

Extrasklerálne prerastanie malígneho melanómu choroidey po endoresekcii

Furdová A., Štrmeň P., Oláh Z., Svetlošáková Z., Kusenda P.

Klinika oftalmológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice, Nemocnica Ružinov, Bratislava, prednosta doc. MUDr. Krásnik Vladimír, PhD.

Práca bola prednesená na XVI. Výročnom kongrese Slovenskej oftalmologickej spoločnosti 21.–23. 10. 2010 v Trenčíne

SÚHRN

Cieľ: Priebeh ochorenia malígneho melanómu choroidey od primárneho ošetrovania ožiarením, endoresekcii a po časovom intervale až s nálezom prerastania do orbity.

Prístup k liečbe malígneho vnútroočného melanómu v štádiu T1, resp. T2 sa za posledné desaťročie zmenil od radikálneho prístupu (enukleácia) smerom ku konzervatívnym postupom (brachyterapia, rádiochirurgické metódy), resp. kombinované postupy (pars plana vitrektómia a endoresekcia s následným ožiarením alebo doplnením laserovou liečbou). V súčasnosti viac ako 60 % uveálnych melanómov je liečených rádiochirurgickými postupmi alebo brachyterapiou a kombinovanými postupmi.

Kazuistika – priebeh ochorenia: Pacientka 41-ročná s malígnym melanómom choroidey v čase stanovenia diagnózy v r. 2005 v štádiu T2. Objem tumoru v dobe stanovenia diagnózy bol 0,9 cm³, maximálna elevácia bola viac ako 12 mm. Vzhľadom na rozsah sekundárnej amócie bola navrhnutá radikálna liečba. Primárnu enukleáciu pacientka odmietla. Vzhľadom na štádium ochorenia doporučená stereotaktická rádiochirurgia a kombinovaná terapia. V r. 2005 absolvovala stereotaktickú rádiochirurgiu (v dávke TDmax – 35,0 Gy), v r. 2006 pars plana vitrektómiu s inkompletnou endoresekcii nádoru a s implantáciou silikonového oleja. Pacientka v r. 2006–2007 absolvovala na inom pracovisku opakované laváže sklovcovej dutiny (trikrát) a prednej komory s následným rozvojom sekundárneho glaukómu. V januári v r. 2010 sa dostavila po dvoch rokoch od poslednej kontroly na našom pracovisku s nálezom malígneho melanómu v štádiu T4 s epibulbárnym rastom vnútroočného procesu a infiltráciou orbity. V tomto období už boli zistené dve solídne metastázy v pečeni. Indikovaná exenterácia orbity, histopatologicky potvrdený malígny melanóm, zmiešaný typ, intrabulbárne aj v oblasti orbity.

Záver: Progresia malígneho melanómu po inkompletnej endoresekcii aj napriek predchádzajúcej rádiochirurgickej liečbe môže mať veľmi rýchly priebeh, priebeh ochorenia dokumentujeme UZV, CT aj MRI snímkami aj fotodokumentáciou. Pacientka absolvovala následne na inom pracovisku opakované laváže sklovcovej dutiny, čo v prípade reziduálneho melanómu po endoresekcii je pri otvorení fibrózneho obalu oka vstupnou bránou pre infiltráciu procesu do dutiny orbity a epibulbárneho priestoru.

Kľúčové slová: malígny melanóm choroidey, endoresekcia, stereotaktická rádiochirurgia, exenterácia očnice

SUMMARY

Extrascleral Overgrowth of Malignant Choroidal Melanoma after Endoresection (CASE REPORT)

Objective: Course of progression of the malignant choroidal melanoma diagnosed in T2 stage up to stage T4 with infiltration of the orbit. Case report 41 year old patient identified with intraocular malignant melanoma in the year 2005, documentation of disease progression and disease.

Access to treatment of intraocular malignant melanoma in stage T1 - T2 in the last decade has changed from a radical approach (enucleation) towards conservative treatment (brachytherapy, radiosurgical methods) or combined procedures (pars plana vitrectomy and endoresection followed by irradiation or addition of laser treatment). Currently, more than 60% of uveal melanoma is treated by brachytherapy or radiosurgical techniques and combined procedures.

