

葡萄膜黑色素瘤的治疗新进展

李晓蝶^{1,2}, 刘超群^{1,2}, 程晓娟^{1,2}, 商雨寒^{1,2}, 任瑞雪^{1,2}, 何雨潞^{1,2}, 杨小丽^{1,3}

引用: 李晓蝶, 刘超群, 程晓娟, 等. 葡萄膜黑色素瘤的治疗新进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(5): 823-830.

基金项目: 川北医学院 2023 年度校级科研发展计划项目 (No. CBY23-QDA33)

作者单位:¹ (637000) 中国四川省南充市, 川北医学院;
² (637000) 中国四川省南充市, 川北医学院附属医院眼科;
³ (637000) 中国四川省南充市, 首都医科大学附属北京安贞医院南充医院 南充市中心医院

作者简介: 李晓蝶, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 杨小丽, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. yangxiaolioculist@163.com

收稿日期: 2025-12-27 修回日期: 2026-03-17

摘要

葡萄膜黑色素瘤 (UM) 是成人最常见的原发性眼内恶性肿瘤, 具有高侵袭性和独特的转移生物学特性。尽管局部治疗 (质子束治疗、近距离放疗等) 可有效控制原发灶, 但约 50% 患者最终发生远处转移, 肝脏为主要靶器官 (发生率 90%), 这凸显了治疗重心正从单纯的局部控制转向全身防控的范式转变。针对转移性 UM (mUM), 当前治疗策略涵盖基于生物标志物指导的分子靶向治疗、免疫治疗 (替本福司、疫苗及溶瘤病毒疗法) 及肝脏导向治疗等。文章以局部-全身协同防控为主线, 系统阐述原发性 UM 的精准局部治疗、转移性 UM 基于分子分型的全身治疗决策路径、肝转移局部治疗与全身治疗的整合策略, 以及纳米医学在破解治疗瓶颈中的转化价值, 为 mUM 的临床治疗优化及新型策略研发提供参考。

关键词: 葡萄膜黑色素瘤; 转移性葡萄膜黑色素瘤; 全身防控; 替本福司; 局部-全身协同; 纳米医学

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.5.16

Novel therapeutic advances for uveal melanoma

Li Xiaodie^{1,2}, Liu Chaoqun^{1,2}, Cheng Xiaojuan^{1,2},
Shang Yuhan^{1,2}, Ren Ruixue^{1,2}, He Yulu^{1,2},
Yang Xiaoli^{1,3}

Foundation item: 2023 School-level Scientific Research Project of North Sichuan Medical College (No.CBY23-QDA33)

¹North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; ³Nanchong Hospital of Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University; Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Yang Xiaoli. North Sichuan Medical College,

Nanchong 637000, Sichuan Province, China; Nanchong Hospital of Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University; Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. yangxiaolioculist@163.com

Received: 2025-12-17 Accepted: 2026-03-17

Abstract

• Uveal melanoma (UM) is the most common primary intraocular malignancy in adults, characterized by high invasiveness and unique metastatic biological features. Although local treatments (such as proton beam therapy and brachytherapy) can effectively control the primary lesion, approximately 50% of patients eventually develop distant metastasis, with the liver being the primary target organ (occurring in 90% of cases). This highlights a paradigm shift in treatment focus from mere local control to systemic prevention and management. For metastatic UM (mUM), current treatment strategies encompass biomarker-guided molecular targeted therapy, immunotherapy (including Tebentafusp, vaccines, and oncolytic virus therapy), and liver-directed therapy. Focusing on the synergy between local and systemic prevention and control, this article systematically elaborates on the precision local treatment for primary UM, the decision-making pathway for systemic treatment of metastatic UM based on molecular subtyping, the integration of local and systemic therapies for liver metastases, and the translational value of nanomedicine in addressing therapeutic bottlenecks. It provides insights for optimizing clinical management of mUM and developing novel therapeutic strategies.

• KEYWORDS: uveal melanoma; metastatic uveal melanoma; systemic prevention and control; Tebentafusp; local-systemic synergy; nanomedicine

Citation: Li XD, Liu CQ, Cheng XJ, et al. Novel therapeutic advances for uveal melanoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(5): 823-830.

0 引言

葡萄膜黑色素瘤 (uveal melanoma, UM) 是成人最常见的眼部恶性肿瘤, 多见于高加索人, 平均发病率为每百万人 5.2 例^[1]。过去 20 a, UM 治疗实现根本性转变, 从以保留眼球和局部控制为核心的单一目标, 转变为原发灶根治-微转移清除-转移灶防控的全程管理体系。尽管质子束治疗 (proton beam therapy, PBT)、近距离治疗 (brachytherapy, BT) 等局部治疗手段显著提升眼球保留率, 但约 50% 患者仍会发生远处转移, 且以肝脏为主。一旦出现转移, 患者生存率急剧下降, 其 1、2、3 a 生存率分别为 52%、25%、13%^[2]。基于此, UM 的治疗重心已从传统的局部控

制转向系统性全身防控。原发性 UM 的治疗在保障局部控制效果的基础上,需前瞻性地降低转移风险;转移性 UM (metastatic uveal melanoma, mUM) 的治疗则以临床决策路径为核心,根据关键生物标志物分层,系统整合全身治疗与肝脏导向治疗,构建局部-全身协同策略,同时,纳米医学可破解药物递送瓶颈,为 UM 的全程管理提供技术支撑。本文系统梳理各类疗法的最新进展、局限性及争议,旨在为 UM 的全程管理提供整合性的参考视角。

1 原发性 UM 治疗

1.1 放射治疗

1.1.1 质子束放疗 PBT 兼具较高的局部控制率、长期眼球保留率及可接受的毒性,适用于邻近视盘或黄斑的后极部肿瘤,以及体积过大无法接受近距离放疗的前部肿瘤^[3]。Desjardins 等^[4]研究显示 PBT 治疗后 10 a 转移率为 25%-30%,局部复发率约 5%,10%-15% 患者因并发症或局部复发需行二次眼球摘除术。这表明仅依靠局部治疗难以有效控制系统性转移风险,需强化全身监测与辅助治疗策略。

