

葡萄膜黑色素瘤研究现状和目前治疗面临的挑战

程佳斌¹, 蓝迪威¹, 李萧阳¹, 白雨卓¹, 杨光照¹, 廖洪斐², 李悦²

引用:程佳斌, 蓝迪威, 李萧阳, 等. 葡萄膜黑色素瘤研究现状和目前治疗面临的挑战. 国际眼科杂志, 2026, 26 (11): 1938–1944.

基金项目:江西省卫生健康委科研项目 (No.202610484); 江西省中医药管理局科技计划项目 (No.2024B0275); 中华医学会医学教育分会和全国医学教育发展中心 2025 年医学教育研究立项课题 (No.2025B180)

作者单位:¹(330031) 中国江西省南昌市, 南昌大学;²(330006) 中国江西省南昌市, 江西省眼科重点实验室 南昌大学附属眼科医院

作者简介:程佳斌, 在读本科, 研究方向: 眼底病。

通讯作者:廖洪斐, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼眶肿瘤、眼外伤及眼整形. lhzf@126.com; 李悦, 博士, 主治医师, 研究方向: 眼部恶性肿瘤的致病机制及转移防治研究. liyue1@ncu.edu.cn

收稿日期: 2026–05–11 修回日期: 2026–09–08

摘要

葡萄膜黑色素瘤 (UM) 是一种罕见但极具侵袭性的眼内恶性肿瘤, 虽仅占有黑色素瘤病例的 5% 以下, 却是成人最常见的原发性眼内恶性肿瘤。近年来, 分子靶向治疗与免疫调控策略的研究不断推进, 为 UM 临床管理提供了新的思路。文章就 UM 的发病机制、分子标志物及主要治疗进展进行了系统综述, 重点分析了靶向信号通路抑制剂、免疫检查点抑制剂以及联合治疗模式的研究成果与临床应用前景。同时, 文章讨论了个体化治疗的潜在价值及现有治疗方法的局限性。综合现有证据指出, 多学科联合干预和精准分子诊疗可显著改善 UM 患者的预后, 为未来临床研究与治疗策略优化提供参考。

关键词:葡萄膜黑色素瘤; 分子标志物; 转移机制; 靶向治疗; 免疫治疗; 精准医疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.11.12

Research status and current treatment challenges of uveal melanoma

Cheng Jiabin¹, Lan Diwei¹, Li Xiaoyang¹, Bai Yuzhuo¹, Yang Guangzhao¹, Liao Hongfei², Li Yue²

Foundation items: Science and Technology Project of Jiangxi Provincial Health Commission (No.202610484); Jiangxi Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine Science and Technology Program Project (No. 2024B0275); 2025 Medical Education Research Project of the Medical Education Branch of the Chinese Medical Association and the National Center for Health Professions Education Development (No.2025B180)

¹Nanchang University, Nanchang 330031, Jiangxi Province, China;
²Jiangxi Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science; Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Liao Hongfei. Jiangxi Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science; Affiliated Eye Hospital of

Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lhzf@126.com; Li Yue. Jiangxi Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science; Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. liyue1@ncu.edu.cn

Received: 2026–05–11 Accepted: 2026–09–08

Abstract

• Uveal melanoma (UM) is a rare but highly aggressive intraocular malignancy. Although it accounts for less than 5% of all melanoma cases, UM is the most common primary intraocular malignancy in adults. In recent years, advances in molecular targeted therapies and immunomodulatory strategies have provided new opportunities for the clinical management of UM. This review summarizes the pathogenesis, molecular biomarkers, and major therapeutic advances in UM, with particular emphasis on analyzing the research achievements and clinical application prospects of signaling pathway - targeted inhibitors, immune checkpoint inhibitors, and combination treatment strategies. The potential value of individualized treatment and the limitations of current therapeutic approaches are also discussed. Current evidence suggest that multidisciplinary intervention and precision molecular diagnosis and treatment may significantly improve the prognosis of patients with UM, providing references for future clinical research and the optimization of therapeutic strategies.

• **KEYWORDS:** uveal melanoma; molecular biomarkers; metastatic mechanisms; targeted therapy; immunotherapy; precision medicine

Citation: Cheng JB, Lan DW, Li XY, et al. Research status and current treatment challenges of uveal melanoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(11): 1938–1944.

0 引言

葡萄膜黑色素瘤 (uveal melanoma, UM) 是成人最常见的原发性眼内恶性肿瘤, 虽然总体发病率较低, 但其具有高度侵袭性以及明显的肝脏转移倾向, 一旦发生转移, 患者预后极差^[1–3]。局部放疗、眼球摘除术等传统治疗手段仍是控制原发病灶的主要方法, 但对于延缓远处转移和改善长期生存的作用有限^[4]。近年来, GNAQ/GNA11、BAP1 等关键驱动基因及 MAPK、YAP/TAZ、PI3K/AKT 等信号通路的作用逐渐明确, 为靶向治疗和免疫治疗提供了新的理论基础^[5–6]。然而, UM 的肿瘤异质性、免疫抑制性微环境和获得性耐药仍限制新型治疗策略的临床获益^[7–8]。因此, 本文系统总结 UM 的生物学特征、转移机制、现有治疗及转化瓶颈, 重点分析靶向信号通路抑制剂、免疫治疗和联合治疗模式, 旨在为 UM 个体化精准诊疗及新靶点探索提供参考。