Case report: A 41 years old female patient with malignant melanoma in the choroid stage T2 since 2005. The volume of the tumor was 0.9 cm³, maximal elevation was over 12 mm. The patient refused a radical treatment (primary enucleation). Due to the stage of the melanoma she was recommended to stereotactic radiosurgery and combined therapy. She underwent stereotactic radiosurgery (TDmax – total dose of 35.0 Gy) in 2005. In 2006 pars plana vitrectomy with incomplete endoresection of the tumor and silicon oil instillation was done. In 2006–2007 appeared bleeding into the anterior chamber and she underwent three times an anterior chamber lavage in another department with subsequent development of secondary glaucoma. In January 2010 patient came to our department with the local finding of malignant melanoma in stage T4 with epibulbar growth process and the infiltration of the orbit. In the period have been found two solid liver metastases. Indicated exenteration of the orbit, histopathologically confirmed mixed cell type malignant melanoma.

✉ Do redakce doručeno dne 27. 6. 2012

✍ Do tisku přijato dne 30. 8. 2012

doc. MUDr. Alena Furdová, PhD., MPH
Klinika oftalmológie LFUK a UNB,
Nemocnica Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: afrf@mail.t-com.sk,
alikaufurdova@gmail.com
tel: pracovisko 421 2 48234 kl.583

Conclusion: Progression of malignant melanoma after incomplete endoresection despite previous radiosurgical treatment can be very rapid in the course of the disease documented by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. The patient subsequently passed to another workplace and underwent repeated lavage of the vitreous cavity. During endoresection is opened the package fibrous mesh gateway for the infiltration process in the cavity of the orbit and epibulbar space. In the case of residual melanoma after endoresection even though the tumor was irradiated before the procedure the melanoma might progress very fast into the surrounding tissues.

Key words: malignant melanoma of the choroid, endoresection, stereotactic radiosurgery, exenteration of the orbit

Čes. a slov. Oftal., 68, 2012, No. 4, p. 163–168

ÚVOD

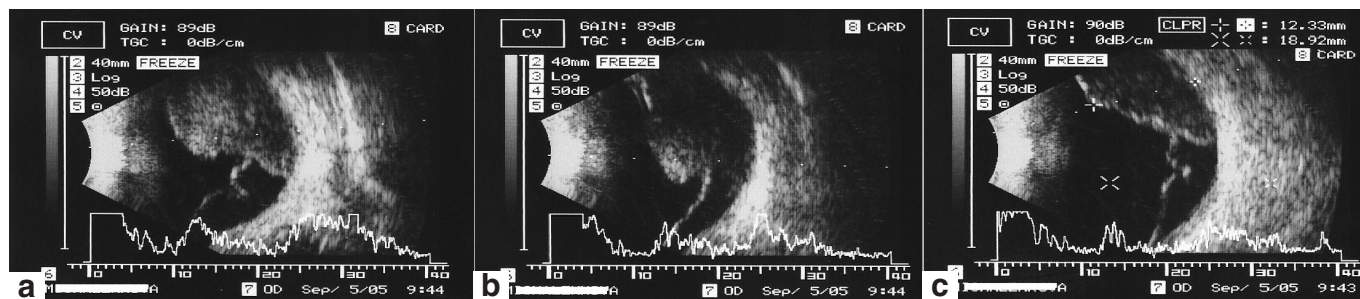
Klinické štádium rozvoja malígneho melanómu v uveálnom trakte oka, v ktorom pacient vyhľadal odbornú lekársku pomoc súvisí s lokalizáciou rozvoja novotvaru v uvee. Čím je malígny melanóm ďalej od zadného pólu, tým je menšia pravdepodobnosť, že pacient bude mať subjektívne ťažkosti. Pritom skutočnosť, v ktorom klinickom štádiu rozvoja malígneho melanómu uvey pacient vyhľadal lekársku pomoc, má po stanove-

ni diagnózy značný význam nielen pre výber liečebného postupu, ale najmä pre určenie prognózy. V súčasnosti aplikované diagnostické postupy umožňujú stanoviť správnu diagnózu takmer na 95 % (19, 21, 22).