1.1.2 近距离放射治疗 不同放射性同位素的临床应用存在区域差异与疗效争议。钐-106 对小型肿瘤疗效确切,是欧洲首选,但对肿瘤厚度 >5.5 mm 者疗效不及碘-125^[5];碘-125 可处理肿瘤高度 >15 mm 或基底直径 >18 mm 的 UM^[6];钇-103 的穿透性优于钐-106,钇-103 治疗厚度 >5 mm UM 患者的无转移生存率高于钐-106^[7];铯-131 剂量分布最为均匀,但临床应用较少^[8];采用非准直国产金质斑块实施碘-125 近距离放疗,可实现 75% 的眼球保留率与 83% 的肿瘤退缩率,为亚洲国家的有效治疗手段^[9]。需注意的是,碘-125 局部复发率随时间升高,5 a 达 12%,10 a 升至 18%,且视盘旁位置与复发风险增加显著相关 ($P < 0.001$)^[10],不仅影响局部控制,更增加肿瘤细胞播散风险,因此高复发风险患者需纳入更严格的全身监测体系。

1.1.3 立体定向放射外科治疗 立体定向放射外科治疗 (stereotactic radiosurgery, SRS) 主要包括伽玛刀 (gamma knife radiosurgery, GKRS) 和射波刀 (cyber knife radiotherapy, CKRT)。GKRS 治疗后约 94.4% 患者实现局部肿瘤控制,可作为无法使用 BT 情况下的眼保留治疗选

择^[11]。此外,Optos 3D Wrap 可实现眼球三维虚拟重建,辅助 GKRS 定位^[12]。CKRT 亦可治疗无法通过 BT 或局部切除的较大肿瘤,但继发青光眼风险偏高^[13-14];若与其他局部治疗联合应用可显著提升治疗成功率,体现了从单一治疗向整合治疗的转变趋势^[15]。

1.2 手术治疗 眼球摘除术曾是 UM 传统标准方案,可彻底清除病灶,但无法保留视力,目前应用已日趋谨慎^[16]。研究提示局部切除术后对肿瘤区域行辅助放疗可以降低局部复发率^[17]。对于大型肿瘤或局部切除后高危患者,需前瞻性地定制术后全身监测方案,必要时考虑辅助性全身治疗临床试验。

1.3 光凝治疗与联合策略 激光疗法包括经瞳孔温热疗法 (transpupillary thermotherapy, TTT) 和光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT)。TTT 单一治疗后复发率较高,因此提出三明治疗法 (sandwich therapy, ST),即斑块放疗与 TTT 联合疗法,可改善 TTT 穿透不足及钐-106 斑块无法治疗厚度 >5 mm 肿瘤的问题^[18-19]。此外,PDT 联合 TTT 治疗的肿瘤控制率为 81%^[20],纳米材料可缓解 PDT 单独使用时肿瘤缺氧导致的治疗抵抗问题^[21];PDT 联合 CKRT 在合适病例中可作为优质选择^[22]。这表明联合治疗可通过协同作用,进一步提升局部肿瘤控制效果为 UM 的治疗提供了更为有效、灵活的优化策略。

1.4 治疗策略整合 原发性 UM 各类局部治疗手段的核心特征见表 1,其治疗需基于肿瘤大小、部位及分子风险特征进行分层管理。低危组 (微小肿瘤,高度 <2.5 mm),BRCA1 相关蛋白 1 (BRCA1 associated protein 1, BAP1) 野生型生长缓慢,可采取观察或单纯 PDT/TTT,但需定期监测循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 等液体活检指标以早期发现微转移。中危组 (中型肿瘤,2.5-10 mm),首选 BT 与 PBT,建议检测 GNAQ/GNA11 突变,为后续靶向治疗预留路径;提倡 ST 或 PDT 联合放疗降低局部复发。高危组 (大型或累及睫状体的肿瘤,厚度 >10 mm 或 BAP1 失活),首选眼球摘除术,PBT 或分次 SRS 在部分病例中可实现眼球保留,这类患者宜强化监测、优先辅助治疗。分子风险分层不仅决定局部治疗方式,更直接影响后续全身监测强度和辅助治疗决策,充分体现了局部-全身一体化的管理思维。

表 1 原发性 UM 局部治疗方式比较

治疗方式	适应证	5 a 局部控制率 (%)	主要并发症	转移风险关联	关键争议点
PBT	邻近视盘/黄斑的后极部肿瘤	95	放射性视网膜病变、视神经病变 (10%-15% 需二次摘除)	10 a 转移率 25%-30%,需强化全身监测	视力获益存争议;反应延迟
钐-106 BT	≤5.5 mm, 非视盘旁	85-90	放射性视网膜病变 (42%)	>5.5 mm 疗效下降,转移风险增加	>5.5 mm 疗效显著下降
碘-125 BT	3-10 mm, 可及位置	83	视神经病变 (18%);眼部黑变病者复发风险高	10 a 复发率升至 18%,复发增加播散风险	10 a 复发率升至 18%
SRS	无法行 BT 的中大型肿瘤	94.4	继发青光眼风险偏高	需联合治疗增效,降低播散	需联合治疗增效
眼球摘除术	厚度 >10 mm 或治疗失败者	局部控制最彻底	永久性视力丧失	高危患者需术后辅助全身治疗	生活质量影响大,需多学科团队决策
TTT 联合 BT	≤3 mm 表浅肿瘤或联合治疗	81	联合治疗降低单一 TTT 高复发率	联合策略降低复发及播散风险	需联合使用,单用复发率高

2 转移性 UM 治疗

2.1 关键生物标志物与治疗决策

2.1.1 HLA-A * 02:01 与 T 细胞重定向治疗 HLA-A * 02:01 是替本福司治疗的强制性筛选标志物。Ⅲ期临床试验证实,HLA-A * 02:01 阳性的 mUM 患者,接受替本福司治疗后的中位总生存期(median overall survival, mOS)达 21.6 mo, 3 a 生存率由 18% 升至 27%^[23]。因此,HLA-A * 02:01 检测应作为 mUM 一线治疗决策的首要步骤,阳性患者首选替本福司单药或联合治疗,阴性患者需选择其他方案。

2.1.2 GNAQ/GNA11 突变与相关通路靶向治疗 约 85% 的 UM 患者携带 GNAQ 或 GNA11 基因突变,可通过激活蛋白激酶 (protein kinase C, PKC) - 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MEK) 通路及 Hippo/Yes 相关蛋白通路驱动肿瘤发生发展^[24]。PKC 抑制剂 (protein kinase C inhibitor, PKCi) 单药或联合黏着斑激酶抑制剂 (focal adhesion kinase inhibitor, FAKi) / 丝裂原活化蛋白激酶抑制剂 (mitogen-activated protein kinase inhibitor, MEKi) 对此类患者具有潜在治疗获益。MEKi 司美替尼在 Ⅱ 期试验中显示优势,但 Ⅲ 期 SUMIT 试验未达终点^[25], 提示单一靶点抑制难以克服通路代偿机制,联合治疗是更合理方向。