1 葡萄膜黑色素瘤的独特生物学特性

1.1 解剖学特征 眼球特殊的解剖结构是 UM 治疗的重要障碍之一。眼内药物分布受到血-房水屏障、血-视网膜屏障、局部血流及药物理化性质等因素影响,这些因素可能限制系统性药物在病灶中的有效暴露,从而影响治疗效果^[9]。同时,UM 细胞常趋向脉络膜血管内皮浸润,提示其浸润过程不仅驱动局部侵袭,亦可能为肿瘤血行播散创造条件,提高 UM 发生远处转移的风险^[10]。

1.2 分子分型与异质性 基因组特征与肿瘤异质性共同构成 UM 复杂的生物学基础。依据基因表达特征,UM 可分为 Class 1 和 Class 2 两类,前者转移风险较低,后者多与较高转移倾向和不良预后相关^[11]。研究表明,不同 UM 分子亚型的驱动基因改变存在差异。GNAQ 或 GNA11 突变见于约 85% 的 UM,可通过激活 MAPK 和 YAP/TAZ 信号通路促进肿瘤发生发展^[12]。相比之下,BRAF 和 NF1 突变在 UM 中较为少见,其在特定亚型中的意义尚待明确。为直观呈现 GNAQ/GNA11 驱动的核心信号网络及治疗靶点,本文整合了 PKC、MAPK、YAP/TAZ、PI3K/AKT 及 MET/FAK 等通路和相关干预策略,见图 1。

1.3 转移驱动机制 远处转移是 UM 的主要临床危害,约半数患者在病程中发生转移,其中肝脏是最常见的受累部位^[6]。UM“高转移、低局部复发”的生物学行为与肿瘤细胞侵袭表型、血行播散条件及转移前微环境密切相关。UM 细胞在进展过程中可出现与上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 部分特征相似的表型转换,即 EMT 样表型转换,表现为细胞间黏附下降、细胞外基质重塑以及迁移和血管侵犯能力增强。相关研

究表明,Slug 可维持肿瘤干细胞样特征,并可能参与肿瘤侵袭及肝转移过程^[13]。此外,Snail1 在 UM 细胞中表达,下调 Snail1 可降低 UM 细胞的侵袭能力,提示其可能参与 UM 的 EMT 样表型转换和侵袭过程^[14]。因此,EMT 样表型转换可能参与 UM 细胞获得侵袭性,并促进其血行播散和转移灶定植。

除肿瘤细胞表型转变外,外泌体和肿瘤干细胞样亚群同样介导 UM 转移。黑色素瘤细胞来源的外泌体可通过旁分泌或自分泌传递促 EMT 信号,其所携带的 miRNA、蛋白酶及基质调控分子能够增强肿瘤细胞侵袭性,促进细胞外基质降解,并参与肝脏转移前微环境形成^[15-16]。同时,肿瘤干细胞样细胞具备自我更新、可塑性及治疗抵抗特性,提升转移复发风险。ALDH1+、CD133+等标志物已在黑色素瘤干细胞样细胞研究中受到关注,但其作为 UM 肿瘤干细胞标志物的特异性和稳定性仍需进一步验证^[17]。CD133+细胞相关的 Notch1-MAPK 信号轴与黑色素瘤生长和血管生成有关^[18]。上述机制相互作用,共同形成 UM 以血行播散、肝脏定植及治疗后复发为特征的恶性表型,这也提示后续治疗策略需兼顾其侵袭表型、细胞间通讯及耐受细胞亚群。

2 现有治疗手段的局限性

2.1 手术治疗 传统治疗方式主要包括局部切除术以及眼球摘除术,然而从临床实践情况来看,这两种术式均存在一定不足。局部切除术虽可保留眼球结构,但术后视力丧失风险仍达 72%-89%,累及黄斑区或视神经周围时则更为突出^[19]。眼球摘除术虽可较彻底清除肿瘤,但会导致患者永久失明并影响患者心理和生活质量^[19]。而且手

