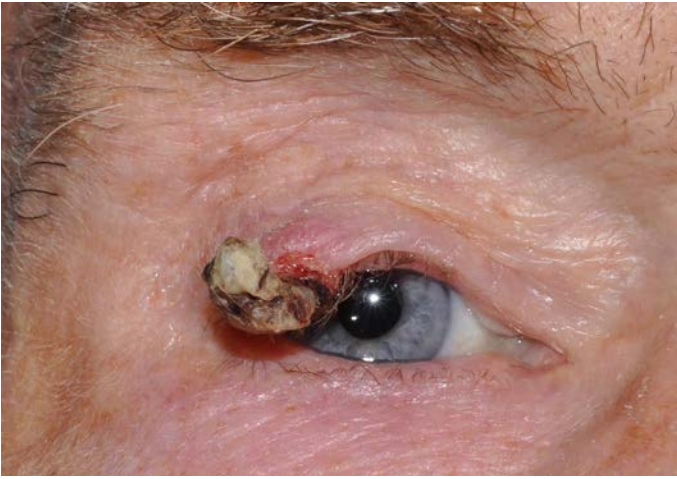
La queratosis actínica, la dermatitis por radiación, la enfermedad de Bowen (CCE *in situ*) y el xeroderma pigmentoso son precursores del CCE<sup>8</sup>. Existe controversia acerca de si el queratoacantoma representa una variante histológica del CCE, pero estudios recientes sugieren que son lesiones diferentes en el ámbito molecular<sup>11</sup>.



**Figura 7.** CCE en cola de ceja. Se puede apreciar en él la intensa ulceración central y los bordes enrollados, perlados y con telangiectasias.

Desde el punto de vista histológico, se origina en el estrato espinoso de la epidermis, y se extiende a la dermis.

Por lo que se refiere a la clínica, aparece como un nódulo o placa de bordes perlados, enrollados, con telangiectasias y un centro ulcerado o con descamación (Figura 7). En ocasiones, pueden hallarse en la base de un cuerno cutáneo (Figura 8), motivo por el cual siempre se deben biopsiar.



**Figura 8.** CCE en la base de un cuerno cutáneo.

El crecimiento suele ser más rápido que el del CBC. Son también más agresivos y tienen un mayor potencial de metástasis, sobre todo por vía linfática, seguido de la invasión perineural y la vía hematógena. La incidencia de metástasis linfática oscila entre el 1 y el 24,3%, según las series, y es mucho más frecuente en los CCE de novo que en los que se originan de lesiones precursoras<sup>4</sup>. Es por tanto muy importante la palpación de los ganglios regionales en estos pacientes. La invasión perineural se encuentra en el 4-8% de CCE, y un 6% de los casos presentan una invasión orbitaria<sup>12</sup>.

### ***Carcinoma de glándulas sebáceas***

En el párpado, existen dos tipos de glándulas sebáceas: las de Meibomio, que se encuentran en el estroma del tarso, tanto superior como inferior; y las de Zeiss, que se abren a los folículos de las pestañas. En la carúncula también existen glándulas sebáceas así como en la ceja. Todas estas áreas son susceptibles de sufrir una transformación maligna, aunque el párpado superior es el que se afecta con más frecuencia, debido al mayor volumen de glándulas<sup>4</sup>.

El carcinoma de glándulas sebáceas (CGS) representa entre el 1 y el 5,5% de todos los tumores malignos palpebrales<sup>13</sup>. Es más frecuente en mujeres, la incidencia aumenta con la edad, y es mayor en pacientes de origen asiático. La irradiación previa es un factor de riesgo para su aparición<sup>14</sup>.

En estos pacientes, se debe descartar la asociación con el síndrome de Muir-Torre. Se trata de una enfermedad de herencia auto-



**Figura 9.** CGS simulando un chalación en su presentación de nódulo solitario.

sómica dominante, que predispone a la aparición de adenomas y carcinomas sebáceos, queratoacantomas, neoplasias de colon, mama y tracto genitourinario<sup>15</sup>.

