

转移性葡萄膜黑色素瘤诊疗及预后研究进展

余进海¹ 综述 王耀华² 廖洪斐¹ 审校

¹南昌大学附属眼科医院,南昌 330006; ²温州医科大学附属眼视光医院,温州 325027

通信作者:廖洪斐,Email:lhzf@126.com

【摘要】 转移性葡萄膜黑色素瘤(MUM)是一种罕见但具有高度侵袭性和不良预后的眼部恶性肿瘤。目前,对于MUM的治疗尚缺乏标准化的方法,使其预后较差。然而,近年来免疫检查点抑制剂、新型免疫药物替本福司、综合靶向疗法、联合序贯疗法等治疗手段的出现为MUM患者带来了新的希望。本综述旨在总结MUM诊疗及预后研究的最新进展。

【关键词】 转移性葡萄膜黑色素瘤;免疫检查点抑制剂;临床试验

基金项目: 国家自然科学基金(82060181);江西省教育厅自然科学基金(GJJ210201);江西省研究生创新专项资金资助(YC2023-B101);南昌大学眼视光学院人才培育基金(2023X02)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230808-00062

Research progress in the diagnosis, treatment, and prognosis of metastatic uveal melanoma

Yu Jinhai¹, Wang Yaohua², Liao Hongfei¹

¹The Affiliated Eye Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; ²The Affiliated Ophthalmic Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China

Corresponding author: Liao Hongfei, Email: lhzf@126.com

【Abstract】 Metastatic uveal melanoma (MUM) is a rare but highly invasive ocular malignant tumor with poor prognosis. At present, there is a lack of standardized methods for the treatment of MUM, resulting in poor prognosis. However, in recent years, the emergence of immune checkpoint inhibitors, new immune drug Tebentfos, comprehensive targeted therapy, combined sequential therapy and other treatment methods has brought new hope to MUM patients. This review aims to summarize the latest progress in the diagnosis, treatment, and prognosis of MUM.

【Key words】 Metastatic uveal melanoma; Immune checkpoint inhibitors; Clinical trials

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82060181); Natural Science Foundation of Jiangxi Provincial Department of Education (GJJ210201); Graduate Innovation Special Fund of Jiangxi Province (YC2023-B101); Talent Cultivation Fund of the School of Ophthalmology and Optometry, Nanchang University (2023X02)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230808-00062

葡萄膜是人体眼球器官中的一层色素膜组织,包含脉络膜、睫状体以及虹膜,葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)是成人眼部常见的恶性肿瘤,以脉络膜黑色素瘤发病率最高。UM主要由GNAQ和GNA11基因激活突变以及肿瘤抑制基因BAP1功能丧失突变所致^[1]。大多数UM肿瘤由上皮样细胞、梭形细胞或混合形态的细胞组成。约一半的UM患者会发生远处转移,常见于肝转移、肺转移以及骨髓转移等。转移性葡萄膜黑色素瘤(metastatic uveal melanoma, MUM)患者1年内死亡率高达80%,目前仍然没有较好的治疗方法能有效提高患者的总体生存率^[2]。单一免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)在皮肤黑色素瘤中具有较好的肿瘤抑制作用,然而在MUM中却疗效不佳^[3]。研究发现MUM中GNA11基因突变的频率高于GNAQ基因且BAP1表达缺失的发生率高达

81%^[4]。GNA11变异的UM患者可能具有更高的转移风险和较差的预后。此外,乳酸脱氢酶水平升高也是MUM患者较差生存率的重要预测因素^[5]。由于MUM患者的生存率较低,对MUM的早期诊断、治疗以及预后的调控对提高患者的生存质量显得尤为重要。本文将对MUM的诊疗及预后研究进展作一综述,以期对临床的诊治提供参考。

1 MUM的早期诊断

c-Met是一种酪氨酸激酶受体,也是肝细胞生长因子的受体。由于c-Met在癌症中发挥重要作用,也被视为潜在的治疗靶点。原发性UM中癌蛋白c-Met的高表达与转移进展有关。研究发现UM细胞系的培养基和UM细胞移植小鼠的血清样品中均含有较高水平的可溶性c-Met。无转移性UM患者与