V prístupe k liečbe uveálnych melanómov došlo v poslednej štvrtine 20. storočia k zásadnej zmene v postoji k využitiu ionizujúceho žiarenia. V literatúre zisťujeme rôzne postoje k problému aplikácie ionizujúceho žiarenia pred alebo aj po enukleácii bulbu. Niektorí autori zdôrazňujú, že predoperačné lokálne ožiarenie (aplikáciou dvoch dávok

po 400 rad) devitalizuje asi 90 % malígnych buniek a je významným preventívnym opatrením možnosti náhodnej jatrogénnej diseminácie buniek malígneho melanómu uvey (12).

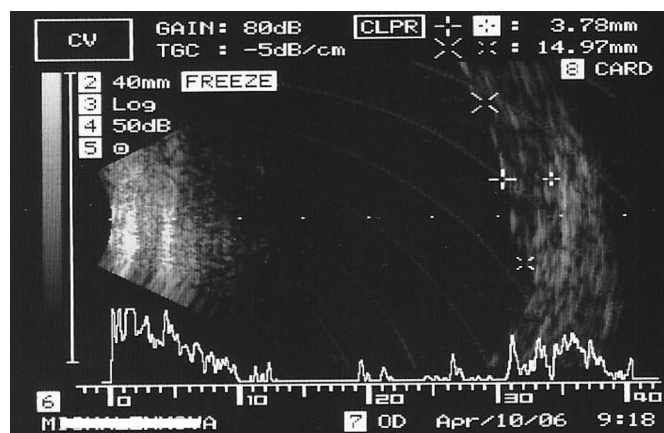
Na zosilnenie účinku, resp. v snahe úplne deštruovať nádor vo vnútri oka, sa zvyčajne indikujú kombinované postupy. Ich cieľom je zvýšenie miery a lokálnej regresie tumoru a súčasne zníženie možnosti lokálnej recidívy uveálneho melanómu. V klinickej praxi sa často využívajú kombinácie: episklerálne fixovaný žiarič + laserkoagulácia, transpupilárna termoterapia (infračerve-



Obr. 1a, b, c. Ultrazvukové vyšetrenie – Bscan: ložisko malígneho melanómu choroidey s maximom elevácie viac ako 12 mm, sekundárna amócia – stav pred stereotaktickou rádiochirurgiou v r. 2005



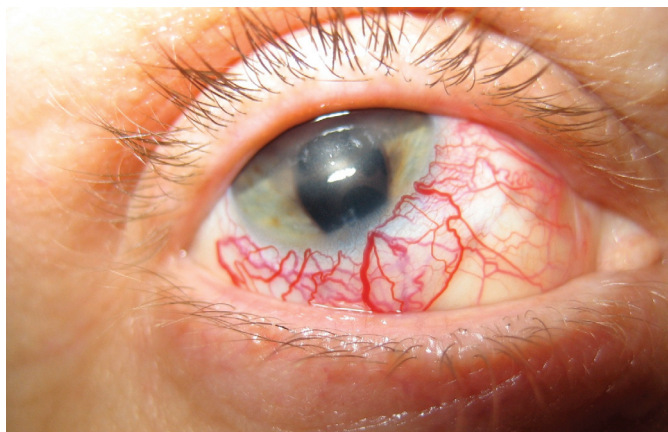
Obr. 2. MRI vyšetrenie 1 rok po pars plana vitrektómii, endoresekcii tumoru a aplikácii silikónového oleja (v r. 2006)



Obr. 3. Ultrazvukový záznam – Bscan – obraz reziduálneho ložiska pod silikónovým olejom v hrúbke do 3,8 mm viac ako 1 rok po endoresekcii (v r. 2006)

Extrasklerálne prerastanie malígneho melanómu choroidey po endoresekcii

Furdová A., Sirmeň P., Oláh Z., Svetlošáková Z., Kusenda P.



Obr. 4. Klinický obraz predného segmentu oka – venektázie, predná komora po opakovaných zakrvácaniach (v r. 2007)