2.1.3 BAP1 失活与表观遗传/免疫联合治疗 近 50% 的 UM 患者存在 BAP1 双等位基因失活,与肿瘤侵袭性增强、转移潜能提升密切相关^[26]。BAP1 缺失导致染色质重塑异常和免疫抑制微环境,这为组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitor, HDACi) 联合免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 提供了理论依据。PEMDAC 试验结果显示,该联合方案治疗的患者中 41% 达到部分缓解或疾病稳定^[27], 为 BAP1 失活高危人群提供了可行的突破路径。

2.1.4 ctDNA 动态监测与疗效评估 基线 ctDNA 中 GNAQ/GNA11 突变负荷与 mUM 预后不良相关,替本福司治疗后 ctDNA 水平降低提示治疗应答^[28]。早期 ctDNA 清除不佳者可联合局部治疗强化疗效,ctDNA 持续升高提示耐药,需及时更换方案。上述结果表明 ctDNA 可用于 mUM 预后分层与疗效动态检测,指导治疗策略调整。

2.2 基于分子分型的治疗决策路径 在临床上对于 mUM 患者首先需开展 HLA-A * 02:01 基因型检测,结果为阳性一线治疗首选替本福司,后续根据 ctDNA 动态变化及影像学检查结果,评估是否联合肝脏导向治疗;结果为阴性,则进入分子分型指导的靶向/免疫治疗,或参与相关临床试验。

HLA-A * 02:01 阴性或对替本福司耐药的患者,可评估肿瘤驱动突变与关键信号通路状态,其中 GNAQ/GNA11 突变阳性者优先选 PKCi,可联合 FAKi 或 MEKi 治疗^[29-30];而 BAP1 失活者可考虑 HDACi 联合程序性死亡受体-1 (programmed cell death protein-1, PD-1) 抑制剂,或核输出蛋白 1 (exportin 1, XPO1) 抑制剂联合 ICI 的治疗方案^[27,31]。

检测出同源重组修复通路基因突变的患者,可尝试聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 (poly ADP-ribose polymerase inhibitor, PARPi) 治疗,但 UM 患者中整体缓解率相对较低,客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 0, 疾病控制率为 25%^[32], 暂不推荐作为常规方案。

此外,还需结合患者的肿瘤转移负荷与受累部位进行分层管理,孤立性肝转移者可采用手术切除或经皮肝灌注 (percutaneous hepatic perfusion, PHP) / 孤立性肝灌注 (isolated hepatic perfusion, IHP) 联合全身治疗;对于多发肝转移无肝外转移者,采用全身治疗联合经动脉化疗栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE) / 放射性栓塞 (radioembolization, RE) 等治疗;而肝外转移或乳酸脱氢酶升高者预后极差,优先选择耐受性好的全身治疗方案或临床试验。

2.3 全身治疗药物进展与临床定位

2.3.1 化疗 全身化疗对 mUM 患者的疗效有限, mOS 不足 1 a^[33]。目前主要作为肝导向治疗的联合用药,或用于快速降低肿瘤负荷的桥接治疗,而非长期肿瘤控制手段。

2.3.2 免疫治疗

2.3.2.1 免疫检查点抑制剂 单药伊匹木单抗疗效不佳 mOS 仅 6.8 mo^[34]; 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗后 ORR 为 18%, 中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 为 5.5 mo^[35]。ICI 在 mUM 中疗效不及皮肤黑色素瘤,可能与 UM 免疫微环境缺乏 T 细胞浸润相关,这推动了 ICI 与表观遗传药物、溶瘤病毒的联合探索。**2.3.2.2 嵌合抗原受体 T 细胞疗法** 靶向人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) 可在小鼠模型体内根除皮肤黑色素瘤和 UM^[36]; 靶向酪氨酸酶相关蛋白 1 (tyrosinase-related protein 1, TYRP1) 的 CAR-T 在患者来源的 UM 模型中显示良好抗肿瘤活性^[37]。目前, CAR-T 治疗 UM 处于早期临床阶段,主要挑战在于提升 T 细胞在体内的持久性与对实体瘤的浸润能力。

2.3.2.3 T 细胞受体双特异分子 替本福司作为首款免疫动员单克隆 T 细胞受体抗癌药物 (immune-mobilizing monoclonal t cell receptor against cancer, ImmTAC), 已获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 的批准^[38], 标志着 T 细胞重定向治疗在低免疫浸润肿瘤中的突破。但临床应用需关注 88% 的细胞因子释放综合征和 92% 发生率的皮肤相关不良事件的管理^[39]。

2.3.2.4 疫苗治疗 树突状细胞疫苗 mOS 为 19.2 mo^[40]; 第三代 IKK β 激活 RNA 转染树突状细胞疫苗正在 I 期试验中^[41]。表明疫苗疗法目前临床证据等级较低,多作为联合治疗的组成部分应用。

2.3.2.5 溶瘤病毒疗法 以单纯疱疹病毒 1 型 (herpes simplex virus type 1, HSV-1) 为基础的塔利莫基因拉赫帕普韦克 (talimogenelaherparepvec, T-VEC) 是 FDA 批准的首个晚期黑色素瘤溶瘤病毒^[42]。然而,溶瘤病毒疗法在 UM 中仍面临多重挑战。在安全性上, 8.4% 密切接触者可出现 HSV 感染症状^[43]; 在储运条件上, 需在 -80 °C 环境下储存, 这对资源有限地区构成障碍^[44]; 在疗效上, 多种溶瘤病毒单药或联合 ICI 均未观察到明确客观缓解^[45-47]。尽管腺病毒制剂 H101 与达卡巴嗪或小干扰 RNA 联合, 已在 UM 体外模型中显示出协同作用, 但尚未进入 UM 专项临床试验, 未来需重点攻克病毒嗜性改造和免疫微环境调控问题^[48-49]。

2.3.3 靶向治疗

2.3.3.1 PKC/MEK 通路 达罗伐替尼治疗 mUM 的总体

ORR 为 9.1%, 毒性可控且临床活性良好^[50]。该类药物的核心局限在于, 单靶点抑制易诱发通路代偿, 因此 PKCi 联合 FAKi/MEKi 的协同策略成为临床研究重点。