MUM 患者血清中可溶性 c-Met 水平的受试者操作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析得出曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.82, 优于用乳酸脱氢酶标志物获得的 AUC。此外, MUM 患者血清中可溶性 c-Met 水平显著高于无转移性 UM 患者和健康受试者^[6]。这些结果提示可溶性 c-Met 能够作为监测 UM 转移的生物标志物。Surriga 等^[7]发现 c-Met 抑制剂能够显著降低 MUM 小鼠模型的转移进程。以上研究表明 c-Met 可能是诊断和防控 MUM 的潜在作用靶点。另一方面, 国内有研究者发现 MUM 和原发 UM 患者血浆外泌体 miR-214-3p 水平较健康受试者均显著下降^[8]。这表明循环血液中 miR-214-3p 水平具有诊断 UM 的潜力, 但对 UM 分型的评估能力尚需进一步探索。值得注意的是, 研究人员通过酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定了 27 例 MUM 患者和 76 例至少 10 年无转移的 UM 患者以及 30 名年龄与性别匹配的正常受试者血清中 DJ-1 蛋白的水平, 结果显示 MUM 患者血清中 DJ-1 水平均显著高于无转移 UM 患者和正常受试者。DJ-1 的 ROC 曲线显示 AUC 为 0.863, 以 3.350 ng/ml 为临界值时, 灵敏度为 74.1%, 特异度为 94.3%^[9]。这些结果表明, DJ-1 可能是监测 MUM 的一种有前景的血清标志物。此外, Salvatorelli 等^[10]发现 SPANX-C 基因在 23 例 MUM 患者中有 19 例显著高表达, 在 32 例无转移 UM 患者中有 11 例显著高表达。这项研究提示 SPANX-C 的表达可能在 UM 的肿瘤进展中发挥作用。有研究者应用生物信息分析技术发现 *ROBO1*、*FMN1*、*FYN* 和 *FXR1* 基因是影响 UM 转移和无转移存活的因素, 其中 *ROBO1* 和 *FMN1* 基因是 UM 转移的诊断生物标志物, *ROBO1* 的低表达和 *FMN1* 的高表达与 MUM 的较短生存期相关^[11]。以上研究提示 UM 在发生转移过程中涉及相关基因或蛋白的调控参与, 对调控的基因或蛋白深入研究有助于开发出早期诊断或防控 MUM 的新方法。

2 MUM 的治疗

2.1 临床前治疗

临床前治疗是指将新药物或治疗方法应用于人类之前, 在实验室和动物模型中进行治疗研究阶段。在该阶段通常进行多项实验室和动物实验来评估候选药物或治疗方法的安全性、有效性和可能的不良反应。研究人员在联合用药、基因调控以及综合靶向治疗等方面对 MUM 的临床前研究进行探索。

肝细胞生长因子主要在肝脏中富集并且 UM 大多数肝转移表达活化形式的 c-Met 蛋白。CDK4/6 抑制剂可在体外和体内试验中抑制 UM 细胞系的生长。然而, 肝细胞生长因子会降低 CDK4/6 抑制剂对 MUM 细胞系的作用。研究人员将 CDK4/6 抑制剂和 c-Met 抑制剂联合作用于人肝细胞生长因子敲除异种移植 MUM 小鼠模型, 发现可显著抑制肿瘤的生长^[12]。该项研究表明 c-Met 抑制剂在 MUM 治疗的联合用药方案中可改善肿瘤细胞的耐药性。另一方面, Frenkel 等^[13]通过 ELISA 检测了 55 例 10 年内无转移的 UM 患者、22 例 MUM 患者和 41 名健康受试者血清中胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 的表达水平, 发现 10 年内无转移的 UM 患者中 IGF-1 水

平显著低于健康受试者, 在 MUM 患者中则更低。Yoshida 等^[14]通过免疫组织化学检测发现 24 例 UM 肝转移患者的肝转移瘤标本中 IGF-1 受体 (IGF-1 receptor, IGF-1R) 染色均呈阳性。此外, Lapadula 等^[15]发现 IGF-1R 抑制剂林西替尼能够抵抗 Gαq/11 靶点的耐药机制, 促使免疫缺陷小鼠 MUM 肿瘤生长得到有效抑制。这些研究结果表明 IGF-1R 在 MUM 发病过程中扮演了重要角色, 其或许可以在联合用药方案中发挥增强药物敏感性的作用。

EZH2 是组蛋白甲基转移酶的一员, 参与染色质的修饰和基因表达的调控, 与许多癌症的发生和进展密切相关。在某些类型的癌症中, EZH2 可能被过度表达, 导致某些基因过度沉默从而促进肿瘤的生长和转移。因此, EZH2 已成为癌症治疗研究的潜在治疗靶点。研究人员发现 EZH2 在 UM 中过表达促进了 UM 的生长, 应用 EZH2 抑制剂 GSK126 靶向 EZH2 可降低肿瘤干细胞的运动能力, 并消除 UM 的肝转移^[16]。这些结果证实 EZH2 是治疗 MUM 的药物靶点, 并可能为理解复杂的转移过程提供线索。Voropaev 等^[17]发现通过病毒转染方法敲低 UM 细胞中缺氧诱导因子-1 可显著降低肿瘤的进展速度。Kaluz 等^[18]应用缺氧诱导因子-1 信号通路抑制剂 KCN1 处理 UM 小鼠模型后, 发现 KCN1 能有效抑制原发性和转移性疾病并延长动物生存期且没有明显的不良反应。这项研究为 MUM 治疗中开发低氧基因调控策略提供了依据。曲贝替是一种通过多种途径抑制肿瘤细胞生长和增殖的化疗药物。曲贝替能够与 DNA 双链形成特定的复合物, 并阻碍转录因子的结合从而干扰肿瘤细胞的 DNA 复制和转录过程。Glinkina 等^[19]通过患者来源的异种移植瘤 (patient-derived xenograft, PDX)-UM 小鼠模型测试了多靶点药物曲贝替与 CK2/CLK 双重抑制剂西米沙替布或 c-Met/TAM 受体抑制剂福替尼和卡博替尼的组合对 PDX-UM 小鼠模型肿瘤的影响。研究显示在 PDX-UM 小鼠模型中, 曲贝替单独或与卡博替尼联合均可抑制肿瘤生长。这些研究提示针对 MUM 肿瘤细胞的基因调控有助于控制肿瘤疾病进展。