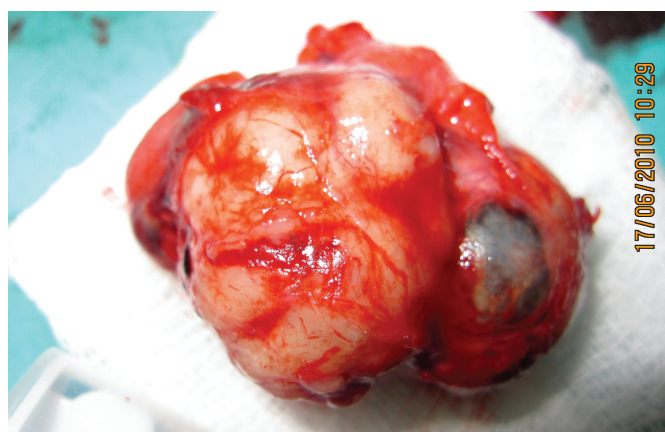
Obr. 5. Klinický nález recidívy malígneho melanómu v nazálnej časti očnice po 5 rokoch



Obr. 6a, b. Progresia rastu nádorového ložiska v priebehu niekoľkých týždňov s prolabsom cez mihalnicovú štrbinu



Obr. 7. Progresia v priebehu nasledujúcich 2 týždňov



Obr. 8. Makrofoto očnej gule s prerastajúcim materiálom tumoru po exenterácii očnice

ným diódovým laserom); episklerálne fixovaný žiarič + hypertermia; mikrochirurgia (iridocyklektómia, blokexcízia) plus episklerálne fixovaný β žiarič (na záver operácie); kombinovaná parciálna lamelárna sklerouvektómia s pars plana vitrektómiou s tamponádou plynom a silikónovým olejom (1, 2, 3, 13, 23).

KAZUISTIKA

Pacientka, 41-ročná v čase stanovenia diagnózy (malígný melanóm choroidy v štádiu T2) v r. 2005.

Navrhnutú radikálnu liečbu (primárna enukleácia) odmietla. Vzhľadom na štá-

dium ochorenia doporučená stereotaktická rádioterapia a kombinovaná terapia (obr. 1a,b,c, 2, 3). Pacientka absolvovala v r. 2005 stereotaktickú rádioterapiu (v dávke TDmax – 35,0 Gy) v spolupráci s Klinikou stereotaktickej rádioterapie Onkologického ústavu sv. Alžbety v Bratislave. V odstupe viac ako 6 mesiacov sa realizovala v r. 2006 pars



Obr. 9. Makrofoto rozrezanej očnej gule vyplnenej malígnym melanómom, ktorý prerastal aj do očnice



Obr. 10. Klinický obraz po exenterácii, hojenie dutiny bez komplikácií



Obr. 11. Klinický obraz pred nasadením individuálnej protézky



Obr. 12. Klinický obraz s aplikovanou individuálnou protézkou

plana vitrektómia s inkompletnou endoresekciovou resekciou nádoru a s implantáciou silikónového oleja. Pacientka bola sledovaná na klinickom pracovisku aj podľa miesta svojho bydliska. V r. 2006–2007 na inom pracovisku opakované laváže sklovcovkej dutiny (trikrát) a prednej komory s následným rozvojom sekundárneho glaukómu (obr. 4). V januári 2010 – po dvoch rokoch kontrola na našom pracovisku s nálezom malígneho melanómu v štádiu T4 s epibulbárnym rastom vnútroočného procesu a infiltráciou orbity. Lokálny nález progredoval v priebehu niekoľkých týždňov (obr. 5, 6a,b, 7). Indikovaná exenterácia orbity, na žiadosť pacientky zachovaná oblasť mihalnic (obr. 8, 9). Histologickým vyšetrením potvrdený zmiešaný typ malígneho melanómu, grading a staging pT4 Nx Mx G2, štádium III, ICD – 8770/3, vyšetrenia na VIM: +++, S100: +++, HMB45 a MelanA: +++, Ki67: 1–2 % jadier. Pooperačné hojenie bez komplikácií (obr. 10, 11). V tomto období už boli zistené dve solídne metastázy v pečeni. Celkový stav pacientky 6 mesiacov po exenterácii bol stabilizovaný,

aplikovala si bez ťažkostí individuálnu protézku (obr. 12).

DISKUSIA

Liečba uveálneho melanómu zásadne vyžaduje kauzálny prístup. Zahŕňa snahu úplne odstrániť nádor ako celok a zabrániť rozvoju neskorých následkov – rozvoju metastáz. V mnohých prípadoch ani včasné odstránenie bulbu alebo úplná deštrukcia tumoru (s „klinicky zhojeným“ uveálnym melanómom) neposkytujú záruku, že sa metastázy neobjavia. Niektorí autori na základe 10-ročného sledovania veľkých súborov uvádzajú, že mortalita kolíše medzi 40–60 % (4, 5, 6, 11).

