

免疫检查点与眼肿瘤免疫疗法

惠延年

引用:惠延年. 免疫检查点与眼肿瘤免疫疗法. 国际眼科杂志, 2025, 25 (11): 1717-1720.

作者单位: (710032) 中国陕西省西安市, 空军军医大学西京医院
眼科 全军眼科研究所

作者简介



惠延年 空军军医大学(第四军医大学)西京医院眼科教授、主任医师、博士研究生导师;国家人事部/总政治部“有突出贡献中青年专家”(1998);国家教委“做出突出贡献的中国学位获得者”(1991);“眼科学国家重点实验室”“眼视光学和视觉科学国家重点实验室”原学术委员;《国际眼科杂志》中、英文版主编, *Ophthalmologica* 编委;《中华眼科杂志》《中华眼底病杂志》原副主编/顾问;美国内外学会“国际客座学者”(1984);国际眼底病专家学会(Club Jules Gonin)原会员;全国高等医药院校统编教材《眼科学》第五、六版主编, 四、七版参编;主/参编著作《眼科全书》, Ryan's Retina 等30余部;发表论文综述等785篇(含SCI收录79篇);获国家科技进步奖1项, 军队/省部级二等奖10余项;培养研究生110余名。

通讯作者:惠延年. ynlhui@163.com

收稿日期: 2025-08-16 修回日期: 2025-09-17

摘要

免疫检查点是指免疫细胞、主要是T细胞表面表达的、作为免疫系统多个抑制通路的一类受体或配体分子。其在免疫调节中发挥的关键作用在1990年代被逐步揭示, 其临床应用即免疫检查点疗法(ICI)则从2010年起在肿瘤免疫治疗领域取得了革命性的突破。但ICI在眼肿瘤治疗中的应用相对复杂且充满挑战。免疫检查点抑制剂为眼肿瘤、尤其是转移性葡萄膜黑色素瘤和某些眼附属器淋巴瘤的治疗带来了新的希望, 但其应用受到眼部免疫赦免、血-眼屏障和潜在眼毒性的严重制约。目前ICI在眼肿瘤治疗中主要是用于转移性病变、特别是肝转移, 对原发性眼内肿瘤的治疗仍处于局部给药的探索阶段。ICI治疗决策必须高度个体化, 严格评估风险获益比, 并优先考虑在临床试验中进行。未来的研究需要聚焦于克服递送障碍、精准识别获益人群、开发更安全有效的联合策略以及探索新型免疫疗法, 以最终改善眼肿瘤患者的预后和生活质量。

关键词: 免疫检查点; 免疫检查点抑制剂; 免疫检查点疗法; T细胞; 眼肿瘤

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.11.01

Immune checkpoints and immunotherapy for ocular tumors

Hui Yannian

Eye Institute of PLA; Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Hui Yannian. Eye Institute of PLA; Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. ynlhui@163.com

Received: 2025-08-16 Accepted: 2025-09-17

Abstract

• Immune checkpoints refer to a class of receptors or ligand molecules expressed on the surface of immune cells, mainly T cells, as multiple inhibitory pathways in the immune system. Their crucial roles in immune regulation were gradually revealed in 1990s. The clinical application, namely immune checkpoint therapy (ICT), has achieved revolutionary breakthroughs in the field of tumor immunotherapy since 2010. However, ICT in the treatment of eye tumors is relatively complex and full of challenges. Immune checkpoint inhibitors (ICI) have brought new hope for the treatment of ocular tumors, especially metastatic uveal melanoma and certain ocular adnexal lymphomas, but ICI application is severely restricted by ocular immune privilege, the blood-ocular barrier and potential ocular toxicity. At present, the main role of ICT for ocular tumors is for metastatic lesions, especially liver metastases. The treatment of primary intraocular tumors is still in the exploration stage of local administration. ICT treatment decisions must be highly individualized, with a strict assessment of the risk-benefit ratio, and priority should be given to clinical trials. Future research needs to focus on overcoming delivery barriers, accurately identifying beneficiary populations, developing safer and more effective combined strategies, and exploring novel immunotherapies, in order to ultimately improve the prognosis and quality of life of patients with ocular tumors.