在肿瘤治疗中, 电化学疗法 (electrochemotherapy, ECT) 可以用来消灭癌细胞。原理是借助 ECT 中电脉冲使药物更容易渗透到癌细胞内, 增加药物的疗效从而达到更好的治疗效果。Fiorentzis 等^[20]通过体外实验发现博来霉素和顺铂联合电穿孔处理 4 种 UM 细胞系 (Mel 270、92-1、OMM-1、OMM-2.5) 比单独应用药物或电穿孔更能显著降低 UM 细胞系活性。ECT 或许能为 MUM 治疗开辟新的前景。黑素皮质素 1 受体 (melanocortin 1 receptor, MC1R) 是黑色素合成过程中的一个关键调节因子, 其对皮肤、头发和眼睛的色素产生起重要作用, 在 94% 的 UM 转移中表达。Tafreshi 等^[21]开发了对 MC1R 具有高亲和力和选择性的 MC1R 特异性配体 (MC1RL) 并以高放射化学产率和纯度合成了具有 MC1R 靶向性的 α 放射性核素示踪剂 (225)Ac-DOTA-MC1RL。该示踪剂药物可以在特定的细胞上释放高能量的 α 粒子, 从而选择性地杀灭黑色素瘤细胞且不伤害周围正常组织。研究人员经体内和体外实验验证了 (225)Ac-DOTA-MC1RL 特异性细胞毒性、生物稳定性和生物结合亲

和力,还发现单次给药(225) Ac-DOTA-MC1RL 后,UM 小鼠的生存期显著延长,转移负担降低。这些结果表明(225) Ac-DOTA-MC1RL 作为 MUM 的新疗法在临床上具有巨大的应用潜力,需要进一步的临床试验验证其疗效和安全性。

2.2 临床治疗

临床治疗的范围非常广泛,包括药物治疗、手术治疗、放射治疗、预防治疗以及心理治疗等。以药物治疗最为常见,其应用于临床时往往需要临床试验。临床试验是将潜在新药物或治疗方法应用于人类患者的研究过程,旨在评估药物的安全性、疗效和最佳用药方案。临床试验通常按照不同的阶段进行,其中包括 3 个主要阶段:Ⅰ期临床试验、Ⅱ期临床试验和Ⅲ期临床试验。Ⅰ期主要目标是评估新药物在人体内的安全性和耐受性。Ⅱ期主要目标是评估新药物在特定疾病或疾病群体中的治疗效果。Ⅲ期则是在更大规模的人群中确认新药物的疗效,并与标准治疗或安慰剂进行比较。针对 MUM,研究人员开展了相关临床试验和联合治疗研究。

2.2.1 Ⅰ期临床试验

树突状细胞(dendritic cells, DC)是机体中重要的抗原呈递细胞,在免疫系统中扮演着关键的角色,是免疫应答的启动者和调节者。在癌症治疗中,DC 疫苗成为一种潜在的治疗策略,其通过利用患者自身的 DC 来激活抗肿瘤免疫应答,以增强免疫系统对肿瘤的攻击能力。研究显示基于 DC 的免疫疗法能够增强宿主对 UM 的抗肿瘤免疫力^[22]。Koch 等^[23]正开展一项由编码 IKK β 活性突变体 RNA 转染的 DC 疫苗应用于 MUM 患者接种的Ⅰ期临床试验(NCT04335890),该试验的主要结局指标是个性化 DC 疫苗安全性、耐受性和毒性。目前研究结果还暂未公布。另一方面,蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)是一类重要的细胞信号传导蛋白。PKC 是一组由钙依赖磷酸化酶组成的家族蛋白,在细胞内参与调控多种生物学过程,包括细胞增殖、分化、凋亡、迁移和黏附等。Piperno-Neumann 等^[24]在一项Ⅰ期单臂研究中发现 PKC 抑制剂 AEB071 在 153 例 MUM 患者中显示出可控的安全性和适度的临床活性。最近该团队又报道了 PKC 另一种抑制剂 LXS196 在治疗 MUM 中的Ⅰ期试验^[25]。结果显示 LXS196 在耐受剂量范围内 11.1% 的患者可达到部分缓解,66.7% 的患者可达到病情稳定状态。这些研究表明 PKC 抑制剂可与其他化合物在 MUM 中实施联合治疗方案。

2.2.2 Ⅱ期临床试验

Mattei 等^[26]应用 IGF-1R 抑制剂 IMC-A12 对 18 例 MUM 患者开展了一项多中心Ⅱ期研究。结果有 10 例(55%)患者病情稳定,未观察到部分缓解或完全缓解的病例,未发生与治疗相关的不良事件。这项研究表明 IGF-1R 作为单一药物在 MUM 中显示出的临床活性有限,但由于其毒性低,可以与其他药物联合应用于 MUM 治疗。