2.3.3.2 Hippo/Yes 相关蛋白通路 FAKi/VS-4718 与 MEKi 曲美替尼联合具有协同效应^[29]; VS-4718 与 PKCi 达罗伐替尼联合, 在体外及异种移植模型中均产生强效抑瘤作用^[30]。缺氧诱导因子 2α 抑制剂贝组替凡与 FAKi 的联合为治疗 mUM 提供了新方向^[51]。

2.3.4 表观遗传策略 恩替诺特联合帕博利珠单抗可使 41% 患者达到部分缓解或疾病稳定^[27]; XPO1 抑制剂联合 ICI 在 I b 期试验中疾病控制率达 80%^[31]。其核心价值在于将低免疫浸润肿瘤转化为高免疫浸润状态, 增强 ICI 疗效, 这与 mUM 免疫治疗耐药问题相关。

上述各类全身治疗药物的临床试验数据、安全性及临床决策定位汇总见表 2。

2.4 联合治疗逻辑 针对 GNAQ 突变驱动的 PKC-MEK-Hippo 级联反应, PKCi 与 FAKi/MEKi 联合的通路垂直抑制策略, 可同时阻断多条下游信号通路, 有效克服单靶点耐药^[29-30]。

在免疫微环境重塑方面, 表观遗传药物联合 ICI 可改善免疫抑制微环境提升疗效^[27,31]; 研究亦证实, 高风险 UM 患者肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞与调节性 T 细

胞浸润增加, 进一步印证免疫抑制微环境是驱动不良预后的关键因素^[58]。

从局部联合全身的协同角度, 替本福司联合肝导向治疗可实现系统清除+局部控制的双重目标, 结合 ctDNA 动态监测可优化联合方案^[28]。

在联合新方向上, 溶瘤病毒与免疫细胞治疗的组合也展现出重要潜力。针对 ICI 耐药的患者, 溶瘤腺病毒 TILT-123 联合肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) 可通过病毒裂解释放肿瘤抗原、促进 TILs 局部扩增, 发挥原位疫苗效应^[59], 为难治性 mUM 提供了新思路。

3 肝转移局部治疗

肝转移是 mUM 的主要死亡原因, 肝脏导向治疗与全身治疗的协同整合是改善预后的关键。

3.1 肝转移局部治疗手段

3.1.1 转移结节切除术 手术切除可延长生存 mOS 为 21.0 mo^[60], 适用于孤立性、可切除病灶, 术后需立即衔接全身治疗以清除微转移; 粟粒性、双叶广泛转移为禁忌证^[61-63]。

3.1.2 经动脉化疗栓塞 可降解淀粉微球-经动脉化疗栓塞 (degradable starch microsphere-transarterial chemoembolization) 可作为挽救性治疗, 用于控制肿瘤进

表 2 转移性 UM 全身治疗药物临床试验数据概览与决策定位

药物类别	药物名称	试验类型	样本量(例)	关键疗效数据	主要毒性	临床决策定位	文献编号
T 细胞受体双特异分子 (一线首选)	替本福司	Ⅲ期	378	mOS 为 21.6 mo, 3 a 总生存率 27%	细胞因子释放综合征 88%, 皮肤相关不良事件 92%	HLA-A * 02:01 阳性一线首选; ctDNA 监测指导联合	[23,39]
T 细胞受体双特异分子	替本福司	真实世界	175	mOS 为 20 mo, mPFS 4 mo	3-4 级皮疹 18%	真实世界验证, 需关注长期耐受性	[52]
PD-1+CTLA-4	纳武利尤单抗+伊匹木单抗	真实世界	47	ORR 为 21%, mPFS 为 5.8 mo	3-4 级免疫相关不良事件 48%	HLA-A * 02:01 阴性或替本福司耐药备选	[53-54]
CTLA-4+化疗	伊匹木单抗+达卡巴嗪	Ⅲ期	250	mOS 为 11.2 mo, 缓解率 15.2%	3-5 级免疫相关不良事件 56.3%	历史对照, 目前较少使用	[55]
靶向治疗 (二线/联合)							
多激酶抑制剂	索拉非尼	Ⅱ期随机	147	mPFS 为 5.5 vs 1.9 mo	手足综合征 38%	HLA-A * 02:01 阴性且驱动突变不明者	[56]
PKCi	达罗伐替尼	I / Ⅱ期	68	ORR 为 9.1%	疲劳、恶心	GNAQ/GNA11 突变阳性, 建议联合 FAKi/MEKi	[50]
MEKi	司美替尼+达卡巴嗪	Ⅲ期	129	mPFS 为 2.8 vs 1.8 mo	皮疹、腹泻	单药疗效有限, 联合策略探索中	[25]
细胞外信号调节激酶抑制剂	乌利司他	Ⅱ期	13	mOS 为 6.9 mo, 疾病控制率 31%	疲劳、高胆红素	后线治疗, 疗效待提升	[57]
表观遗传 + 免疫 (协同策略)							
HDACi+PD-1	恩替诺特+帕博利珠单抗	Ⅱ期	29	部分缓解或疾病稳定 41%	疲劳、恶心	BAP1 失活或 ICI 耐药者, 微环境重塑	[27]
核输出蛋白 1 抑制剂	selinexor+ICI	I b 期	10	疾病控制率 80%	血液学毒性 60%	联合 ICI 增效, 需关注血液学毒性	[31]

注: CTLA-4 为细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4。

展,获得疾病控制率^[64]。适用于多发肝转移但肝功能储备良好者,可与全身治疗序贯或同步应用。

3.1.3 免疫栓塞术 免疫栓塞术(immunoembolization, IE)将粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)等免疫刺激物质注入肝动脉栓塞,是安全有效的治疗方法^[65]。其独特价值在于局部免疫激活与全身免疫治疗可能产生协同效应,但缺乏前瞻性联合试验证据。

3.1.4 放射性栓塞 RE利用肝脏肿瘤80%-100%血供来自肝动脉、肿瘤新生血管密度高于正常肝实质的特点,可作为IE或TACE失败后的挽救治疗延长生存,也可作为与全身治疗联合的局部强化手段^[66]。

3.1.5 孤立性肝灌注/经皮肝灌注 IHP通过手术分离肝脏,实现高浓度药物局部灌注,避免全身暴露,要求肿瘤体积≤肝脏体积50%以降低肝衰竭风险,总缓解率为33%-100%,术后死亡率6%,mOS为12 mo^[67]。