• KEYWORDS: immune checkpoint; immune checkpoint inhibitor; immune checkpoint therapy; T cells; ocular tumor

Citation: Hui YN. Immune checkpoints and immunotherapy for ocular tumors. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25 (11): 1717-1720.

1 免疫检查点的概念

Checkpoint, 直译为“检查点”。这个术语在英文词源上由 check 和 point 两者组合, 最早出现在 18 世纪军事领域。其由来主要与军事领域演变和交通管制有关, 后来扩展到包括计算机技术、游戏存档点、医疗检测点等场景, 成为通用词汇。但核心始终是表达“关键位置上的验证行为”双重含义, 也即“进行检查核对、或控制阻止的位点”。在生物学和医学中, “检查点”指细胞周期中确保过程正确进行的调控点, 如纺锤体检查点。在 1990 年关于淋巴细胞的研究文献中报告了多个不同的“检查点”^[1]。

免疫检查点(immune checkpoint)是指免疫细胞(尤其是 T 细胞)表面表达的一类分子。作为免疫系统中的多种抑制通路, 对于维持自身耐受性和调节外周组织生理免疫反应的持续时间和幅度至关重要。它们如同免疫机制的“刹车”系统, 在正常情况下防止免疫系统过度激活, 避免自身免疫反应的发生和炎症损伤^[2]。

已揭示的免疫检查点的关键分子包括: 细胞毒性 T 淋巴细胞(也称 CD8⁺效应 T 细胞)相关抗原 4 (CTLA-4, 也称 CD152), 主要在 T 细胞激活的早期阶段(淋巴结内)起作用, 其功能为抑制 T 细胞的初始活化^[3]。另一个关键分子是程序性死亡蛋白 1(PD-1, 也称 CD279), 主要在 T 细胞激活的效应阶段(外周组织、肿瘤微环境内)起作用, 当 PD-1 与其配体 PD-L1 或 PD-L2 结合时能抑制 T 细胞的杀伤功能, 导致 T 细胞“耗竭”^[4]。此外, 淋巴细胞活化基因 3 (LAG-3)、Th1 细胞表达的跨膜蛋白 Tim-3^[5]、TIGIT^[6]、腺苷 A2a 受体(A2aR)等多种分子也包括在内, 均在免疫抑制机制中发挥作用。

许多肿瘤细胞会高表达免疫检查点分子的配体(如 PD-L1), 或诱导肿瘤微环境中其他细胞表达这些配体, 从而“劫持”这些检查点通路, 抑制抗肿瘤免疫反应, 使宿主的免疫系统不能对肿瘤细胞做出反应, 实现肿瘤的“免疫逃逸”(immune escape)。激活治疗性抗肿瘤免疫、实现抗癌免疫的最有希望的方法之一就是阻断免疫检查点。由于许多免疫检查点是由配体-受体相互作用启动的, 它们很容易被抗体阻断或被配体或受体的重组形式调节, 由此称为“负性免疫调节的癌症疗法”^[2]。

2 免疫检查点及其应用的历史沿革和意义

免疫检查点的发现和关键作用的揭示可分为两个阶段。在 1990 年代由 James Allison 和本庶佑等科学家奠性提出。2011 年首个 CTLA-4 抑制剂的获批标志着临床应用的开端, 而 2014 年后 PD-1/PD-L1 抑制剂的广泛应用则带来了癌症治疗领域的革命。