ICI 被广泛用于癌症免疫治疗中。免疫检查点是一种自然免疫调节机制,它可以帮助维持免疫系统的平衡,防止过度激活和自身免疫反应。然而,某些癌细胞利用这些检查点来逃避免疫系统的攻击,从而使癌症能够继续生长和扩散。ICI 的作用是通过阻断免疫检查点上的抑制信号,激活患者的免疫系统,增强对肿瘤细胞的攻击能力。2 个常见的免疫检查点是程

序性死亡-1(programmed cell death 1, PD-1)和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4)。通过抑制 PD-1 或 CTLA-4, ICI 能够解除免疫抑制,使免疫系统重新识别和攻击肿瘤细胞。Pelster 等^[27]联合 PD-1 抑制剂尼沃单抗和 CTLA-4 抑制剂易普利单抗对 35 例 MUM 患者进行了一项Ⅱ期临床试验,结果有 1 例完全缓解,5 例部分缓解。这项研究结果表明 ICI 疗法在 MUM 中可以发挥疗效但较为有限。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)的主要功能是去除组蛋白上的乙酰化修饰,从而调节染色质的结构和基因表达。在癌症治疗中一些 HDAC 抑制剂被用作抗癌药物来抑制 HDAC 活性导致乙酰化修饰的增加,从而促进染色质松弛和基因表达,并最终实现抑制肿瘤细胞的生长和增殖。研究人员对 PD-1 抑制剂和 HDAC 抑制剂联合用于治疗 MUM 开展了一项多中心Ⅱ期临床试验^[28]。最终纳入的 29 例 MUM 患者的客观有效率为 14%^[29]。这项研究的结果也没有显现出 ICI 和表观遗传调控联合作用对 MUM 治疗有令人满意的疗效。另一方面,Chandran 等^[30]对 21 例 MUM 患者进行了自体肿瘤浸润淋巴细胞移植治疗的Ⅱ期单臂研究(NCT01814046),结果显示有 7 例患者出现肿瘤消退,部分缓解的患者中有 3 例对先前的 ICI 治疗反应迟钝,提示自体肿瘤浸润淋巴细胞移植法可能对 MUM 有效。

2.2.3 Ⅲ期临床试验

Carvajal 等^[31]开展了一项关于 MEK1/2 抑制剂赛洛美替尼联合达卡巴嗪治疗 MUM 的Ⅲ期多中心随机试验。最终结果显示试验组赛洛美替尼联合达卡巴嗪与对照组安慰剂联合达卡巴嗪的 2 个组患者中无进展生存期(progression-free survival, PFS)没有差异。另一方面,糖蛋白 100 是治疗黑色素瘤的靶点且其在 UM 中显著高表达。替本福司是一种融合蛋白药物,可通过与 T 细胞表面的受体结合,将 T 细胞定向攻击携带糖蛋白 100 抗原的黑色瘤细胞,从而增强对肿瘤的免疫反应。Carvajal 等^[32-33]先前的Ⅰ期和Ⅱ期多中心临床试验表明,替本福司在既往接受过 MUM 治疗的患者中具有较好的临床活性和可接受的安全性。Nathan 等^[34]在《新英格兰医学杂志》报道了应用替本福司治疗人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)亚型 HLA-A*02:01 阳性 MUM 患者的Ⅲ期临床试验(NCT03070392)。试验组为替本福司(252 名患者),对照组(126 名患者)为 PD-1 抑制剂帕博利珠、CTLA-4 抑制剂易普利单抗或达卡巴嗪。结果显示替本福司组总体生存率为 73%,对照组为 59%,替本福司组 PFS 也显著高于对照组且没有与治疗相关的死亡报告。这项研究表明替本福司对于 HLA-A*02:01 阳性 MUM 患者而言,能够显著提高患者的生存期。此外,一项荟萃分析也显示替本福司较联合 ICI 或其他全身治疗方案相比,具有更好的临床疗效^[35]。鉴于替本福司出色的治疗效果,目前已被美国食品和药物管理局批准为 HLA-A*02:01 阳性 MUM 患者的一线治疗方案^[36]。

2.2.4 联合治疗

MUM 的主要转移部位为肝脏,占比约为 90%^[37],为了提高 MUM 患者的生存期,研究人员探讨了 ICI 联合肝脏定向治疗对 MUM 肝转移患者的疗效^[38-39]。肝脏定向治疗主要包括:肝脏手术、放射性栓塞治疗、选择性内放射治