PHP作为IHP的非手术替代方案,通过两根导管分别给药和清除含药血液^[68]。研究表明PHP的mOS为17.3 mo,并发症发生率和30 d死亡率分别为23.8%和1.8%^[69],是目前证据等级最高的肝脏导向治疗手段,可为后续全身治疗创造有效时间窗,尤其适合作为替本福司等长期系统治疗的过渡或联合方案。

3.1.6 肝动脉内给药 肝动脉内给药(intrahepatic arterial administration, IHA)通过肝动脉留置导管递送药物, IHA优势在于可重复给药、灵活联合全身治疗,但外科置管创伤大于PHP。肝脏体积增加10%可作为疗效评估指标,补充甚至替代实体肿瘤疗效评价标准1.1版^[70]。

3.2 局部-全身协同策略 mUM的治疗需打破局部与全身治疗的割裂,构建评估-干预-再评估的动态协同模式。初始肝转移负荷较高者可采用序贯协同模式,先行PHP等肝脏导向治疗快速降低肿瘤负荷,待肝功能恢复后序贯应用替本福司等全身治疗清除微转移灶,适用于症状明显、肝转移灶巨大的患者。初治或疾病稳定者,推行同步协同模式,同期联合全身治疗与肝脏导向治疗实现增效,替本福司联合局部治疗可提升ORR和疾病控制率,延长mPFS^[28];化疗联合TACE可兼顾局部控制与全身微转移灶抑制^[64]。同步策略需严格进行毒性管控,优先选对肝功能影响小的局部治疗与耐受性良好的全身治疗组合。

全身治疗失败或疾病进展者可启动挽救协同模式,以肝脏导向治疗控制局部病灶、缓解症状,同时调整全身方案或纳入临床试验,RE、PHP均可作为多线治疗失败后的挽救选择。基于ctDNA监测的适应性联合是精准治疗的重要方向,替本福司治疗后ctDNA下降及GNAQ/GNA11突变负荷较高的患者,联合局部治疗或靶向治疗可获得更显著获益。

4 纳米医学在UM中的应用

4.1 眼后段药物递送屏障与原发性和继发性UM治疗局限 临床中血-视网膜屏障和角膜屏障导致全身给药难以在眼内治疗达到有效治疗浓度,玻璃体腔注射创伤较大、患者依从性差;PDT等受肿瘤缺氧状态影响疗效不稳定。纳米技术为上述临床难题提供了多元化解决路径。

在无创性跨屏障递送方面,Jiang等^[71]开发的四面体框架核酸纳米滴眼液,在异种移植模型中使肿瘤体积缩小68.4%($P<0.01$),突破了滴眼液无法治疗眼后段肿瘤的传统认知,为早期UM的非侵入性治疗提供可能。在长效缓

释与术后复发预防上,Guo等^[72]的可注射透明质酸纳米复合水凝胶可在瘤周维持>21 d,单次注射肿瘤生长抑制率达91.2%,显著降低术后复发,mOS由对照组28 d延长至45 d。在改善缺氧与PDT增效领域,Li等^[73]的氟化透明质酸纳米粒使PDT效率提升2.3倍,肿瘤退缩率83%。Song等^[74]的CD44靶向纳米载药系统在激光照射后肿瘤抑制率达79.4%,较游离组提高31.7%,有效破解PDT疗效不稳定瓶颈。

4.2 肝转移灶靶向性差与全身治疗毒性 mUM以肝转移为主,全身给药难以形成有效局部浓度,且易产生全身毒性,免疫抑制微环境进一步减弱免疫疗效。抗转移靶向与通路抑制方面,Tao等^[75]设计的谷胱甘肽响应性纳米粒共递送两种药物,通过抑制肝细胞生长因子/c-Met轴使肝转移灶数量减少76%,利用肝转移灶c-Met高表达实现精准干预。免疫微环境重塑与联合增效上,Zheng等^[76]的近红外二区纳米粒负载仑伐替尼,联合程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1)抗体使肝转移灶生长抑制率达88.7%,远处转移率降低64%,即实现靶向递送,又通过微环境调控增强免疫应答,有效破解UM免疫治疗响应率偏低的困境。放疗增敏与局部控制强化领域,Yao等^[77]的钴锰铁层状双氧化物纳米片,使放疗敏感性提升2.1倍,这类纳米增敏剂能够提高局部控制效果,为后续全身治疗创造条件。

4.3 临床转化瓶颈与突破路径 纳米医学在UM诊疗中展现出良好前景,但其临床转化过程仍存诸多挑战,需从多个方向突破。首先,纳米材料安全性窗口狭窄。Ding等^[78]证实纳米毒性呈剂量依赖性,50%抑制浓度与促癌浓度窗口仅相差3-5倍。对此,可建立UM特异性的纳米毒理学评价标准,并选用框架核酸、透明质酸等可降解载体,降低纳米材料长期蓄积风险。其次,肝截留与靶器官递送之间存在矛盾,肝转移灶的枯否细胞吞噬率高达40%-60%,纳米粒表面聚乙二醇化密度需优化至5-10 mol%才能逃逸肝截留,对此可开发主动靶向联合微环境响应的双功能载体^[75]。此外,临床证据等级不足也是制约转化的关键因素,目前仅光激活病毒样颗粒(belzupacap sarotalocan)^[79]进入II期临床,其余均处于临床前阶段。在未来可优先选择临床转化路径清晰的适应证,搭建快速转化通道,同时借助真实世界数据弥补随机对照试验的证据缺口。不同纳米载体的临床转化特征及瓶颈破解策略汇总见表3。

5 结论和展望

UM的治疗正从局部控制转向全身防控实现理念的革新,体现为从保留眼球到全程管理,从经验试错到生物标志物驱动,从单一疗法到局部-全身协同,从延长生存到潜在治愈的转变。当前,替本福司获批标志着免疫治疗在低免疫浸润肿瘤中的里程碑式,但单一靶点治疗仍有局限;纳米医学的靶向递送为破解药物分布瓶颈提供可能,但临床转化仍需跨越安全性、规模化生产等多重障碍;肝脏导向治疗与全身治疗的协同已显成效,但最佳组合和时机仍需前瞻性试验验证。

未来实现UM治疗范式突破,需聚焦前沿方向持续深入研究:(1)开展精准化早期干预与微转移清除,依托ctDNA和循环肿瘤细胞搭建超敏检测系统,将治疗关口前移至转移前阻断。(2)构建智能化构建多维度联合治疗,借助人工智能整合数据,预测最优方案,研发微环境响应