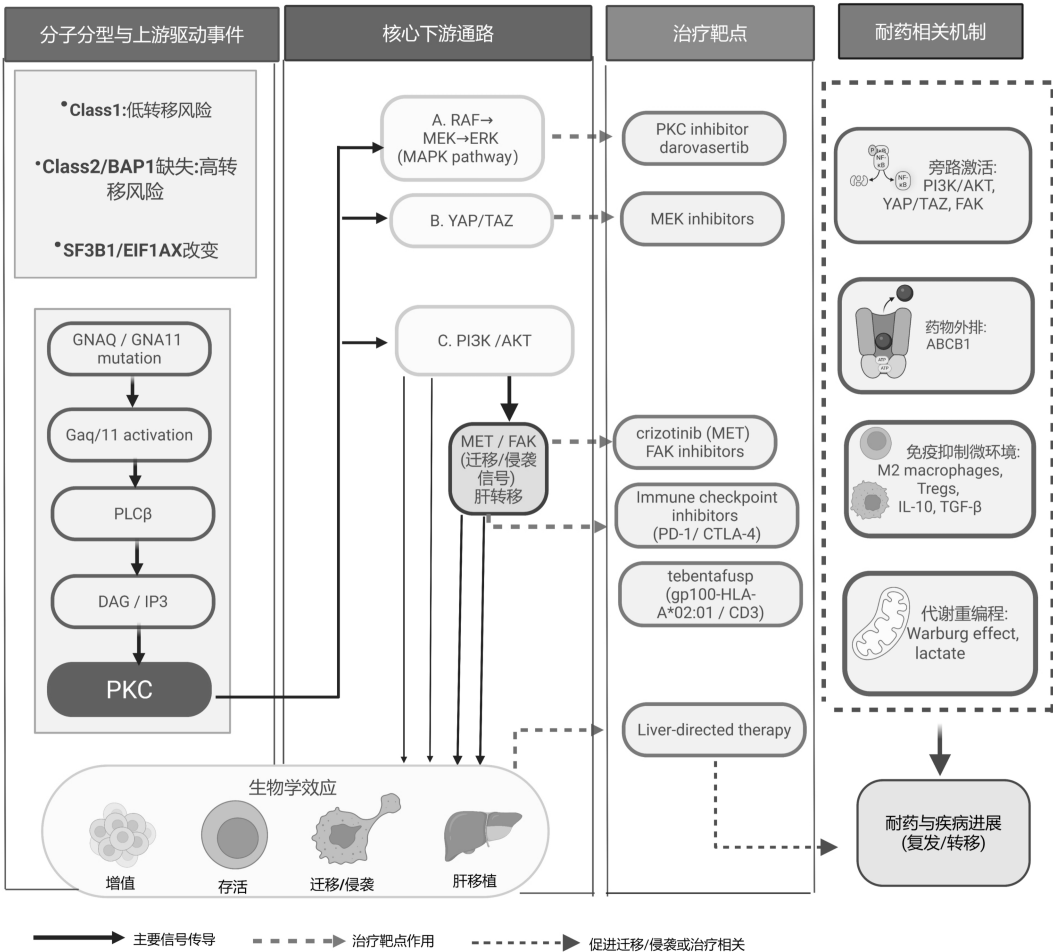


图 1 葡萄膜黑色素瘤关键信号通路和治疗靶点及耐药相关机制示意图。

术难以清除边缘微浸润灶,术后5 a复发率接近40%,可能与残留肿瘤细胞血行播散有关^[4]。

2.2 放射治疗 放射治疗,尤其是粒子束放疗(如质子治疗),在局部控制UM原发病灶方面具有较好效果,局部控制率可达到90%以上^[4]。但对于体积较大或邻近黄斑、视盘的肿瘤,治疗对视功能损害和放射相关并发症风险相对较高。研究显示,肿瘤细胞可通过激活DNA损伤修复通路(如ATM/Chk2)产生放射抵抗,从而降低治疗效果^[4]。同时,放射治疗有可能引发放射性视网膜病变、视神经病变等并发症,进一步影响患者视功能^[19]。

2.3 化疗与靶向治疗 达卡巴嗪、替莫唑胺等传统化疗药物在转移性UM中的客观缓解率较低,难以显著改善长期生存^[20]。与皮肤黑色素瘤不同,UM中BRAF V600E突变少见,以BRAF抑制剂为代表的治疗策略适用范围有限。GNAQ/GNA11突变则是最具代表性的早期驱动事件,可持续激活PKC/MAPK/YAP/TAZ及PI3K/AKT等通路,促进肿瘤细胞增殖、存活、迁移和侵袭。因此,围绕这些关键信号轴开发抑制剂,是近年来UM系统治疗研究的主要方向^[5,12]。

在MAPK通路方面,MEK抑制剂可在一定程度上延缓疾病进展,但单药的客观缓解率和生存获益有限。其原因可能在于UM细胞通过PI3K/AKT、YAP/TAZ、FAK等旁路信号维持增殖和抗凋亡能力^[21-22]。这表明单独阻断MAPK通路难以产生持久疗效,联合靶向或多通路协同抑制更具理论依据。

近年来,PKC抑制剂因作用于GNAQ/GNA11突变后的上游信号而受到关注。口服PKC抑制剂darovasertib在原发性及转移性UM研究中显示出抗肿瘤活性。2026年公布的OptimUM-02随机Ⅱ/Ⅲ期研究纳入313例既往未经系统治疗的HLA-A*02:01阴性转移性UM患者。盲态独立中心评估结果显示,darovasertib联合crizotinib组与研究选择治疗组的中位无进展生存期分别为6.9和3.1 mo,客观缓解率分别为37.1%和5.8%^[23]。但该研究的总体生存数据尚未成熟,因此该联合方案的长期获益和最终临床定位仍需进一步明确。

2.4 免疫治疗 免疫检查点抑制剂在多种实体瘤中已取得显著进展,但在UM中的疗效相对有限。PD-1/PD-L1抑制剂单药治疗转移性UM时客观缓解率较低,临床获益明显弱于皮肤黑色素瘤^[24]。这一差异提示,UM不能简单套用皮肤黑色素瘤的免疫治疗模式,而应结合其独特免疫生物学特征进行分析。

UM对免疫检查点抑制剂反应不佳,可能与低肿瘤突变负荷、抗原呈递不足、眼内免疫豁免、肝脏免疫耐受及免疫抑制性微环境有关。M2型肿瘤相关巨噬细胞、调节性T细胞以及IL-10、TGF-β等因子富集,可抑制CD8+T细胞活化并促进免疫逃逸^[7,25]。因此,疗效有限并不意味着免疫治疗缺乏价值,而是提示其可能需要与免疫微环境重塑、靶向治疗或肝脏局部治疗联合。