2.1 基础研究发现阶段 James Allison 团队^[7-8]在 1995 年前后研究揭示了 CTLA-4 作为 T 细胞活化的负调节因子(“刹车”的关键作用。他们证明, 阻断 CTLA-4 可以增强免疫反应并在小鼠模型中导致肿瘤消退。这标志着免疫检查点作为治疗靶点的概念性突破。日本科学家本庶佑(Tasuku Honjo)于 1992 年发现了 PD-1 基因^[9]。在 1999-2002 年间, 其团队和其他研究者阐明了 PD-1 及其配体(PD-L1, PD-L2)通路在抑制 T 细胞活性、维持自身免疫耐受中的核心作用, 尤其是在肿瘤微环境中, 癌细胞利用 PD-L1 逃避免疫攻击^[10-11]。

2.2 临床转化与肿瘤免疫疗法革命阶段 2011 年, 基于 CTLA-4 抗体的 Ipilimumab(伊匹木单抗)被美国 FDA 批准用于治疗晚期黑色素瘤, 成为首个上市的免疫检查点抑制剂(ICI)。虽然只对部分患者有效且副作用较大, 但它证明了该策略在人体中的可行性, 是癌症治疗史上的里程碑^[12]。2014 年及其后, 靶向 PD-1/PD-L1 通路的药物(如纳武利尤单抗 Nivolumab、帕博利珠单抗 Pembrolizumab、阿替利珠单抗 Atezolizumab 等)相继获批, 用于治疗多种恶性肿瘤及癌症, 包括黑色素瘤、肺癌、肾癌、膀胱癌、头颈癌、肝癌、胃癌及霍奇金淋巴瘤等^[13-16]。它们通常比 CTLA-4 抑制剂疗效更好、副作用更可控, 彻底改变了多种晚期癌症的治疗格局。

2018 年, James Allison 和本庶佑因其在免疫检查点研究上的开创性贡献“发现负性免疫调节治疗癌症的疗法”而获得诺贝尔生理学或医学奖。阻断免疫检查点作为多种肿瘤尤其是晚期肿瘤的免疫疗法, 受到极大关注和广泛研究, 成为当前癌症研究和治疗中最活跃、最具前景的领域之一。目前以“immune checkpoint”为关键词, 在 PubMed 检索到自 1993 年以来文献 7 万余篇, 仅 2024 年就有 1.2 万余篇, 2025 年前 7 个月已有 8 千余篇。

2.3 免疫检查点的实际意义 免疫检查点及其抑制剂的发现和应用具有深远影响和革命性意义:(1)揭示了肿瘤免疫逃逸的关键机制, 提供了一种通过解除免疫系统的“刹车”来利用患者自身免疫系统对抗癌症的全新策略和强有力武器, 是继手术、放疗、化疗和靶向治疗之后癌症治疗的“第五大支柱”, 彻底重塑了现代肿瘤学的治疗格局, 开创了癌症免疫治疗的新纪元, 是医学史上的重大突破。(2)为晚期和难治性癌症患者带来长期生存甚至治愈的希望。传统治疗大多只能暂时控制肿瘤生长, 而 ICI 在部分患者能产生持久应答, 即使停药后疗效也能维持很长时间(“拖尾效应”), 显著改善了原本预后极差的晚期癌症(如晚期黑色素瘤、非小细胞肺癌)的生存期。(3)具有广谱抗肿瘤潜力, 改变了多种癌症的治疗标准。ICI 已成为多种癌症或实体瘤一线或二线治疗的标准方案。其适用性远超过大多数通常只针对特定基因突变癌症的靶向药物。(4)ICI 常与其他疗法联用, 推动了联合治疗的发展, 如化疗和放疗可释放肿瘤抗原, 增强免疫反应, 细胞治疗和癌症疫苗可增强免疫激活, ICI 与其联用可增强疗效^[17-18]。

ICI 仍面临挑战。例如, ICI 并非对所有患者有效, 响应率仍需提高; 可预测疗效的生物标志物仍需优化; 还可能出现独特的免疫相关副作用及耐药性问题等。但 ICI 前景广阔, 持续的研究包括提高响应率、开发新靶点如 LAG-3 及 TIGIT 等的抑制剂、探索新适应证、优化联合策略、管理副作用等将使更多患者受益^[19]。