表3 UM 纳米医学载体的临床转化评估与瓶颈破解

载体类型	靶向机制	破解的临床瓶颈	优势	局限性	转化突破路径	转化阶段	关键指标
框架核酸纳米粒 ^[71]	尺寸效应+微小RNA递送	眼后段无创给药	粒径小,穿透性强	载药量有限,成本较高	优化规模化生产工艺,探索早期UM适应证	临床前	肿瘤体积缩小68.4%
透明质酸水凝胶 ^[72]	瘤周缓释	术后复发预防	长效载药,降低复发	需手术植入	开发微创注射技术,开展术后辅助临床试验	临床前	中位生存期延长60.7%
氟化透明质酸纳米粒 ^[73]	CD44靶向+携氧	光动力疗法缺氧限制	改善缺氧,增效光动力疗法	光敏剂稳定性待优化	联合临床PDT方案,进行I/II期联合试验	临床前	光动力疗法效率提升2.3倍
谷胱甘肽响应纳米粒 ^[75]	氧化还原响应	肝转移靶向递送	精准释药,降低全身毒性	肝非特异性蓄积	优化聚乙二醇密度,联合肝导向治疗	临床前	肝转移灶减少76%
病毒样颗粒 ^[79]	光激活靶向	色素性肿瘤选择性	临床II期验证	仅适用于色素性肿瘤	拓展非色素性UM适应证,优化光激活参数	II期临床	眼球保留率>90%

型纳米载体,打造诊断-治疗-监测一体化系统。(3)需搭建更贴合临床实际的转化平台,通过类器官-肝脏芯片共培养、人源化小鼠模型等,缩小临床前与人体差异,加快高质量临床证据的产出。(4)提升治疗可及性,通过生物类似药研发、病毒载体冻干工艺优化、纳米载体连续化生产技术落地等途径,惠及全球患者尤其覆盖医疗资源薄弱地区。

总之,UM治疗的未来在于生物标志物精准分层、局部-全身协同、纳米技术靶向递送、转化医学平台四位一体的系统革新。唯有实现这一范式转变,才能将UM从高转移、预后极差的顽疾,转变为可防可控的慢性病,乃至实现潜在治愈。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 李晓蝶论文选题与修改,初稿撰写;刘超群、程晓娟、商雨寒、何雨潞、任瑞雪文献检索,数据分析;杨小丽选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Uveal melanoma: 5-year update on incidence, treatment, and survival (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol*, 2018,4(3):145-151.
 [2] Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*, 2019,29(6):561-568.
 [3] Hussain RN, Chiu A, Pittam B, et al. Proton beam radiotherapy for choroidal and ciliary body melanoma in the UK-national audit of referral patterns of 1084 cases. *Eye (Lond)*, 2023,37(5):1033-1036.
 [4] Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, et al. Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam. *Dev Ophthalmol*, 2012,49:41-57.
 [5] Filì M, Trocme E, Bergman L, et al. Ruthenium-106 versus iodine-125 plaque brachytherapy of 571 choroidal melanomas with a thickness of ≥ 5.5 mm. *Br J Ophthalmol*, 2020,104(1):26-32.
 [6] King BA, Awh C, Gao BT, et al. Iodine-125 episcleral plaque brachytherapy for AJCC T4 posterior uveal melanoma: clinical outcomes in 158 patients. *Ocul Oncol Pathol*, 2019,5(5):340-349.
 [7] Danish H, Ferris MJ, Balagamwala E, et al. Comparative outcomes and toxicities for ruthenium-106 versus palladium-103 in the treatment

of choroidal melanoma. *Melanoma Res*, 2018,28(2):120-125.
 [8] Ebrahimi-Khankook A, Vejdani-Noghreiyani A. Dosimetric comparison between realistic ocular model and other models for COMS plaque brachytherapy with ¹⁰³Pd, ¹³¹Cs, and ¹²⁵I radioisotopes. *Radiat Environ Biophys*, 2018,57(3):265-275.
 [9] Narang S, Pandey AK, Kaur G, et al. Iodine-125 brachytherapy for choroidal melanoma by using OcuProsta seeds with indigenous non-collimated plaques: Our initial experience. *Indian J Ophthalmol*, 2024,72(Suppl 1):S90-S95.
 [10] Cernichiaro-Espinosa LA, Choi SL, Taylor Gonzalez DJ, et al. Efficacy of low-dose-rate iodine-125 plaque brachytherapy in the treatment of uveal melanoma. *Ophthalmol Retina*, 2026,10(2):204-214.
 [11] Wackemagel W, Holl E, Tarmann L, et al. Local tumour control and eye preservation after gamma-knife radiosurgery of choroidal melanomas. *Br J Ophthalmol*, 2014,98(2):218-223.
 [12] Cicinelli MV, Marchese A, Bandello F, et al. 3D Wrap™ ultra-widefield reconstruction in stereotactic radiosurgery for choroidal melanoma. *Ocul Oncol Pathol*, 2020,6(1):20-24.
 [13] Zorlu F, Selek U, Kiratli H. Initial results of fractionated CyberKnife radiosurgery for uveal melanoma. *J Neurooncol*, 2009,94(1):111-117.
 [14] Siedlecki J, Reiterer V, Leicht S, et al. Incidence of secondary glaucoma after treatment of uveal melanoma with robotic radiosurgery versus brachytherapy. *Acta Ophthalmol*, 2017,95(8):e734-e739.
 [15] Suesskind D, Scheiderbauer J, Buchgeister M, et al. Retrospective evaluation of patients with uveal melanoma treated by stereotactic radiosurgery with and without tumor resection. *JAMA Ophthalmol*, 2013,131(5):630-637.
 [16] Jang BS, Chang JH, Oh S, et al. Surgery vs. radiotherapy in patients with uveal melanoma: Analysis of the SEER database using propensity score matching and weighting. *AI*, 2017,193(11):931-942.
 [17] Bechrakis NE, Petousis V, Willerding G, et al. Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate. *Br J Ophthalmol*, 2010,94(4):460-466.
 [18] Journée-de Korver JG, Oosterhuis JA, de Wolff-Rouendaal D, et al. Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy. *Br J Ophthalmol*, 1997,81(3):234-239.
 [19] Stoffelns BM, Kutzner J, Schöpfer K, et al. Prospektive nicht randomisierte Analyse der "Sandwich-Therapie" beim malignen Melanom der Aderhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2002,219(4):211-215.