Es uno de los tumores palpebrales más agresivos puesto que puede metastatizar tanto por vía linfática como hematógena, e incluso llega a ser letal.

Clínicamente es complicado distinguirlo de otras lesiones benignas. Es fácil confundirlo con un chalación u otras neoplasias epidérmicas del párpado, cuando se presenta como un nódulo solitario (Figura 9). En su forma pseudoinflamatoria difusa, se comporta como una blefaritis o blefaroconjuntivitis<sup>14</sup>. Por ello, es crucial mantener un alto índice de sospecha para su diagnóstico, y ante chalaciones rebeldes al tratamiento en pacientes mayores de 50 años o blefaritis muy asimétricas, debe indicarse una biopsia que incluya el tarso.

Pueden tener un patrón de extensión pagetoide, y hasta un 18% de los casos, pueden ser multicéntricos<sup>16</sup>. Por este motivo, se debe considerar la realización de biopsias en mapa de la conjuntiva, sobre todo cuando se observa una afectación conjuntival difusa.

En la exploración de estos pacientes, no hay que olvidar la palpación de los ganglios. Una vez que se ha confirmado el diagnóstico, cabe realizar un diagnóstico de extensión con una placa de tórax y una analítica con perfil hepático, ya que entre un 3 y un 25%



**Figura 10.** Lentigo maligno que afecta a la piel, al borde palpebral y a la conjuntiva, con áreas microinfiltrantes. Cortesía del Dr. R. Pigem y el Dr. S. Ortiz (H. Clínic).

de los casos pueden presentar metástasis<sup>15</sup>. Debe descartarse el síndrome de Muir-Torre, mediante la realización de un estudio genético de los genes de reparación de desajuste MLH1, MSH2 y MSH6, o bien mediante una inmunohistoquímica de las biopsias<sup>15</sup>.

En casos muy avanzados o con afectación de la carúncula, hay que sospechar una invasión orbitaria, y solicitar una prueba de imagen<sup>16</sup>.

### **Melanoma cutáneo palpebral**

El melanoma cutáneo representa el 1% de los tumores malignos palpebrales y menos del 1% de los melanomas cutáneos<sup>17</sup>. Tiene un pico de incidencia entre los 50 y los 80 años<sup>18</sup>. Puede aparecer tanto en la piel del párpado como en cualquier parte de la conjuntiva o del epitelio corneal. Así como en el resto de los tumores cutáneos, el melanoma también surge con más frecuencia en el párpado inferior. Aunque las radiaciones ultravioletas también son el principal factor de riesgo, en el caso del melanoma, son más relevantes las exposiciones solares puntuales e intensas en la infancia en individuos que tienen la piel clara que el daño actínico acumulativo<sup>18</sup>.

La mayoría de lesiones aparecen de novo, pero pueden surgir de cualquier lesión pigmentada preexistente, y hay tres entidades

<b>A</b>	Asimetría de la lesión
<b>B</b>	Bordes irregulares
<b>C</b>	Color heterogéneo
<b>D</b>	Diámetro mayor de 6 mm
<b>E</b>	Evolución de una lesión previa: cambio de forma, tamaño y color

**Tabla 1.** Regla ABCDE.

que son premalignas: el nevus congénito, el nevus displásico y el lentigo maligno<sup>19</sup> (Figura 10).

Los subtipos histológicos más frecuentes en los párpados son el lentigo maligno melanoma, el melanoma de extensión superficial y el melanoma nodular. Son más raros el melanoma amelanótico o el desmoplástico<sup>17,18</sup>.

Serán sospechosas aquellas lesiones pigmentadas que cumplan la regla ABCDE (Tabla 1).

A pesar de su baja frecuencia, el pronóstico del melanoma resulta bastante pobre, y es la causa de dos terceras partes de las muertes relacionadas con los tumores cutáneos. El pronóstico vendrá marcado por la profundidad de la invasión del melanoma, según el índice de Breslow, y por la invasión ganglionar<sup>8</sup>. Los tumores nodulares, los invasivos y aquellos que afectan la conjuntiva, tendrán también un peor pronóstico que aquellos superficiales y confinados a la piel periocular<sup>4</sup>.