疗、经动脉化疗栓塞、射频消融以及经皮乙醇注射等。研究人员对 26 例 MUM 肝转移患者采用了 PD-1 抑制剂尼沃单抗和 CTLA-4 抑制剂易普利单抗联合肝动脉输注放射性钇-90 树脂微球的治疗方案,发现有 4 例患者达到部分缓解,1 例患者达到完全缓解^[40]。随后, Aedo-Lopez 等^[41]探讨了尼沃单抗和易普利单抗联合钇-90 微球治疗组与钇-90 微球治疗组对 MUM 肝转移患者的疗效,发现易普利单抗和尼沃单抗联合放射性钇-90 的序贯治疗是一种耐受性良好的治疗方法,可以延长患者的生存期。此外, Rossi 等^[42]通过对 22 例 MUM 肝转移患者应用 PD-1 抑制剂帕博利珠联合肝脏放射治疗发现在抗 PD-1 的基础上加入肝脏放射治疗可以提高免疫治疗的敏感性。值得一提的是, Grynberg 等^[43]对仅接受 ICI 治疗和接受 ICI 联合肝脏放射治疗的 MUM 肝转移患者进行了对比,发现联合治疗组的总有效率、PFS 和中位总生存期均较 ICI 治疗组显著改善。Modi 等^[44]发现对 MUM 肝转移患者应用美法仑经皮肝灌注治疗与其他可用的治疗方法相比,可提高患者的 PFS,治疗的不良反应会随治疗经验增加而降低。以上研究提示对于 MUM 肝转移患者,应用 ICI 联合肝脏定向治疗可提高患者的生存期,但需要注意药物剂量的把控以减少严重不良事件发生。

3 MUM 的预后

MUM 是一种预后不良的恶性肿瘤,考虑到缺乏其他有效的全身治疗方法,尽管临床活性较低,免疫疗法仍被普遍采用^[45]。Heppt 等^[46]对接受 PD-1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂治疗的 96 例 MUM 患者资料进行了回顾性分析,发现 C 反应蛋白和乳酸脱氢酶升高且嗜酸性粒细胞计数 < 1.5% 的患者疾病进展和死亡的风险最高。此外, Waninger 等^[47]发现血液中中性粒细胞与淋巴细胞比率升高会导致 MUM 患者 PFS 下降。以上研究提示血液标志物可预测 ICI 治疗 MUM 的疾病进展风险。另一方面,有报道发现在 MUM 患者肿瘤样本的转录组分析中,神经纤毛蛋白-1 介导了肿瘤细胞的上皮-间质转化且与患者低存活率相关^[48]。此外, Saint-Ghislain 等^[49]发现在 MUM 患者肿瘤组织中, *MBD4* 基因突变型患者对 ICI 治疗的反应、PFS 和总生存益处具有高度预测性。有趣的是,研究人员对 18 例 MUM 患者和 62 例 UM 患者肿瘤样本进行基因组数据分析发现, MUM 组中 *BAP1* 和 *FOXO3* 基因表达显著下调, *ITPR2* 表达显著上调且与不良预后显著相关^[50]。这表明 *BAP1*、*FOXO3* 基因下调和 *ITPR2* 基因上调可以作为 MUM 预后的潜在标志物。另外,研究人员通过分析多个医疗中心 MUM 患者接受 ICI 治疗的结局数据发现,与仅肝转移的患者相比,同时有肝转移和肝外转移的患者表现出更佳的生存率和对双重 ICI 的更高反应^[51-52]。以上这些研究从 MUM 患者血液或肿瘤样本以及转移特征角度探讨了预后相关的危险因素,为 MUM 转移机制和治疗提供了新思路。即通过对患者肿瘤基因组和遗传学特征的深入研究,可以预测患者对特定治疗方案的响应,从而为每位患者量身定制最合适的治疗方案^[53]。

4 展望

在 MUM 诊疗及预后研究中,未来的发展趋势包括:深入研

究治疗抵抗机制,开发更有效的治疗策略;探索新的免疫治疗方法以提高治疗效果和免疫应答;采用联合治疗策略以减少耐药性,改善预后;寻找更准确的预后标志物,为治疗决策提供依据;鼓励开展更多临床试验,评估新治疗方法对预后的影响;实施个体化治疗策略,根据患者特征量身定制治疗方案;关注患者生活质量和心理健康,提供全面支持性护理,并探索大数据和人工智能技术在诊疗和预后预测中的应用。这些研究方向对提高 MUM 诊疗水平和改善患者的预后及生活质量具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Isaacson AL, Sompallae RR, Guseva NV, et al. Genomic profiling of metastatic uveal melanoma shows frequent coexisting BAP1 or SF3B1 and GNAQ/GNA11 mutations and correlation with prognosis [J]. *Am J Clin Pathol*, 2022, 158 (2) : 177-186. DOI: 10.1093/ajcp/aqac019.
- [2] Demkowicz P, Pointdujour-Lim R, Miguez S, et al. Determinants of overall survival in patients with metastatic uveal melanoma [J]. *Cancer*, 2023, 129 (20) : 3275-3286. DOI: 10.1002/encr.34927.
- [3] Vanaken L, Woei-A-Jin F, Van Ginderdeuren R, et al. Role of immune checkpoint inhibitors in metastatic uveal melanoma: a single-center retrospective cohort study [J]. *Acta Oncol*, 2023, 62 (5) : 480-487. DOI: 10.1080/0284186X.2023.2211206.
- [4] Griewank KG, van de Nes J, Schilling B, et al. Genetic and clinicopathologic analysis of metastatic uveal melanoma [J]. *Mod Pathol*, 2014, 27 (2) : 175-183. DOI: 10.1038/modpathol.2013.138.
- [5] Jochems A, van der Kooij MK, Fiocco M, et al. Metastatic uveal melanoma: treatment strategies and survival-results from the Dutch melanoma treatment registry [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (7) : 1007. DOI: 10.3390/cancers11071007.
- [6] Barisione G, Fabbi M, Gino A, et al. Potential role of soluble c-Met as a new candidate biomarker of metastatic uveal melanoma [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133 (9) : 1013-1021. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.1766.
- [7] Surriga O, Rajasekhar VK, Ambrosini G, et al. Crizotinib, a c-Met inhibitor, prevents metastasis in a metastatic uveal melanoma model [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12 (12) : 2817-2826. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0499.
- [8] 周文达, 邵蕾, 董力, 等. 血浆外泌体 miR-214-3p 作为葡萄膜黑色素瘤诊断及预后评估生物标志物的研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40 (8) : 734-741. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220321-00110. Zhou WD, Shao L, Dong L, et al. Evaluation of plasma exosomal miR-214-3p as a potential biomarker for diagnosis and prognosis of uveal melanoma [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40 (8) : 734-741. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220321-00110.
- [9] Chen LL, Tian JJ, Su L, et al. DJ-1: a promising marker in metastatic uveal melanoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141 (2) : 315-321. DOI: 10.1007/s00432-014-1804-2.
- [10] Salvatorelli L, Puzzo L, Russo A, et al. Immunoeexpression of SPANX-C in metastatic uveal melanoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215 (7) : 152431. DOI: 10.1016/j.prp.2019.04.023.
- [11] Wang T, Wang Z, Yang J, et al. Screening and identification of key biomarkers in metastatic uveal melanoma: evidence from a bioinformatic analysis [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (23) : 7224. DOI: 10.3390/jcm11237224.
- [12] Ohara M, Saito K, Kageyama K, et al. Dual targeting of CDK4/6 and cMET in metastatic uveal melanoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (5) : 1104. DOI: 10.3390/cancers13051104.
- [13] Frenkel S, Zloto O, Pe'er J, et al. Insulin-like growth factor-1 as a