尽管PD-1/PD-L1或CTLA-4抑制剂单药疗效有限,双免疫检查点抑制和T细胞重定向治疗仍为UM免疫治疗提供了新的方向。一项单臂Ⅱ期研究共纳入35例转移性UM患者,其中33例可评价疗效。Nivolumab联合ipilimumab治疗的客观缓解率为18%,中位无进展生存期为5.5 mo,中位总体生存期为19.1 mo;40%的患者发生3-4级治疗相关不良事件^[26]。上述结果表明,双免疫检查

点抑制可使部分患者获得缓解,但其总体获益有限,且需权衡免疫相关毒性。Tebentafusp通过靶向gp100-HLA-A*02:01复合物并连接CD3,募集和激活T细胞杀伤肿瘤,已显示出改善HLA-A*02:01阳性转移性UM患者总体生存的临床价值^[27-28]。但其应用受HLA状态限制,且需关注细胞因子释放综合征、皮疹、发热及低血压等不良反应,治疗前应进行适用性筛选和风险管理。上述各类治疗方式的作用机制、适用人群、局限性及证据等级对比见表1。

3 治疗失败的分子机制

3.1 耐药性进化 靶点基因突变是UM获得性耐药的核心诱因。以BRAF为例,该基因扩增或突变可直接造成维莫非尼(vemurafenib)等靶向药物失效^[21]。除此之外,ABCB1等ABC转运蛋白可促进药物外排,降低胞内药物蓄积,从而导致治疗抵抗^[29]。上述遗传学异常除直接削弱药物作用外,还可持续激活MAPK/PI3K/AKT等下游促生存通路,维持肿瘤细胞增殖活性^[30]。表观遗传调控在UM治疗抵抗中同样可能发挥作用,DNA甲基化可改变相关基因的转录活性,从而影响肿瘤生物学行为及治疗反应^[31]。miRNA表达失衡可影响细胞凋亡及肿瘤进展。例如,miR-21上调可通过靶向下调野生型p53并调控其下游蛋白,促进UM细胞增殖、迁移和侵袭^[32]。

3.2 肿瘤微环境的免疫抑制 UM肿瘤微环境中富集多种免疫抑制细胞,主要包括M2型巨噬细胞和调节性T细胞(Tregs)。M2型巨噬细胞可分泌IL-10、TGF-β等细胞因子来阻断T细胞活化,削弱机体抗肿瘤免疫应答^[7]。Tregs则是依靠表达CTLA-4并分泌IL-10维持免疫耐受,抑制CD8+T细胞杀伤功能^[7]。这些免疫抑制细胞处于活跃状态,导致UM对于免疫治疗的响应性明显降低。肿瘤细胞与微环境之间的代谢相互作用同样是导致治疗失败的关键因素。UM细胞依赖Warburg效应进行有氧糖酵解产生大量乳酸,既能满足自身增殖能量需求,又可直接抑制CD8+T细胞活性从而进一步压制抗肿瘤免疫^[7]。肿瘤细胞通过代谢重编程重塑微环境代谢组分,持续抑制免疫细胞功能,加剧免疫逃逸^[7]。

3.3 代谢重编程与治疗抵抗 UM细胞的代谢重编程主要表现为Warburg效应,即在有氧条件下肿瘤细胞仍倾向于通过糖酵解供能。由此产生的乳酸可降低微环境pH值,抑制T细胞等免疫细胞功能,持续维系局部免疫抑制微环境^[33]。研究发现,UM细胞中脂肪酸合成酶(fatty acid synthase,FASN)表达升高,并与mTOR信号活化有关^[34]。临床前研究提示,单独抑制FASN或mTOR可抑制UM细胞生长,联合抑制的作用更为明显,但FASN在临床治疗抵抗中的作用及其预测价值仍需进一步验证^[34]。

4 新型治疗策略的挑战

4.1 纳米递送系统 纳米递送系统可通过提升病灶药物富集度、延长体内循环半衰期及实现微环境刺激响应释药,优化UM靶向治疗效果,但该类载体的临床转化仍存在多重瓶颈。血-眼屏障及其他眼内解剖屏障是影响药物向眼内病灶递送的重要因素之一。聚焦超声辅助脂质体递送可暂时提高屏障通透性,但对能量、作用时间和靶区范围的控制要求较高,参数不当可能损伤周围正常组织。同时,脂质体在体内循环过程中的稳定性及其生物相容性仍有待提升^[35]。酸响应型纳米载体可依托肿瘤酸性微环境触发药物释放,但UM微环境存在空间异质性与动