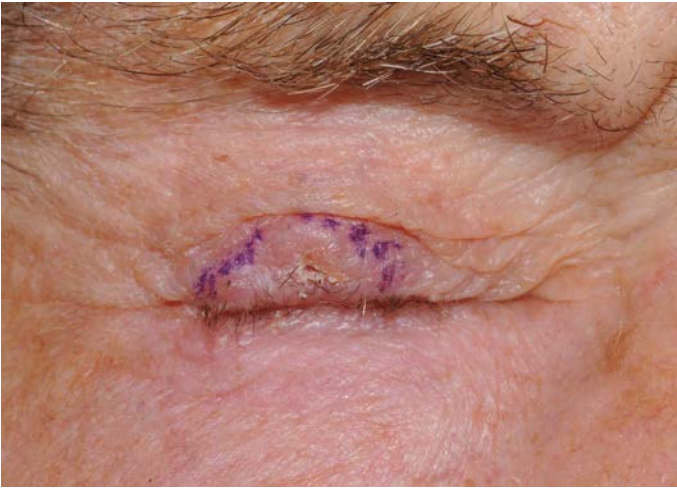
## **Tratamiento**

### **Carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas**

Solo hay dos tratamientos que han conseguido un grado de evidencia I para el tratamiento del CBC y el CCE del área periocular: la técnica micrográfica de Mohs y la escisión quirúrgica simple<sup>8</sup>. En una revisión de Cochrane de 2014<sup>20</sup>, no se encontró ningún ensayo clínico aleatorizado que comparase ambas técnicas en cuanto a su efectividad, seguridad o coste y, por lo tanto, no existe evidencia de la superioridad de ninguna de ellas en el área periocular.

La cirugía de Mohs la realizan, generalmente un dermatólogo y un histopatólogo. Se reseca el tumor con márgenes de 1-1,5 mm





**Figura 11.** Marcaje del borde macroscópico de un CCE del párpado superior.

y se evalúan el 100% de los márgenes con el microscopio, de forma inmediata. Si un margen se encuentra afectado, se reseca una nueva pieza y se vuelve a analizar. Este proceso se repite hasta que se confirman todos los márgenes libres. Desgraciadamente, los profesionales especializados en el área periocular no tienen un fácil acceso a esta técnica.

En la escisión simple se marca la lesión, así como un margen de seguridad de 2-3 mm en el CBC, y de 4 mm, en el CCE (Figura 11). La escisión con biopsia intraoperatoria bajo congelación tiene el inconveniente de que solo son evaluadas unas pocas láminas de cada margen afectado, con el consiguiente riesgo de falsos negativos.

La mejor alternativa a la cirugía de Mohs es lo que se ha denominado Mohs diferido<sup>21</sup>. En este caso, se realiza la escisión de la lesión y se tapa la herida con un apósito. La pieza se envía para que realicen su estudio en parafina rápido y, en un plazo de dos o tres días, se pueden obtener los resultados y volver a intervenir al paciente, ya sea para una reconstrucción o para una reescisión, si alguno de los márgenes estaba afectado. Esta es la opción más adecuada para las recidivas o las lesiones con márgenes poco diferenciados en nuestro medio.

En CCE con sospecha de extensión por vía linfática, se debe considerar la posibilidad de examinar el ganglio centinela, aunque no existen recomendaciones claras al respecto.

Otras terapias no quirúrgicas incluyen la crioterapia, la terapia fotodinámica, la radioterapia o el uso de agentes químicos como

el imiquimod 5%. Este último se ha utilizado como tratamiento único y como coadyuvante a la cirugía<sup>22</sup>. A pesar de que todas estas opciones carecen de la certeza de márgenes libres y presentan mayor porcentaje de recidivas<sup>4</sup>, se deben considerar en aquellos pacientes que rechacen o no sean candidatos a la cirugía.

Un nuevo agente terapéutico es el vismodegib, un inhibidor de la vía hedgehog que se ha demostrado útil en CBC localmente avanzados o metastásicos<sup>23</sup>.