- predictive biomarker for metastatic uveal melanoma in humans [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (1) : 490 - 493. DOI: 10. 1167/ iovs. 12-10228.
- [14] Yoshida M, Selvan S, McCue PA, et al. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in metastatic uveal melanoma and implications for potential autocrine and paracrine tumor cell growth [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014, 27 (2) : 297 - 308. DOI: 10. 1111/pcmr. 12206.
- [15] Lapadula D, Lam B, Terai M, et al. IGF1R inhibition enhances the therapeutic effects of Gq/11 inhibition in metastatic uveal melanoma progression [J]. *Mol Cancer Ther*, 2023, 22 (1) : 63 - 74. DOI: 10. 1158/1535-7163. MCT-22-0147.
- [16] Jin B, Zhang P, Zou H, et al. Verification of EZH2 as a druggable target in metastatic uveal melanoma [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1) : 52. DOI: 10. 1186/s12943-020-01173-x.
- [17] Voropaev H, Gimmelshein Vatkin M, Shneur D, et al. Infectious knockdown of CREB and HIF-1 for the treatment of metastatic uveal melanoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (8) : 4056. DOI: 10. 3390/ cancers11081056.
- [18] Kaluz S, Zhang Q, Kuranaga Y, et al. Targeting HIF-activated collagen prolyl 4-hydroxylase expression disrupts collagen deposition and blocks primary and metastatic uveal melanoma growth [J]. *Oncogene*, 2021, 40 (33) : 5182 - 5191. DOI: 10. 1038/s41388-021-01919-x.
- [19] Glinkina K, Nemati F, Teunisse A, et al. Preclinical evaluation of trabectedin in combination with targeted inhibitors for treatment of metastatic uveal melanoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63 (13) : 14. DOI: 10. 1167/iov. 63. 13. 14.
- [20] Fiorentzis M, Kalirai H, Katopodis P, et al. Electrochemotherapy with bleomycin and cisplatin enhances cytotoxicity in primary and metastatic uveal melanoma cell lines *in vitro* [J]. *Neoplasma*, 2018, 65 (2) : 210 - 215. DOI: 10. 4149/neo_2018_170329N227.
- [21] Tafreshi NK, Tichacek CJ, Pandya DN, et al. Melanocortin 1 receptor-targeted α -particle therapy for metastatic uveal melanoma [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60 (8) : 1124 - 1133. DOI: 10. 2967/jnumed. 118. 217240.
- [22] Bol KF, Mensink HW, Aarntzen EH, et al. Long overall survival after dendritic cell vaccination in metastatic uveal melanoma patients [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 158 (5) : 939 - 947. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2014. 07. 014.
- [23] Koch E, 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 [J]. *Front Immunol*, 2022, 13 : 785231. DOI: 10. 3389/fimmu. 2022. 785231.
- [24] Piperno-Neumann S, Larkin J, Carvajal RD, et al. Genomic profiling of metastatic uveal melanoma and clinical results of a phase I study of the protein kinase C inhibitor AEB071 [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19 (4) : 1031 - 1039. DOI: 10. 1158/1535-7163. MCT-19-0098.
- [25] 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 [J]. *Br J Cancer*, 2023, 128 (6) : 1040 - 1051. DOI: 10. 1038/s41416-022-02133-6.
- [26] Mattei J, Ballhausen A, Bassett R, et al. A phase II study of the insulin-like growth factor type I receptor inhibitor IMC-A12 in patients with metastatic uveal melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2020, 30 (6) : 574 - 579. DOI: 10. 1097/CMR. 0000000000000694.
- [27] Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, et al. Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma; results from a single-arm phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (6) : 599 - 607. DOI: 10. 1200/JCO. 20. 00605.
- [28] Jespersen H, Olofsson Bagge R, Ullenhag G, et al. Concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma (PEMDAC study) : protocol for a multicenter phase II open label study [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19 (1) : 415. DOI: 10. 1186/ s12885-019-5623-3.
- [29] Ny L, Jespersen H, Karlsson J, et al. The PEMDAC phase 2 study of pembrolizumab and entinostat in patients with metastatic uveal melanoma [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1) : 5155. DOI: 10. 1038/ s41467-021-25332-w.
- [30] Chandran SS, Somerville R, Yang JC, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes; a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (6) : 792 - 802. DOI: 10. 1016/S1470-2045 (17) 30251-6.
- [31] 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]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (12) : 1232 - 1239. DOI: 10. 1200/JCO. 2017. 74. 1090.
- [32] Carvajal RD, Nathan P, Sacco JJ, et al. Phase I study of safety, tolerability, and efficacy of tebentafusp using a step-up dosing regimen and expansion in patients with metastatic uveal melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (17) : 1939 - 1948. DOI: 10. 1200/JCO. 21. 01805.
- [33] Carvajal RD, Butler MO, Shoushtari AN, et al. Clinical and molecular response to tebentafusp in previously treated patients with metastatic uveal melanoma: a phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28 (11) : 2364 - 2373. DOI: 10. 1038/s41591-022-02015-7.
- [34] Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (13) : 1196 - 1206. DOI: 10. 1056/NEJMoa2103485.
- [35] Petzold A, Steeb T, Wessely A, et al. Is tebentafusp superior to combined immune checkpoint blockade and other systemic treatments in metastatic uveal melanoma? A comparative efficacy analysis with population adjustment [J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 115 : 102543. DOI: 10. 1016/j. ctrv. 2023. 102543.
- [36] Hua G, Carlson D, Starr JR. Tebentafusp-tebn: a novel bispecific T-cell engager for metastatic uveal melanoma [J]. *J Adv Pract Oncol*, 2022, 13 (7) : 717 - 723. DOI: 10. 6004/jadpro. 2022. 13. 7. 8.
- [37] Lorenzo D, Piulats JM, Ochoa M, et al. Clinical predictors of survival in metastatic uveal melanoma [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2019, 63 (2) : 197 - 209. DOI: 10. 1007/s10384-019-00656-9.
- [38] Blomen CL, Kött J, Hartung TI, et al. Combination of immune checkpoint inhibitors and liver-specific therapies in liver-metastatic uveal melanoma; can we thus overcome its high resistance? [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (24) : 6390. DOI: 10. 3390/ cancers13246390.
- [39] Koch E, Petzold A, Wessely A, et al. Liver-directed treatment is associated with improved survival and increased response to immune checkpoint blockade in metastatic uveal melanoma; results from a retrospective multicenter trial [J]. *Front Med*, 2023, 17 (5) : 878 - 888. DOI: 10. 1007/s11684-023-0993-y.
- [40] Minor DR, Kim KB, Tong RT, et al. A pilot study of hepatic irradiation with yttrium-90 microspheres followed by immunotherapy with ipilimumab and nivolumab for metastatic uveal melanoma [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2022, 37 (1) : 11 - 16. DOI: 10. 1089/cbr. 2021. 0366.
- [41] Aedo-Lopez V, Gérard CL, Boughdad S, et al. Safety and efficacy of ipilimumab plus nivolumab and sequential selective internal radiation therapy in hepatic and extrahepatic metastatic uveal melanoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (5) : 1162. DOI: 10. 3390/ cancers14051162.
- [42] Rossi E, Cellini F, Pagliara MM, et al. Hepatic radiotherapy in addition to anti-PD-1 for the treatment of metastatic uveal melanoma patients [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15 (2) : 493. DOI: 10. 3390/ cancers15020493.
- [43] Grynberg S, Stoff R, Asher N, et al. Radiotherapy may augment response to immunotherapy in metastatic uveal melanoma patients [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2022, 14 : 17588359221131521. DOI: 10. 1177/1758835 9221131521.
- [44] Modi S, Gibson T, Vigneswaran G, et al. Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion of melphalan for metastatic uveal melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2022, 32 (2) : 103 - 111. DOI: 10. 1097/ CMR. 0000000000000806.