表 1 UM 主要治疗策略的疗效和适用人群及证据来源比较

治疗方式	机制/治疗定位	适用人群及疗效概括	主要局限性	证据等级	文献依据及研究方式
手术治疗(局部切除、眼球摘除)	局部清除原发肿瘤,控制眼内病灶	适用于局限性原发UM,尤其肿瘤较大或不适合保眼治疗者;可实现局部控制	不能有效预防远处转移;局部切除可能损伤视功能,眼球摘除影响生活质量	II-III级	[4,19];综述证据及临床经验
放射治疗(质子治疗、巩膜敷贴放疗等)	通过局部放射损伤肿瘤细胞DNA,是重要保眼治疗方式	适用于中小型或部分局限性UM;原发灶局部控制率较高	大体积肿瘤或DNA损伤修复增强时疗效受限;可发生放射性视网膜病变、视神经病变	II-III级	[4,19];综述证据及临床经验
传统化疗(达卡巴嗪、替莫唑胺等)	细胞毒性药物抑制肿瘤细胞增殖	主要用于治疗选择有限的晚期或转移性UM;总体缓解率较低	难以显著改善长期生存,且存在耐药和全身毒性问题	III级	[20];综述性证据为主
MEK 抑制剂	抑制GNAQ/GNA11下游MAPK通路	适用于MAPK通路活化相关晚期UM;单药可延缓部分疾病进展	客观缓解率和生存获益有限,易受PI3K/AKT、YAP/TAZ、FAK等旁路代偿影响	II-III级	[5,21-22];靶向治疗综述、临床前及转化研究
PKC 抑制剂±MET 抑制剂	阻断GNAQ/GNA11-PKC轴及MET相关侵袭转移信号	适用于GNAQ/GNA11突变相关晚期或转移性UM;联合方案显示一定抗肿瘤活性	仍需成熟总体生存数据、长期安全性观察及真实世界验证	II级	[23];随机II/III期研究会议摘要
免疫检查点抑制剂(PD-1/PD-L1、CTLA-4)	解除免疫抑制,增强T细胞抗肿瘤反应	适用于部分体能状态允许的转移性UM;双免疫治疗可使少数患者获益	单药疗效有限;低突变负荷、抗原呈递不足、肝脏免疫耐受及免疫抑制性微环境限制疗效	II-III级	[24,26];系统评价与Meta分析及II期临床研究
Tebentafusp	靶向gp100-HLA-A*02:01复合物并连接CD3,重定向T细胞杀伤肿瘤	适用于HLA-A*02:01阳性转移性UM;已显示总体生存获益	适用范围受HLA状态限制;需关注细胞因子释放综合征、皮疹、发热和低血压	I级	[27-28];关键性临床研究及3a随访资料
肝脏局部治疗及联合治疗(肝灌注、栓塞、消融、靶向/免疫联合等)	降低肝内肿瘤负荷,并协同干预增殖、侵袭转移和免疫逃逸	适用于肝转移负荷较高或肝内进展主导者;联合治疗有助于提高疾病控制	最佳组合、治疗顺序、毒性管理和疗效评价标准仍未统一	II-III级	[23,37];开放标签随机研究及联合治疗临床探索

注:HLA:人类白细胞抗原。证据等级为本文基于既有研究类型和临床应用成熟度所作的综述性归纳,并非正式临床指南推荐等级。I级:随机对照、关键性临床研究或随访证据较充分;II级:II期、单臂、开放标签或较高质量临床研究;III级:回顾性、小样本、真实世界、临床经验或机制研究。

态波动,易造成释药效率不均、疗效不稳定。综上,纳米载体的长期毒性、潜在免疫原性、体内分布和代谢安全性仍需进行系统评价^[36]。

4.2 联合治疗模式 UM 的发生发展涉及多条信号通路、免疫逃逸及肝脏转移微环境,单一治疗往往难以获得持久疗效。因此,联合治疗模式逐渐成为提升UM治疗效果的重要方向。与单药治疗相比,联合治疗可同时干预肿瘤增殖、侵袭转移、免疫逃逸和肝内进展等多个环节,有望提高疾病控制率并延缓耐药。

联合靶向治疗主要针对驱动通路 与代偿通路的协同作用。GNAQ/GNA11 突变可通过 PKC、MAPK、YAP/TAZ 等通路促进肿瘤增殖,而 MET、FAK 等信号与细胞迁移、侵袭和转移微环境重塑相关,单一通路受抑后容易出现旁路代偿。因此,多靶点联合抑制可能增强抗肿瘤作用。

Darovasertib 联合 crizotinib 可同时阻断增殖及侵袭转移相关信号^[23]。MEK 抑制剂联合 FAK 抑制剂等方案也提示,联合靶向治疗应根据驱动信号和耐药旁路之间的关系进行设计,并通过分子标志物筛选潜在获益人群。

免疫治疗与靶向治疗或肝脏局部治疗的联合也具有一定临床前景。靶向药物可通过诱导肿瘤细胞死亡、增加抗原释放及调节免疫微环境,为免疫检查点抑制剂发挥作用提供条件。肝动脉灌注、经皮肝灌注、栓塞、消融或放射等局部治疗则可降低肝内肿瘤负荷,改善局部疾病控制。鉴于UM具有明显的肝转移倾向,系统治疗与肝脏局部治疗结合更符合其临床特征。FOCUS 研究显示,melphalan 肝脏定向递送对不可切除转移性UM具有一定疾病控制效果和可接受的安全性^[37]。不过,联合治疗仍需解决患者筛选、最佳组合、治疗顺序、毒性管理及疗效评价标准等