### ***Carcinoma de glándulas sebáceas***

En el carcinoma de glándulas sebáceas (CGS), la biopsia rápida por congelación, acompañada de la biopsia en mapa y la cirugía de Mohs, tienen el mismo nivel de evidencia científica<sup>8</sup>.

Antiguamente, los pacientes con afectación de los párpados y conjuntival difusa eran candidatos a la exenteración. Hoy en día, esa opción se reserva para los pacientes con afectación de los tejidos blandos orbitarios<sup>16</sup>.

En los casos con afectación pagetoide de la conjuntiva, es especialmente útil la crioterapia. También se ha utilizado con éxito la quimioterapia con mitomicina C tópica. La radioterapia no se considera altamente efectiva, y se reserva para aquellos pacientes que rechacen la cirugía o no puedan ser intervenidos<sup>14</sup>.

### ***Melanoma cutáneo palpebral***

La escisión quirúrgica es el tratamiento de elección del melanoma de anejos. Así como en otras localizaciones cutáneas, se recomiendan unos márgenes de escisión de entre 1 y 3 cm. En el párpado, dependiendo del grado de profundidad en la escala de Breslow y debido a la dificultad en su reconstrucción, se aceptan márgenes de hasta 5 mm en aquellos pacientes que tengan un Breslow menor de 2 mm y mayores de 5 mm, y en aquellos con un Breslow superior a 2 mm<sup>24</sup>. Debido al exiguo número de casos, no existe evidencia científica acerca de si es superior la técnica de Mohs o la escisión con una biopsia intraoperatoria<sup>8</sup>.

No hay evidencia científica de alto grado que apoye la realización de una biopsia del ganglio centinela en todos los pacientes<sup>8</sup> (Figura 12). Ésta resulta positiva en el 20% de los pacientes con melanomas de conjuntiva y piel periocular, y su positividad se asocia a una mayor profundidad en la escala de Breslow, a un mayor índice de mitosis y de ulceración<sup>25</sup>.



**Figura 12.** Biopsia del ganglio centinela en un melanoma del párpado superior. En él se puede apreciar el ganglio centinela pigmentado con el tinte azul, confirmado con la sonda gamma antes de su extracción.

El imiquimod 5% se ha usado con éxito para pacientes con melanomas *in situ* que rechazaban la cirugía o no eran candidatos a la intervención<sup>26</sup>.

## Conclusión

- Hay ciertas características que orientan hacia la malignidad de un tumor palpebral: la ulceración, la madarosis y la infiltración con pérdida de la arquitectura normal de las estructuras palpebrales, así como la pigmentación y las telangiectasias.
- Los CBC son de crecimiento lento, invaden localmente y su metástasis es extremadamente rara.
- Los CCE proliferan con más rapidez, y tienen mayor riesgo de metástasis.

- Se debe sospechar un CGS ante una blefaritis o blefarconjuntivitis muy asimétricas y orzuelos de curso tórpido, en pacientes mayores de 50 años.
- La regla ABCDE ayuda a sospechar un melanoma en una lesión pigmentada.
- Los tumores del canto medial, recidivados e infiltrantes tienen mayor riesgo de invasión orbitaria, y requieren una exploración completa y pruebas de imagen, en caso de sospecha.
- Ante la menor duda, es aconsejable biopsiar la lesión o remitir al paciente de forma urgente a un especialista en oculoplástica.