- [45] Rossi E, Zizzari IG, Di Filippo A, et al. Circulating immune profile can predict survival of metastatic uveal melanoma patients: results of an exploratory study [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18 (3): 2034377. DOI:10.1080/21645515.2022.2034377.
- [46] Heppt MV, Heinzerling L, Kähler KC, et al. Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibition [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 82: 56–65. DOI:10.1016/j.ejca.2017.05.038.
- [47] Waninger JJ, Fecher LA, Lao C, et al. Prognostic hematologic biomarkers following immune checkpoint inhibition in metastatic uveal melanoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(23): 5789. DOI:10.3390/cancers14235789.
- [48] Bao R, Surriga O, Olson DJ, et al. Transcriptional analysis of metastatic uveal melanoma survival nominates NRP1 as a therapeutic target [J]. *Melanoma Res*, 2021, 31(1): 27–37. DOI:10.1097/CMR.0000000000000701.
- [49] Saint-Ghislain M, Derrien AC, Geoffrois L, et al. MBD4 deficiency is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in metastatic uveal melanoma patients [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 173: 105–112. DOI:10.1016/j.ejca.2022.06.033.
- [50] 李洋, 冯宇, 刘月明, 等. BAP1、FOXO3 和 ITPR2 基因表达变化与葡萄膜黑色素瘤转移和预后关联分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(8): 700–707. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200714-00495.
- [51] Li Y, Feng Y, Liu MY, et al. Relationship between BAP1, FOXO3 and ITPR2 gene expression and metastasis and prognosis of uveal melanoma [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39(8): 700–707. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200714-00495.
- [52] Koch E, Petzold A, Wessely A, et al. Immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: patterns of response and survival according to the presence of hepatic and extrahepatic metastasis [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(13): 3359. DOI:10.3390/cancers13133359.
- [53] Koch E, Petzold A, Wessely A, et al. Clinical determinants of long-term survival in metastatic uveal melanoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(6): 1467–1477. DOI:10.1007/s00262-021-03090-4.
- [54] Leyvraz S, Konietzschke F, Peuker C, et al. Biomarker-driven therapies for metastatic uveal melanoma: a prospective precision oncology feasibility study [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 169: 146–155. DOI:10.1016/j.ejca.2022.04.004.