问题,未来应结合 HLA 状态、GNAQ/GNA11 突变、BAP1 缺失、肝转移负荷和患者整体状况进行个体化选择。

4.3 基于基因组的精准医疗 基因组精准医疗为 UM 个体化诊疗提供了新的方向,但其广泛临床应用仍面临技术限制:(1)肿瘤突变谱的动态监测依赖液体活检技术,而 UM 患者外周血循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA,ctDNA)的可检出性受疾病阶段、肿瘤负荷、转移部位和检测方法影响。在局限性原发肿瘤或低肿瘤负荷患者中,低水平 ctDNA 可能导致假阴性结果。(2)肿瘤内部异质性和克隆进化提示,单一时间点的标本检测难以全面反映肿瘤的遗传学特征^[38]。GNAQ/GNA11 突变是 UM 常见的早期驱动事件,但目前仍缺乏能够直接、持久抑制其致癌效应的成熟药物。NF1 等少见突变患者数量有限,也增加了相应靶向治疗研究和大量临床实施的实施难度^[22]。

5 临床前研究与转化瓶颈

5.1 动物模型局限性 动物模型在再现 UM 转移微环境方面仍存在明显不足。传统 UM 异种移植模型多采用皮下异位移植,虽然便于建立和观察,但难以完整模拟 UM 的眼内原发环境及肝转移微环境^[39]。患者来源异种移植瘤(patient-derived xenograft,PDX)模型通常依赖免疫缺陷小鼠,难以完整再现肿瘤细胞与宿主免疫系统的相互作用,因而限制了其在免疫治疗研究中的应用^[40]。近年来,眼内或肝脏原位移植模型以及鸡胚绒毛尿囊膜患者来源异种移植模型,为 UM 研究提供了更接近相应解剖或血管微环境的实验平台,但其模型标准化、技术操作和成本等问题仍限制进一步应用^[41]。

5.2 生物标志物缺失 虽然 UM 已建立一定的分子风险评估体系,但临床上仍缺乏能够稳定预测具体治疗反应和耐药风险的生物标志物。基因表达谱、BAP1、SF3B1 和 EIF1AX 等分子特征主要用于评估肿瘤生物学特征及转移风险,不能直接等同于疗效预测指标^[42-43]。此外,UM 免疫微环境自身有较强复杂性与异质性,常用的免疫检查点标志物(如 PD-L1),在 UM 中的表达普遍偏低,其与治疗获益之间的关联也并不稳定^[43]。

5.3 转化效率低下 UM 基础研究成果向临床应用的转化效率较低,平均周期长达 10-15 a^[44]。此问题的根源在于 UM 发病率低且异质性明显,致使临床试验难以大规模开展。而且现有的临床前模型(如 PDX 和类器官模型)在预测临床疗效方面的准确性有限,这进一步延长了转化周期^[45]。尽管类器官模型在模拟 UM 肿瘤微环境和药物筛选方面有一定潜力,但其在临床验证和标准化应用方面仍待探索^[46]。

6 未来研究方向

6.1 多组学整合分析 多组学整合有助于从细胞亚群、信号网络和代谢状态等层面解析 UM 异质性。单细胞测序可识别肿瘤细胞、免疫细胞及其他微环境成分的不同亚群,蛋白质组学则可从功能性蛋白表达层面进行验证和补充,两者结合有望筛选与侵袭、耐药及免疫逃逸相关的标志物,为患者分层和靶点选择提供依据^[47]。代谢组学可进一步识别糖酵解、谷氨酰胺代谢等异常通路及乳酸等关键代谢物,从而为开发代谢抑制剂或调节因子提供线

索^[48]。未来需在多中心临床样本中验证这些分子特征,并将多组学结果与治疗反应和生存结局相结合,评估其用于预后判断、疗效监测及治疗决策的可行性。

6.2 人工智能驱动的药物发现 人工智能(artificial intelligence,AI)可整合多组学、病理图像和药物结构等数据,辅助潜在靶点筛选和候选药物发现。ABC 转运蛋白与肿瘤多药耐药有关,AI 和虚拟筛选方法可用于寻找潜在抑制剂,但其能否缓解或逆转 UM 治疗耐药仍需实验和临床研究验证^[49]。AI 在小分子虚拟筛选、纳米递药系统优化领域也具备突出应用潜力。其可通过模拟药物分子与纳米载体的相互作用,筛选出最优药物-载体配对方案,提升药物靶向递送效率与整体治疗效果^[35]。目前,AI 在 UM 药物发现中的应用仍主要处于方法学和临床前研究阶段,其临床价值有待进一步验证。

6.3 新型疗法探索 免疫检查点抑制剂与溶瘤病毒联合是值得关注的方向。以 PD-1 或 CTLA-4 抑制剂为代表的这类免疫检查点抑制剂可恢复机体抗肿瘤免疫。T-VEC 等溶瘤病毒不仅能够直接裂解肿瘤细胞,还能促进抗原释放并放大免疫应答^[50]。这种机制提示两者联合可能产生协同效应,对于免疫抑制微环境较大的患者或许更有应用价值。除此之外,CRISPR/Cas9 基因编辑和功能依赖性筛选可用于发现新的治疗靶点及药物敏感性机制^[51]。已有研究显示,CRISPR/Cas9 介导的 BAP1 敲除模型可模拟 BAP1 缺失黑色素瘤的侵袭性、免疫抑制及治疗抵抗相关特征,为后续联合免疫治疗策略的开发与优化提供实验基础^[52]。总的来说,基因编辑技术和免疫治疗相结合,未来有望成为 UM 综合治疗体系的关键方向。