- [20] Rolfe OJ, Stark AL, Hamilton HR, et al. Combined photodynamic therapy and transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma. *Can J Ophthalmol*, 2024,59(6):409–416.
- [21] Liu YY, Jiang YQ, Zhang M, et al. Modulating hypoxia *via* nanomaterials chemistry for efficient treatment of solid tumors. *Acc Chem Res*, 2018,51(10):2502–2511.
- [22] Turkoglu EB, Rao R, Celik E. Long term outcome of adjuvant photodynamic therapy after cyberknife radiotherapy for choroidal melanoma. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022,38:102840.
- [23] Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, et al. Three-year overall survival with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med*, 2023,389(24):2256–2266.
- [24] Yu FX, Luo J, Mo JS, et al. Mutant Gq/11 promote uveal melanoma tumorigenesis by activating YAP. *Cancer Cell*, 2014,25(6):822–830.
- [25] Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, et al. Selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma; a phase III, multicenter, randomized trial (SUMIT). *J Clin Oncol*, 2018,36(12):1232–1239.
- [26] Koopmans AE, Verdijk RM, Brouwer RW, et al. Clinical significance of immunohistochemistry for detection of BAP1 mutations in uveal melanoma. *Mod Pathol*, 2014,27(10):1321–1330.
- [27] Ny L, Jespersen H, Karlsson J, et al. The PEMDAC phase 2 study of pembrolizumab and entinostat in patients with metastatic uveal melanoma. *Nat Commun*, 2021,12(1):5155.
- [28] Lim TL, Montazeri K, Wehrenberg-Klee E, et al. Concurrent local therapy extends clinical benefit of tebentafusp in metastatic uveal melanoma patients. *Oncologist*, 2025,30(10):oyaf323.
- [29] Paradis JS, Acosta M, Saddawi-Konefka R, et al. Synthetic lethal screens reveal cotargeting FAK and MEK as a multimodal precision therapy for *GNAQ*-driven uveal melanoma. *Clin Cancer Res*, 2021,27(11):3190–3200.
- [30] Arang N, Lubrano S, Ceribelli M, et al. High-throughput chemogenetic drug screening reveals PKC-RhoA/PKN as a targetable signaling vulnerability in *GNAQ*-driven uveal melanoma. *Cell Rep Med*, 2023,4(11):101244.
- [31] Gouda MA, Zarifa A, Yang YL, et al. Selinexor (KPT-330) in combination with immune checkpoint inhibition in uveal melanoma; a phase 1B trial. *J Immunother Precis Oncol*, 2025,8(1):82–88.
- [32] Kim KB, Desprez PY, de Semir D, et al. Phase II study of niraparib in patients with advanced melanoma with homologous recombination pathway gene mutations. *JCO Precis Oncol*, 2025,9:e2400658.
- [33] Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, et al. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma; review of literature and future perspectives. *Cancer Med*, 2013,2(5):674–686.
- [34] Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One*, 2015,10(3):e0118564.
- [35] Pelster MS, Gruschus SK, Bassett R, et al. Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. *J Clin Oncol*, 2021,39(6):599–607.
- [36] Forsberg EMV, Lindberg MF, Jespersen H, et al. HER2 CAR-T cells eradicate uveal melanoma and T-cell therapy-resistant human melanoma in IL2 transgenic NOD/SCID IL2 receptor knockout mice. *Cancer Res*, 2019,79(5):899–904.
- [37] Jilani S, Saco JD, Mugarza E, et al. CAR-T cell therapy targeting surface expression of TYRP1 to treat cutaneous and rare melanoma subtypes. *Nat Commun*, 2024,15(1):1244.
- [38] Abbas Z, Wally HT, Qureshi FA. FDA approves tebentafusp-tebn for unresectable or metastatic uveal melanoma. *J Pak Med Assoc*, 2023,73(10):2127.
- [39] Sato T, Butler MO, Piperno-Neumann S, et al. Incidence and management of adverse events associated with tebentafusp treatment in metastatic uveal melanoma: pooled safety analysis of 410 patients. *Clin Cancer Res*, 2025,31(23):5027–5036.
- [40] Bol KF, Mensink HW, Aarntzen EH, et al. Long overall survival after dendritic cell vaccination in metastatic uveal melanoma patients. *Am J Ophthalmol*, 2014,158(5):939–947.
- [41] Koch EAT, Schaft N, Kummer M, et al. A one-armed phase I dose escalation trial design: personalized vaccination with IKK β -matured, RNA-loaded dendritic cells for metastatic uveal melanoma. *Front Immunol*, 2022,13:785231.
- [42] Robinson C, Xu MM, Nair SK, et al. Oncolytic viruses in melanoma. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022,27(2):63.
- [43] Robilotti EV, Kumar A, Glickman MS, et al. Viral oncolytic immunotherapy in the war on cancer: Infection control considerations. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2019,40(3):350–354.
- [44] Costanza CD, Saibene G, Laganà G, et al. 5PSQ-101 Oncolytic viruses risk and control assessment: talimogenelaherparepvec experience. *Eur J Hosp Pharm*, 2018,25(Suppl 1):A211.
- [45] García M, Moreno R, Gil-Martin M, et al. A phase I trial of oncolytic adenovirus ICOVIR-5 administered intravenously to cutaneous and uveal melanoma patients. *Hum Gene Ther*, 2019,30(3):352–364.
- [46] Smith KER, Peng KW, Pulido JS, et al. A phase I oncolytic virus trial with vesicular stomatitis virus expressing human interferon beta and tyrosinase related protein 1 administered intratumorally and intravenously in uveal melanoma: safety, efficacy, and T cell responses. *Front Immunol*, 2023,14:1279387.
- [47] Lutzky J, Sullivan RJ, Cohen JV, et al. Phase 1b study of intravenous coxsackievirus A21 (V937) and ipilimumab for patients with metastatic uveal melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023,149(9):6059–6066.
- [48] Cun BY, Song X, Jia RB, et al. Combination of oncolytic adenovirus and dacarbazine attenuates antitumor ability against uveal melanoma cells *via* cell cycle block. *Cancer Biol Ther*, 2012,13(2):77–84.
- [49] Li YY, He J, Qiu C, et al. The oncolytic virus H101 combined with *GNAQ* siRNA-mediated knockdown reduces uveal melanoma cell viability. *J Cell Biochem*, 2019,120(4):5766–5776.
- [50] Piperno-Neumann S, Carlino MS, Boni V, et al. A phase I trial of LXS196, a protein kinase C (PKC) inhibitor, for metastatic uveal melanoma. *Br J Cancer*, 2023,128(6):1040–1051.
- [51] Delgado-Bellido D, Chacon-Barrado A, Olmedo-Pelayo J, et al. Chromosomal 3p loss and 8q gain drive vasculogenic mimicry *via* HIF-2 α and VE-cadherin activation in uveal melanoma. *Cell Death Differ*, 2025,32(8):1473–1483.
- [52] van der Kooij MK, Kapiteijn E, Rutkowski P, et al. Real-life data on tebentafusp in metastatic uveal melanoma patients from four european expert centres. *Eur J Cancer*, 2025,227:115634.
- [53] Salaün H, de Koning L, Saint-Ghislain M, et al. Nivolumab plus ipilimumab in metastatic uveal melanoma: a real-life, retrospective cohort of 47 patients. *Oncoimmunology*, 2022,11(1):2116845.
- [54] Pánczél G, Horváth P, Temaj E, et al. Real-world outcomes of ipilimumab-nivolumab *vs.* anti-PD-1 monotherapy in metastatic uveal melanoma: a single-center retrospective study. *Cancers*, 2025,17(21):3521.
- [55] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2011,364(26):2517–2526.
- [56] Kalkavan H, Scheulen ME, Kämpgen E, et al. Sorafenib as first-line therapy for metastatic uveal melanoma: a multicenter, placebo-controlled randomized discontinuation study (STREAM). *iScience*,