3 免疫疗法在眼肿瘤应用的特殊性与挑战

3.1 免疫赦免 眼内包括前房、玻璃体腔和视网膜下腔是相对的免疫赦免部位。这种赦免特性由多种机制维持: 血-眼屏障能限制免疫细胞和分子的自由进出; 眼内缺乏典型的淋巴管引流系统, 限制了抗原提呈和免疫细胞募集; 眼内存在免疫抑制性微环境, 虹膜、睫状体和视网膜色素上皮细胞都可表达免疫抑制分子如转化生长因子 β (TGF- β)、

α-黑色素细胞刺激素(促黑激素,α-MSH)、PD-L1等,并存在调节性T细胞(Treg),共同抑制炎症反应。此外,前房相关免疫偏离属于一种特殊的免疫耐受状态,可抑制针对眼内抗原的迟发型超敏反应。

3.2 主要的眼肿瘤类型 主要的眼肿瘤类型包括4类。

3.2.1 葡萄膜黑色素瘤 葡萄膜黑色素瘤(UM)是成人最常见的原发性眼内恶性肿瘤,易发生肝转移。其肿瘤微环境通常具有免疫抑制性,如肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的低浸润、髓系抑制性细胞(MDSC)/Treg比例高、表达吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)及PD-L1等。

3.2.2 视网膜母细胞瘤 视网膜母细胞瘤(RB)是儿童最常见的眼内恶性肿瘤,具有遗传性。相对免疫原性可能较强,但眼内环境仍具免疫抑制性。

3.2.3 眼附属器淋巴瘤 如结膜淋巴瘤、眼眶淋巴瘤等。

3.2.4 转移性眼肿瘤 较常见的有乳腺癌、肺癌等转移至眼内或眼眶的转移瘤。

3.3 应用 ICI 的挑战 应用 ICI 的挑战包括:(1)血-眼屏障阻碍药物递送,全身给药的抗体药物难以有效穿透血眼屏障到达眼内肿瘤部位。(2)引发免疫相关不良事件(irAE),常见的irAE包括葡萄膜炎、角膜炎、巩膜炎、干眼症及视网膜病变等,严重者可威胁视力。(3)在治疗眼肿瘤的同时,需要高度警惕对健眼的潜在损伤。眼内的免疫赦免与抑制环境也可能限制 ICI 激活局部抗肿瘤免疫反应的效果。

特定肿瘤的生物学特性,例如UM通常突变负荷较低,且具有独特的分子特征,如GNAQ/GNA11突变,以及免疫抑制性微环境,导致UM对ICI反应率普遍低于皮肤黑色素瘤^[20]。

4 ICI 在眼肿瘤治疗的探索与应用

尽管存在以上的特殊性和重重挑战,ICI在眼肿瘤的治疗应用仍在积极和谨慎的探索性研究中。

4.1 转移性 UM 转移性UM尤其肝转移是研究热点。虽然早期ICI单药(抗PD-1/PD-L1或抗CTLA-4)的客观缓解率普遍较低,通常<15%,但部分患者能获得长期稳定甚至持久的疾病控制。目前研究重点转向联合治疗,如抗CTLA-4(伊匹木单抗)与抗PD-1(纳武利尤单抗)联合在部分研究中显示出比单药更高的反应率,但仍低于皮肤黑色素瘤^[21]。另一个重点是新型ICI或双特异性抗体,如靶向gp100的双特异性融合蛋白Tebentafusp在HLA-A02:01阳性的转移性UM患者中显示出显著的生存获益。Tebentafusp成为首个获得FDA(2022)和EMA批准用于治疗HLA-A02:01阳性不可切除或转移性UM成人患者的药物,改变了转移性UM的治疗格局^[22-24]。此外,联合其他疗法如ICI联合肝定向治疗(放疗栓塞、灌注化疗)、靶向治疗、化疗或溶瘤病毒等也在探索中。而对于其他转移至眼部的肿瘤,治疗原则通常遵循原发灶的治疗方案,如果原发灶(如肺癌、乳腺癌)对ICI敏感,则全身ICI治疗也可能对眼内或眼眶转移灶有效。