综上,UM 原发灶局部控制虽已取得较大进展,但远处转移的预防和转移性疾病长期生存的改善仍是主要难题。Tebentafusp、PKC/MET 联合抑制及肝脏局部治疗拓展了治疗选择,但其应用仍受 HLA 状态、患者筛选、耐药及证据成熟度等因素限制,且不同方案的最佳顺序和联合模式尚无定论。综合现有证据,临床决策应结合分子特征、肝转移负荷和患者全身状况进行多学科评估。未来应重点验证疗效预测标志物、优化联合策略,并通过前瞻性研究明确长期获益。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 程佳斌论文选题与修改,初稿撰写;蓝迪威、李萧阳、白雨卓、杨光照文献检索与整理;廖洪斐、李悦选题指导,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] 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.
[2] Barbi M, Carvajal RD, Devoe CE. Updates in the management of uveal melanoma. Cancer J, 2024,30(2):92-101.
[3] Rossi E, Croce M, Reggiani F, et al. Uveal melanoma metastasis. Cancers, 2021,13(22):5684.
[4] Souto EB, Zielinska A, Luis M, et al. Uveal melanoma: physiopathology and new in situ-specific therapies. Cancer Chemother Pharmacol, 2019,84(1):15-32.

[5] Croce M, Ferrini S, Pfeffer U, et al. Targeted therapy of uveal melanoma: recent failures and new perspectives. *Cancers*, 2019,11(6):846.

[6] Carvajal RD, Sacco JJ, Jager MJ, et al. Advances in the clinical management of uveal melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023,20(2):99–115.

[7] Lv XH, Ding M, Liu Y. Landscape of infiltrated immune cell characterization in uveal melanoma to improve immune checkpoint blockade therapy. *Front Immunol*, 2022,13:848455.

[8] Szeligo BM, Ivey AD, Boone BA. Poor response to checkpoint immunotherapy in uveal melanoma highlights the persistent need for innovative regional therapy approaches to manage liver metastases. *Cancers*, 2021,13(14):3426.

[9] Maulvi FA, Shetty KH, Desai DT, et al. Recent advances in ophthalmic preparations: Ocular barriers, dosage forms and routes of administration. *Int J Pharm*, 2021,608:121105.

[10] Ly LV, Odish OF, Wolff–Rouendaal DD, et al. Intravascular presence of tumor cells as prognostic parameter in uveal melanoma: a 35–year survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010,51(2):658–665.

[11] Harbour JW, Correa ZM, Scheffler AC, et al. 15–gene expression profile and *PRAME* as integrated prognostic test for uveal melanoma: first report of collaborative ocular oncology group study No. 2 (COOG2.1). *J Clin Oncol*, 2024,42(28):3319–3329.

[12] Chua V, Aplin AE. Novel therapeutic strategies and targets in advanced uveal melanoma. *Curr Opin Oncol*, 2018,30(2):134–141.

[13] Jin YL, Zhang P, Wang Y, et al. Neddylation blockade diminishes hepatic metastasis by dampening cancer stem–like cells and angiogenesis in uveal melanoma. *Clin Cancer Res*, 2018,24(15):3741–3754.

[14] Asnaghi L, Gezgin G, Tripathy A, et al. EMT–associated factors promote invasive properties of uveal melanoma cells. *Mol Vis*, 2015,21:919–929.

[15] Ambrosini G, Rai AJ, Carvajal RD, et al. Uveal melanoma exosomes induce a prometastatic microenvironment through macrophage migration inhibitory factor. *Mol Cancer Res*, 2022,20(4):661–669.

[16] Ramos R, Vinyals A, Campos–Martin R, et al. New insights into the exosome–induced migration of uveal melanoma cells and the pre–metastatic niche formation in the liver. *Cancers*, 2024,16(17):2977.

[17] Yin QL, Shi XM, Lan SJ, et al. Effect of melanoma stem cells on melanoma metastasis (Review). *Oncol Lett*, 2021,22:566.

[18] Kumar D, Kumar S, Gorain M, et al. Notch1–MAPK signaling axis regulates CD133⁺ cancer stem cell–mediated melanoma growth and angiogenesis. *J Invest Dermatol*, 2016,136(12):2462–2474.

[19] Damato B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye (Lond)*, 2012,26(9):1157–1172.

[20] Rantala ES, Hernberg MM, Piperno–Neumann S, et al. Metastatic uveal melanoma: The final frontier. *Prog Retin Eye Res*, 2022,90:101041.

[21] Păsărică MA, Curcă PF, Dragosloveanu CDM, et al. Pathological and molecular diagnosis of uveal melanoma. *Diagnostics (Basel)*, 2024,14(9):958.

[22] 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.

[23] Orloff MM, Ramelyte E, Butler MO, et al. Darovasertib plus crizotinib vs investigator’s choice as first–line treatment for patients with

HLA–A2 negative metastatic uveal melanoma: Primary results from the OptimUM–02 trial. *J Clin Oncol*, 2026,44(17_suppl):LBA9503.

[24] PhamJP, On L, Ardolino L, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibition in metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta–analysis. *Melanoma Res*, 2023,33(4):316–325.