Zistenie rozvoja primárneho uveálneho melanómu v oku ešte aj začiatkom 60. rokov v 20. storočí znamenalo v liečbe takmer výlučne enukleáciu bulbu alebo až exenteráciu orbity. Súčasné moderné technické možnosti aplikované v liečbe malígneho melanómu

uvey, niektoré diagnostické postupy aj terapia ionizujúcim žiarením z externých zdrojov vyžadujú širokú interdisciplinárnu spoluprácu odborníkov rôznych medicínskych disciplín. V minulosti sa predpokladalo zvýšenie mortality po odklade enukleácie, nebola dostatočná úroveň znalostí o charaktere rastu vretenobunkových nádorov (pričom najmä vretenobunkové typy A nemajú tendenciu metastázovať), neexistovali dostatočné poznatky o efektívnosti konzervatívnej liečby najmä ionizujúcim žiarením a stupni rizika radiačnej retinopatie (8, 22).

Malígný melanóm uvey je nádor s ťažko predvídateľnou prognózou, ktorá závisí od veľkého množstva rôznych faktorov: veľkosť (báza a výška tumoru), lokalizácia tumoru (iris, corpus ciliare, chorioidea), prítomnosť ruptúry Bruchovej membrány, vaskularita tumoru, mitotická aktivita, pigmentácia tumoru a histologický typ tumoru (vretenobunkový A, vretenobunkový B, epitelooidný a zmiešaný typ). Za prognosticky nepriaznivé ukazovatele sú považované: epitelooidný typ malígneho melanómu, vysoká mitotická aktivita, prítom-

nosť ruptúry Bruchovej membrány, vysoká vaskularita a nízka pigmentácia tumoru (súvisiaca s menšou diferenciáciou bunky). Klinický priebeh malígneho melanómu uvey a zakladanie vzdialených metastáz u uveálneho melanómu je však prakticky nepredvídateľné. Tokošová (2007) vo svojom súbore uvádza pacientov s malígnym melanómom vretenobunkovým typu A, ktorí zomreli na vzdialené metastázy, a naopak pacientov s malígnym melanómom epiteloidného typu, ktorí prežívajú niekoľko rokov bez známkov lokálnej recidívy či metastatického rozsevu. Sledovali expresiu génu p53 u všetkých enukleovaných bulbov v určitom časovom intervale. V ich sledovanom súbore bola abnormálna expresia génu p53 imunohistochemicky dokázaná u 6 z 36 pacientov - 16,7 % (25). V našich podmienkach na našej klinike sme túto metodiku v spolupráci s Ústavom patologickej anatómie LFUK a UNB zaviedli až v r. 2010.

Endoresekcii bez predchádzajúceho a následného ožiarenia popísal u 25 pacientov a nepozoroval 12-72 mesiacov lokálnu recidívu nádoru Garcia už v r. 2001 (16). Je ale všeobecne uznávané vykonať endoresekciiu po predchádzajúcom ožiarení, lebo bolo dokázané, že neožiarené melanómové bunky proliferovali podstatne rýchlejšie ako ožiarené. Mitotická aktivita melanómových buniek po ožiarení podstatne poklesla.

Predchádzajúce ožiarenie gama-ozom pred resekciiu a endoresekciiu zaviedol Bornfeld v r. 2002 (3). Vykonal endoresekciiu uveálneho melanómu u 29 pacientov, objem nádorov sa pohyboval od 0,2 do 1,4 cm³. U 17 pacientov doožarovali lôžko tumoru ruténiovým žiaričom. Len u 5 pacientov bola neskôr nutná enukleácia.