(收稿日期:2025-01-12 修回日期:2025-08-09)

(本文编辑:张宇 骆世平)

· 病例报告 ·

错构瘤合并玻璃体积血诊疗 1 例

任晴 韩宁 于澎

吉林大学第二医院眼底病科, 长春 130000

任晴现在洛阳市第一人民医院, 洛阳 471002

通信作者: 于澎, Email: ypeng@jlu.edu.cn

Combined choroidal and retinal pigment epithelial hamartoma with vitreous hemorrhage: a case report

Ren Qing, Han Ning, Yu Peng

Department of Ocular Fundus, The Second Norman Bethune Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China

Ren Qing now works at the Luoyang First People's Hospital, Luoyang 471002, China

Corresponding author: Yu Peng, Email: ypeng@jlu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220919-00436

患者男, 33 岁, 因右眼视力下降 8 天就诊于吉林大学第二医院。既往史: 否认高血压、糖尿病等全身性疾病, 否认风湿免疫系统疾病; 入院行免疫学检查排除结核、艾滋病等传染性疾病; 否认家族遗传病史; 无宠物喂养史, 无食生肉史, 无养殖场或屠宰场工作史及弓形虫感染家族史; 父母非近亲结婚。入院后行专科查体: 视力右眼 0.5, 左眼 1.0; 眼压右眼 14 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 左眼 15 mmHg; 双眼眼前节及左眼眼底检查未见异常, 右眼玻璃体积血, 视盘正下方见视网膜下黄白色隆起病灶, 突入玻璃体腔, 边缘不规则, 病灶表面见增生膜, 牵拉致其周视网膜浅脱离, 病灶旁血管迂曲闭塞; 颞侧周边视网膜可见一马蹄样裂孔, 大小约 1 视盘直径, 裂孔周围视网膜小范围脱离 (图 1)。光学相干断层扫描检查显示病灶处视网膜增厚, 视网膜内结构紊乱呈高反射, 其后伴低反射暗区 (图 2); 右眼彩色多普勒超声显示玻璃体腔弱中点状及带状回声, 动度(++), 后运动(++), 眼底球壁不均匀增厚, 可见增生, 牵拉带状隆起, 视盘边缘可见中强斑状回声, 光斑后可见声影

(图 3)。初步诊断为玻璃体积血 (右), 并行右眼后入路玻璃体切割术+玻璃体腔填充术+视网膜病损激光凝固术, 术中尽可能分离并切除病灶表面增生膜, 予以激光封闭颞侧裂孔及病灶周围视网膜, 玻璃体腔注入硅油。术中留取玻璃体液行病原微生物宏基因检测: 细菌、病毒、真菌、寄生虫、特殊病原体 (包括分支杆菌、支原体/衣原体等) 结果均为阴性 (北京智德医学检验所), 排除眼部寄生虫病。术后 12 d 复诊时行荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA)+吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA) 检查, 右眼视盘下方见约 1.5 视盘直径血管病变, 周边色素紊乱、萎缩, FFA 可见视盘下方血管走行扭曲, 荧光素渗漏, ICGA 可见视盘下方持续低荧光 (图 4)。最终确诊为视网膜及视网膜色素上皮联合错构瘤 (combined hamartoma of retina and retinal pigment epithelium, CHRRPE)。3 个月后患者再次入院行玻璃体硅油取出手术, 术后视网膜复位良好, 瘤体稳定, 周围激光斑包绕, 大小无明显改变。