## Bibliografía

1. Cook BE, Bartley GB. Epidemiologic characteristics and clinical course of patients with malignant eyelid tumors in an incidence cohort in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology*. 1999;106(4):746-50.
2. Hillson TR, Harvey JT, Hurwitz JJ, Liu E, Oestreicher JH, Pashby RC. Sensitivity and specificity of the diagnosis of periocular lesions by oculoplastic surgeons. *Can J Ophthalmol*. 1998;33(7):377-83.
3. Leung C, Johnson D, Pang R, Kratky V. Identifying predictive morphologic features of malignancy in eyelid lesions: The LUI triage key. *Can Fam Physician*. 2015;61(1):e43-9.
4. Slutsky JB, Jones EC. Periocular cutaneous malignancies: A review of the literature. *Dermatologic Surg*. 2012;38(4):552-69.
5. Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D. The Australian Mohs database, part I: Periocular basal cell carcinoma experience over 7 years. *Ophthalmology*. 2004;111(4):624-30.
6. Tang S, Thompson S, Smee R. Metastatic basal cell carcinoma: case series and review of the literature. *Australas J Dermatol*. 2017;58(2):e40-3.
7. Mannor GE, Chern PL, Barnette D. Eyelid and Periorbital Skin Basal. *Cell Carcinoma*. 2009;49(4):1-16.
8. Cook BE, Bartley GB. Treatment options and future prospects for the management of eyelid malignancies an evidence-based update. *Ophthalmology*. 2001;108(11):2088-98.
9. Leibovitch I, McNab A, Sullivan T, Davis G, Selva D. Orbital invasion by periocular basal cell carcinoma. *Ophthalmology*. 2005;112(4):717-23.
10. Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D. The Australian Mohs database: periocular squamous cell carcinoma. *Ophthalmology*. 2004;111(4):617-23.
11. Ra SH, Su A, Li X, Zhou J, Cochran AJ, Kulkarni RP, et al. Keratoacanthoma and squamous cell carcinoma are distinct from a molecular perspective. *Mod Pathol*. 2015;28(6):799-806.
12. Sullivan TJ. Squamous cell Carcinoma of eyelid, periocular, and periorbital skin. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(4):17-24.
13. Kass L, Hornblass A. Sebaceous carcinoma of the ocular adnexa. *Surv Ophthalmol*. 1989;33(6):477-90.



14. Shields JA, Saktanasate J, Lally SE, Carrasco JR, Shields CL. Sebaceous carcinoma of the ocular region: The 2014 professor winifred mao lecture. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2015;4(4):221-7.
15. Eisen DB, Michael DJ. Sebaceous lesions and their associated syndromes: part II. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(4):563-78.
16. Shields JA, Demirci H, Marr BP, Eagle RC, Shields CL. Sebaceous carcinoma of the ocular region: A review. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(2):103-22.
17. Vaziri M, Buffam F V., Martinka M, Oryschak A, Dhaliwal H, White VA. Clinicopathologic features and behavior of cutaneous eyelid melanoma. *Ophthalmology*. 2002;109(5):901-8.
18. Chan FM, O'Donnell BA, Whitehead K, Ryman W, Sullivan TJ. Treatment and Outcomes of Malignant Melanoma of the Eyelid. A Review of 29 Cases in Australia. *Ophthalmology*. 2007;114(1):187-92.
19. Sanchez R, Ivan D, Esmali B. Eyelid and Periorbital Cutaneous Malignant Melanoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2000;49(4):25-43.
20. Narayanan K, Hadid OH, Barnes EA. Mohs micrographic surgery versus surgical excision for periocular basal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12(12).
21. Der Plessis PJ, Dahl MG, Malcolm AJ, Sviland L, Dickinson AJ, Lawrence CM. Mohs' surgery of periocular basal cell carcinoma using formalin-fixed sections and delayed closure. *Br J Dermatol*. 1998;138(6):1003-8.
22. Bonilla R, Solebo AL, Khandwala MA, Jones CA. Imiquimod 5% cream as an adjuvant pre-operative treatment for basal cell carcinoma of the periocular area. *Orbit*. 2014;33(6):471-3.
23. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):332.
24. Esmali B, Youssef A, Naderi A, Ahmadi MA, Meyer DR, McNab A. Margins of excision for cutaneous melanoma of the eyelid skin: the Collaborative Eyelid Skin Melanoma Group Report. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2003;19(2):96-101.
25. Pfeiffer ML, Ozgur OK, Myers JN, Peng A, Ning J, Zafereo ME, et al. Sentinel lymph node biopsy for ocular adnexal melanoma. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(4):e323-8.
26. Silverman N, Shinder R. What's New in Eyelid Tumors. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(2):143-52.