Dávka žiarenia pred endoresekciiu je v každom oftalmo-onkologickom cent-

re iná, v našich podmienkach na Slovensku aplikujeme stereotaktickou rádioterapiou 35,0–38,0 Gy v jednom sedení (9, 14, 15). Pri ožiarení gama-ozom v jednom sedení je možné aplikovať aj vyššiu dávku aj fixačný postup – immobilizácia bulbu je možná iným spôsobom (17, 18, 20). Pri frakcionovanej liečbe stereotaktickou rádioterapiou pomocou externého optického fixačného systému vo Viedni aplikujú spôsob nie mechanickej, ale optickej fixácie bulbu, čo umožňuje frakcionáciu a tým aj zvýšenie celkovej dávky žiarenia (7). V našich podmienkach nie je možné t.č. frakcionáciu z technických príčin vykonať, naďalej uskutočňujeme stereotaktické rádioterapeutické operácie fixáciou bulbu mechanickým postupom (imobilizácia cez priame extraokulárne svaly) a následne fixácia na stereotaktický kruh (24).

V retrospektívnej štúdiu v r. 1990-2000 analyzovali Cohen a kol. (2003) 198 pacientov s choroidálnym melanómom, ktorí boli liečení stereotaktickou rádioterapiou – 78 pacientov, alebo enukleáciou – 118 pacientov. U všetkých pacientov s potvrdenými metastázami v intervale sledovania od liečby boli potvrdené metastázy pečene sonograficky alebo CT vyšetrením – 53 pacientov (27 %). U 8 pacientov po liečbe stereotaktickou rádioterapiou bola nutná enukleácia. Dĺžka sledovania bola od 1 mesiaca do 10 rokov, 7 pacienti vypadli zo sledovaného súboru v skupine enukleovaných pacientov, v skupine pacientov po stereotaxii nikto nevypadol zo sledovania. Táto štúdia bola prvou analýzou prežívania pacientov po enukleácii a po stereotaktickej rádioterapii. Nepreukázal sa významný vplyv na interval bez prítomnosti metastáz po liečbe v závislosti od veku, pohlavia, prítomnosti extrasklerálneho ší-

renia alebo sekundárnej amócie. Táto štúdia, ale aj iné, potvrdila, že najväčší rozmer tumoru a lokalizácia tumoru sú nezávislé prognostické faktory pri prežívaní pacientov (4, 10).

Z našich klinických skúseností vyplýva, že zachytenie prvodiagnostikovaného malígneho melanómu choroidey v štádiu T4 aj s prerastaním do orbity je veľmi zriedkavé. Žiaľ, aj napriek neustále sa rozvíjajúcim sa diagnostickým postupom, ale aj novovznikajúcim sociálnoekonomickým problémom pacientov, kedy prvé vyšetrenie u oftalmológa preukáže ešte stále aj začiatkom 3. tisícročia už prerastajúci proces do očnice, reálne (10). Klinický priebeh rozvoja choroidálneho melanómu až do progresie s prerastaním do očnice, ako to bolo uvedené v tejto kazuistike, je veľmi zriedkavý, žiaľ, takisto nie nereálny. Vynechanie pravidelných kontrol pacientom ale aj odmietnutie radikálneho postupu zo strany pacienta môžu v konečnom dôsledku viesť až k rozvoju malígneho melanómu choroidey do tohto štádia.

ZÁVER

Progresia malígneho melanómu po inkompletnej endoresekcii aj napriek predchádzajúcej rádioterapeutickej liečbe môže mať veľmi rýchly priebeh.

V prípade reziduálneho melanómu po endoresekcii je otvorenie fibrózneho obalu oka vstupnou bránou pre infiltráciu procesu do dutiny orbity a epibulbárneho priestoru. Sledovanie pacienta na tom istom pracovisku s indikáciou radikálneho postupu v prípade progresie je veľmi dôležité, pretože v prípade viac ako ročného intervalu môže dôjsť k výraznej progresii.