[25] Mariani P, Torossian N, van Laere S, et al. Immunohistochemical characterisation of the immune landscape in primary uveal melanoma and liver metastases. *Br J Cancer*, 2023,129(5):772–781.

[26] Pelster MS, Gruschkus 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.

[27] 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.

[28] 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.

[29] Kulbay M, Marcotte E, Remtulla R, et al. Uveal melanoma: comprehensive review of its pathophysiology, diagnosis, treatment, and future perspectives. *Biomedicines*, 2024,12(8):1758.

[30] Ambrosini G, Khanin R, Carvajal RD, et al. Overexpression of DDX43 mediates MEK inhibitor resistance through RAS Upregulation in uveal melanoma cells. *Mol Cancer Ther*, 2014,13(8):2073–2080.

[31] de Vos L, Carrillo Cano TM, Zarbl R, et al. CTLA4, PD–1, PD–L1, PD–L2, TIM–3, TIGIT, and LAG3 DNA methylation is associated with BAP1–aberrancy, transcriptional activity, and overall survival in uveal melanoma. *J Immunother*, 2022,45(7):324–334.

[32] Wang YC, Yang X, Wei WB, et al. Role of microRNA–21 in uveal melanoma cell invasion and metastasis by regulating p53 and its downstream protein. *Int J Ophthalmol*, 2018,11(8):1258–1268.

[33] Elia I, Rowe JH, Johnson S, et al. Tumor cells dictate anti–tumor immune responses by altering pyruvate utilization and succinate signaling in CD8⁺ T cells. *Cell Metab*, 2022,34(8):1137–1150.e6.

[34] Han AN, Mukha D, Chua V, et al. Co–targeting FASN and mTOR suppresses uveal melanoma growth. *Cancers*, 2023,15(13):3451.

[35] Moni SS, Moshi JM, Matou–Nasri S, et al. Advances in materials science for precision melanoma therapy: nanotechnology–enhanced drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 2025,17(3):296.

[36] 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.

[37] Fazal T, Mustaan A, Fazal S, et al. An open–label, randomized study of melphalan/hepatic delivery system versus best alternative care in patients with unresectable metastatic uveal melanoma. *Ann Surg Oncol*, 2025,32(10):7289–7290.

[38] de Bruyn DP, van Poppelen NM, Brands T, et al. Evaluation of circulating tumor DNA as a liquid biomarker in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024,65(2):11.

[39] Kageyama K, Ozaki S, Sato T. Generation of a liver orthotopic human uveal melanoma xenograft platform in immunodeficient mice. *J Vis Exp*, 2019,153:59941.

[40] Terai M, Kageyama K, Sugase T, et al. Orthotopic human metastatic uveal melanoma xenograft mouse models: applications for understanding the pathophysiology and therapeutic management of metastatic uveal melanoma. *Curr Protoc*, 2021,1(4):e110.

[41] Tsimpaki T, Bechrakis NE, Seitz B, et al. Chick chorioallantoic membrane as a patient–derived xenograft model for uveal melanoma;

imaging modalities for growth and vascular evaluation. *Cancers*, 2023, 15(5):1436.

[42] Kennedy S, Owens S, Ivers L, et al. Prognostic value of BAP1 protein expression in uveal melanoma. *Am J Surg Pathol*, 2024,48(3):329–336.

[43] Lamas NJ, Martel A, Nahon – Estève S, et al. Prognostic biomarkers in uveal melanoma: the status quo, recent advances and future directions. *Cancers*, 2021,14(1):96.

[44] Spagnolo F, Picasso V, Spano L, et al. Update on metastatic uveal melanoma: progress and challenges. *BioDrugs*, 2016,30(3):161–172.

[45] Dalvin LA, Erickson SR, Pfannkoch CM, et al. 250 a living library for uveal melanoma. *J Clin Trans Sci*, 2023,7(s1):77.

[46] Dalvin LA, Andrews – Pfannkoch CM, Miley DR, et al. Novel uveal melanoma patient – derived organoid models recapitulate human disease to support translational research. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024,65(13):60.

[47] Gentien D, Saberi – Ansari E, Servant N, et al. Multi – omics comparison of malignant and normal uveal melanocytes reveals molecular features of uveal melanoma. *Cell Rep*, 2023,42(9):113132.

[48] Ivanisevic T, Sewduth RN. Multi–omics integration for the design of novel therapies and the identification of novel biomarkers. *Proteomes*, 2023,11(4):34.

[49] Huang DC, Yang MX, Wen X, et al. AI–Driven drug discovery: Acceleratingthe development of novel therapeutics in biopharmaceuticals. *IMSRJ*, 2024,4(8):882–899.

[50] Kulbay M, Tuli N, Mazza M, et al. Oncolytic viruses and immunotherapy for the treatment of uveal melanoma and retinoblastoma; the current landscape and novel advances. *Biomedicines*, 2025,13(1):108.

[51] Rago F, Elliott G, Li AL, et al. The discovery of SWI/SNF chromatin remodeling activity as a novel and targetable dependency in uveal melanoma. *Mol Cancer Ther*, 2020,19(10):2186–2195.

[52] Wang MM, Li YH, Ho CEH, et al. Novel CRISPR–Cas9 BAP1 knockout pre – clinical tumor model recapitulates human melanoma tumorigenesis and immune evolution. *Commun Biol*, 2026,9:1094.