2025,28(12):114045.

[57] Buchbinder EI, Cohen JV, Tarantino G, et al. A phase II study of ERK inhibition by ulixertinib (BVD-523) in metastatic uveal melanoma. *Cancer Res Commun*, 2024,4(5):1321-1327.

[58] Chen YN, Xiu JY, Zhao HQ, et al. Prognostic prediction model for Chinese uveal melanoma patients based on matrix metalloproteinase-2 and-28 expression levels in the tumor. *Int J Ophthalmol*, 2025,18(5):765-778.

[59] Monberg TJ, Pakola SA, Albieri B, et al. Safety and efficacy of combined treatment with tumor-infiltrating lymphocytes and oncolytic adenovirus TILT-123 in metastatic melanoma. *Cell Rep Med*, 2025,6(3):102016.

[60] Gomez D, Wetherill C, Cheong J, et al. The Liverpool uveal melanoma liver metastases pathway: outcome following liver resection. *J Surg Oncol*, 2014,109(6):542-547.

[61] Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol*, 2009,35(11):1192-1197.

[62] Frenkel S, Nir I, Hendler K, et al. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol*, 2009,93(8):1042-1046.

[63] Aoyama T, Mastrangelo MJ, Berd D, et al. Protracted survival after resection of metastatic uveal melanoma. *Cancer*, 2000,89(7):1561-1568.

[64] Steinberg-Vorhoff HL, Haubold J, Bauer S, et al. Degradable starch microsphere transarterial chemoembolization as salvage therapy in patients with uveal melanoma liver metastases. *J Vasc Interv Radiol*, 2025,36(9):1418-1426.e1.

[65] Eschelmann DJ, Gonsalves CF, Sato T. Transhepatic therapies for metastatic uveal melanoma. *Semin Intervent Radiol*, 2013,30(1):39-48.

[66] Gonsalves CF, Eschelmann DJ, Sullivan KL, et al. Radioembolization as salvage therapy for hepatic metastasis of uveal melanoma: a single-institution experience. *AJR Am J Roentgenol*, 2011,196(2):468-473.

[67] Rizell M, Mattson J, Cahlin C, et al. Isolated hepatic perfusion for liver metastases of malignant melanoma. *Melanoma Res*, 2008,18(2):120-126.

[68] Artzner C, Mossakowski O, Hefferman G, et al. Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion of melphalan for liver-dominant metastatic uveal melanoma: a single center experience. *Cancer Imaging*,

2019,19(1):31.

[69] Bethlehem MS, Katsarelias D, Olofsson Bagge R. Meta-analysis of isolated hepatic perfusion and percutaneous hepatic perfusion as a treatment for uveal melanoma liver metastases. *Cancers*, 2021,13(18):4726.

[70] Zensen S, Steinberg-Vorhoff HL, Milosevic A, et al. Liver volumetry improves evaluation of treatment response to hepatic artery infusion chemotherapy in uveal melanoma patients with liver metastases. *Radiol Oncol*, 2024,58(4):509-516.

[71] Jiang Z, Yang YC, Yue ZQ, et al. A noninvasive nanoeyedrop therapy for the inhibition of uveal melanoma: tetrahedral framework nucleic acid-based bioswitchable microRNA delivery system. *ACS Nano*, 2025,19(15):14756-14769.

[72] Guo ZH, Xiu LY, Li YM, et al. Injectable nanocomposite hydrogel with cascade drug release for treatment of uveal melanoma. *J Control Release*, 2024,376:1086-1099.

[73] Li JP, Xue YD, Tian J, et al. Fluorinated-functionalized hyaluronic acid nanoparticles for enhanced photodynamic therapy of ocular choroidal melanoma by ameliorating hypoxia. *Carbohydr Polym*, 2020,237:116119.

[74] Song MJ, Zhu L, Zhang LM, et al. Combination of molecule-targeted therapy and photodynamic therapy using nanoformulated verteporfin for effective uveal melanoma treatment. *Mol Pharm*, 2024,21(5):2340-2350.

[75] Tao H, Liu HH, Zhang HC, et al. HGF/c-met axis-targeted nanotherapy via GSH-responsive polymer platforms suppresses uveal melanoma metastasis. *Adv Healthc Mater*, 2025,14(15):e2405056.

[76] Zheng XQ, Shi YY, Tang DS, et al. Near-infrared-II nanoparticles for vascular normalization combined with immune checkpoint blockade via photodynamic immunotherapy inhibit uveal melanoma growth and metastasis. *Adv Sci (Weinh)*, 2023,10(35):e2206932.

[77] Yao YR, Xu R, Shao WH, et al. A novel nanozyme to enhance radiotherapy effects by lactic acid scavenging, ROS generation, and hypoxia mitigation. *Adv Sci (Weinh)*, 2024,11(26):e2403107.

[78] Ding Y, Yu J, Chen XY, et al. Dose-dependent carbon-dot-induced ROS promote uveal melanoma cell tumorigenicity via activation of mTOR signaling and glutamine metabolism. *Adv Sci (Weinh)*, 2021,8(8):2002404.

[79] Ma S, Huis In't Veld RV, Pinos EL, et al. Targeting ocular malignancies using a novel light-activated virus-like drug conjugate. *Adv Ophthalmol Pract Res*, 2025,5(1):49-57.