LITERATÚRA

1. Barraquer, E.J.: Combined pars plana vitrectomy and partial sclerouvectomy for ciliar body and choroidal tumors. *Ophthalmic Res*, 1999; 31/S1: s. 116.
2. Bechrakis, N.E., Höcht, S., Martus, P., et al.: Endoresection following proton beam irradiation of large uveal melanomas. *Ophthalmologie*, 2004; 101(4): 370–376.
3. Bornfeld, N., Talies, S., Anastassiou, G., et al.: Endoresection of malignant Melanome der Uvea nach präoperativer stereotaktischer Einzeldosis-Konvergenzbestrahlung mit dem Leksell-Gamma-knife. *Ophthalmologie*, 2002; 99: s. 338–344.
4. Cohen, V.M.L., Carter, M.J., Kemeny, A., et al.: Metastasis-free survival following treatment for uveal melanoma with either stereotactic radiosurgery or enucleation. *Acta Ophthalmol Scand*, 2003; 81: 383–388.
5. Damato, B., Lecuona, K.: Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment. An audit of 1632 patients. *Ophthalmology*, 2004; 111: s. 977–983.
6. Damato, B.E.: Ocular Tumors: Diagnosis and Treatment. Elsevier, 1999: 256.
7. Dieckmann, K., Georg, D., Zehetmayer, M., et al.: LINAC based stereotactic radiotherapy of uveal melanoma: 4 years clinical experience. *Radiother Oncol*, 2003; 67: 199–206.
8. Edge, S.B., Byrd, D.R., Compton, C.C., et al.: *AJCC Cancer Staging Handbook*. New York, Springer, 2010: 730 p.
9. Furdová, A., Chorváth, M., Waczulíková, I., et al.: No differences in outcome between radical surgical treatment (enucleation) and stereotactic radiosurgery in patients with posterior uveal me-

- lanoma. Neoplasma, 2010; 57 (4): 377–381.
10. **Furdová, A., Chynoransky, M., Krajcova, P.:** Orbital melanoma. Bratisl Lek Listy, 2011; 112 (8): s 466–468.
 11. **Furdová, A., Oláh, Z.:** Prežívanie pacientov s malígnym melanómom uvey. Čs Oftalmol, 1995; 51 (5): 289–292.
 12. **Furdová, A., Oláh, Z.:** Malígný melanóm v uveálnom trakte. Asklepios, Bratislava, 2002: 175 s.
 13. **Furdová, A., Oláh, Z.:** Nádory oka a okolitých štruktúr, CERM, Brno, 2010: 151 s.
 14. **Furdova, A., Strmen, P., Sramka, M.:** Complications in patients with uveal melanoma after stereotactic radiosurgery and brachytherapy. Bratislava Medical Journal – BLL, 2005; 106 (12): 401–406.
 15. **Furdova, A., Strmen, P., Waczulikova, I., et al.:** One-day session LINAC-based stereotactic radiosurgery of posterior uveal melanoma. Eur J Ophthalmol, 2012; Mar, 22 (2): s 226–35.
 16. **Garcia-Arumi, J., Sararols, L., Martinez, V., et al.:** Vitreoretinal surgery and endoresection in high posterior choroidal melanomas. Retina, 2001; 21: 445–452.
 17. **Modorati, G., Misericocchi, E., Galli, L., et al.:** Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience. Br J Ophthalmol, 2009; 93 (1): 40–44.
 18. **Mueller, A.J., Schaller, U., Talies, S., et al.:** Stereotaktische Konvergenzbestrahlung grosser uvealer Melanome mit dem Gamma-knife. Ophthalmologe, 2003; 100: s 122–128.
 19. **Oláh, Z., Furdová, A., Pecháň, J., a kol.:** Významnosť diagnostických postupov pri malígnom melanóme uvey. Slovenský lekár, 1994; 4 (1–2): s 29–32.
 20. **Pochop, P., Pilbauer, J., Křepelková, J., a kol.:** Dva roky zkušeností s léčbou Leksellovým gama nožem, Česká a slovenská oftalmologie, 54, 1998, 42 (4), s. 222-234.
 21. **Prečinský, P., Oláh, Z., Furdová, A.:** B-scan sonografia malígneho melanómu chorioidey. Čes-Slov Radiol, 1993; 47 (2): s 107–112.
 22. **Shields, J.A., Shields, C.L.:** Intraocular tumors: an atlas and textbook. Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 574 p.
 23. **Strmeň, P., Furdová, A.:** K liečbe malígných melanómov chorioidey transpupilárnou termoterapiou diódovým laserom, Čes a Slov Oftalmol, 1999; 55 (3): 176–180.
 24. **Strmeň, P., Šramka, M., Schreinerová, P., a kol.:** Stereotaktická rádiochirurgická a kombinovaná liečba malígných melanómov uvey. Transacta Ophthalmologica Slovaca, 2004; 4 (1): 15–23.
 25. **Tokošová, E.:** Malígný melanóm uvey. Doktorandská dizertačná práca v odbore oftalmológia, Masarykova Univerzita, Brno, 2007, 78 s.