4.2 原发性眼内肿瘤

4.2.1 UM原发灶 针对UM原发灶的治疗仍以局部放疗或手术为主。全身性ICI通常不用于辅助治疗,而主要用于高风险如大肿瘤、特定基因表达谱或无法接受局部治疗

的患者,目的是预防转移或治疗微小转移灶,效果尚不明确,研究有限。局部或区域给药,包括探索将ICI直接注射到眼内玻璃体腔或脉络膜上腔或通过眼动脉灌注给药,目的在于绕过血-眼屏障,提高局部药物浓度,减少全身毒性。动物实验和早期临床研究显示出一定潜力,但仍处于探索阶段。

4.2.2 RB 对于RB的研究非常有限。ICI的全身使用在儿童中需极其谨慎,因免疫系统仍在发育,且irAE风险未知。目前主要作为挽救性治疗或在临床试验中探索。局部给药可能是更可行的方向,但同样处于极早期研究阶段,目前有报告使用伊匹木单抗1 mg/kg治疗^[25-27]。

4.2.3 眼附属器淋巴瘤 对于眼附属器淋巴瘤(如黏膜相关淋巴瘤,MALT)的复发或难治性病例,抗PD-1抗体(如帕博利珠单抗)显示出一定的疗效,尤其在PD-L1表达阳性的患者中可作为治疗选择之一。

5 关键考量与未来方向

ICI的关键考量首先是安全性,眼部irAE的监测和管理至关重要。患者需密切随访,出现任何视力改变或眼部不适需立即就诊。治疗决策需仔细权衡潜在获益和视力风险。需要提出的是,肺癌等患者应用ICI也可诱发眼的irAE,值得眼科医生关注^[28]。其次是个体化治疗,需要深入研究不同眼肿瘤的免疫微环境特征,如TILs、PD-L1表达、免疫抑制细胞、突变负荷等,寻找预测ICI疗效的生物标志物。第三是优化药物递送。开发新型递送系统,如纳米颗粒、缓释制剂或采用局部给药途径(包括玻璃体腔或脉络膜上腔注射、眼动脉灌注)以提高眼内药物浓度,减少全身暴露和毒性。根据以往的临床研究结果,创新联合策略也是重要的方向。如联合放疗、眼局部治疗包括经瞳孔温热疗法或冷冻、化疗等传统疗法,可能产生协同作用并克服免疫抑制。联合策略还包括联合靶向药物如MEK(甲乙酮)抑制剂用于UM^[29],联合其他免疫疗法如细胞治疗、癌症疫苗或探索其他新型免疫疗法及免疫刺激剂,如TCR-T细胞疗法、CAR-T细胞疗法、双特异性抗体、溶瘤病毒等在眼肿瘤中的潜力,或联合调节肿瘤微环境的药物如IDO抑制剂及TGF-β抑制剂等^[30]。

6 总结

ICI为眼肿瘤,尤其是转移性UM和某些眼附属器淋巴瘤的治疗带来了新的希望,但其应用受到眼部免疫赦免、血-眼屏障和潜在眼毒性的严重制约。目前ICI在眼肿瘤治疗中的主要角色是用于转移性病变,特别是肝转移;对原发性眼内肿瘤的治疗仍处于局部给药探索阶段。治疗决策必须高度个体化,严格评估风险获益比,并优先考虑在临床试验中进行。未来的研究需要聚焦于克服递送障碍、精准识别获益人群、开发更安全有效的联合策略以及探索新型免疫疗法,以最终改善眼肿瘤患者的预后和生活质量。还应务必注意,眼肿瘤的免疫治疗应在有经验的眼科肿瘤专家和肿瘤科医生指导下进行,并进行多学科协作管理。治疗方案的选择需基于患者的具体病情、肿瘤类型和分期、全身状况等多方面因素综合判断。我们期待更多的眼肿瘤患者从中获益。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Cornell RJ, Goodnow CC, Cyster JG. The regulation of self-reactive B cells. *Curr Opin Immunol*, 1995, 7(6):804-811.
- [2] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4):252-264.
- [3] Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctla-4. *Science*, 1995, 270:985-988.
- [4] Adachi K, Tamada K. Immune checkpoint blockade opens an avenue of cancer immunotherapy with a potent clinical efficacy. *Cancer Sci*, 2015, 106(8):945-950.
- [5] Monney L, Sabatos CA, Gaglia JL, et al. Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease. *Nature*, 2002, 415(6871):536-541.
- [6] Yu X, Harden K, Gonzalez LC, et al. The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells. *Nat Immunol*, 2009, 10(1):48-57.
- [7] Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med*, 1995, 182(2):459-465.
- [8] Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, 1996, 271:1734-1736.
- [9] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*, 1992, 11(11):3887-3895.
- [10] Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol*, 2007, 19(7):813-824.
- [11] Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(19):12293-12297.
- [12] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010, 363(8):711-723.
- [13] Intlekofer AM, Thompson CB. At the bench: preclinical rationale for CTLA-4 and PD-1 blockade as cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(1):25-39.
- [14] Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The next immune-checkpoint inhibitors: PD-1/PD-L1 blockade in melanoma. *Clin Ther*, 2015, 37(4):764-782.
- [15] Topalian SL, Weiner GJ, Pardoll DM. Cancer immunotherapy comes of age. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36):4828-4836.
- [16] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2455-2465.
- [17] Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4):237-251.
- [18] Zhang WW, Guo KB, Zheng S. Immunotherapy combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced gastric cancer: systematic review and Bayesian network meta-analysis based on specific PD-L1 CPS. *Curr Oncol*, 2025, 32(2):112.
- [19] Mireștean CC, Iancu RI, Iancu DPT. LAG3, TIM3 and TIGIT: new targets for immunotherapy and potential associations with radiotherapy. *Curr Oncol*, 2025, 32(4):230.
- [20] Shao YF, Baca Y, Hinton A, et al. Immune profiling of uveal melanoma liver metastases and response to checkpoint inhibitors. *J Immunother*, 2025, 48(5):189-195.
- [21] Pires da Silva I, Ahmed T, Reijers ILM, et al. Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6):836-847.
- [22] Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med*, 2021, 385(13):1196-1206.
- [23] Chen LN, Carvajal RD. Tebentafusp for the treatment of HLA-A*02:01-positive adult patients with unresectable or metastatic uveal melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2022, 22(10):1017-1027.
- [24] Sacco JJ, Carvajal RD, Butler MO, et al. Long-term survival follow-up for tebentafusp in previously treated metastatic uveal melanoma. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(6):e009028.
- [25] Singh L, Singh MK, Rizvi MA, et al. Clinical relevance of the comparative expression of immune checkpoint markers with the clinicopathological findings in patients with primary and chemoreduced retinoblastoma. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(6):1087-1099.
- [26] Wang L, Li SX, Mei J, et al. Immunotherapies of retinoblastoma: Effective methods for preserving vision in the future. *Front Oncol*, 2022, 12:949193.
- [27] Pareek A, Kumar D, Pareek A, et al. Retinoblastoma: an update on genetic origin, classification, conventional to next-generation treatment strategies. *Heliyon*, 2024, 10(12):e32844.
- [28] Zhou YW, Xu Q, Wang Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated ophthalmic adverse events: current understanding of its mechanisms, diagnosis, and management. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15(4):646-656.
- [29] Lelliott EJ, McArthur GA, Oliaro J, et al. Immunomodulatory effects of BRAF, MEK, and CDK4/6 inhibitors: implications for combining targeted therapy and immune checkpoint blockade for the treatment of melanoma. *Front Immunol*, 2021, 12:661737.
- [30] Neil VM, Lee SW. Advancing cancer treatment: a review of immune checkpoint inhibitors and combination strategies. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(9):1408.