

· 标准与规范探讨 ·

中国葡萄膜黑色素瘤诊疗专家共识 (2021 年)

中国医药教育协会眼科专业委员会 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组
中国抗癌协会眼肿瘤专业委员会

通信作者:魏文斌,首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心 北京市眼科
研究所 北京市眼科学与视觉科学重点实验室 100730, Email: weiwenbintr@163.com;
范先群,上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科 200011, Email: fanxq@sjtu.edu.cn

【摘要】 葡萄膜黑色素瘤(UM)是严重危害患者生命及视功能的成人最常见的眼内原发性恶性肿瘤。中国医药教育协会眼科专业委员会、中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组、中国抗癌协会眼肿瘤专业委员会组织国内专家,经过反复讨论,针对UM诊疗规范化提出共识性意见,以供眼科及相关专科临床医师在工作实践中参考,以提高UM的临床诊疗水平。(中华眼科杂志, 2021, 57: 886-897)

【关键词】 葡萄膜肿瘤; 黑色素瘤; 诊疗准则(主题); 多数赞同

Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of uveal melanoma (2021)

Ophthalmological Society of China Medicine Education Association, Oculoplastic and Orbital Disease Group of Chinese Ophthalmological Society of Chinese Medical Association, Ocular Oncology Committee of China Anti-Cancer Association

Corresponding author: Wei Wenbin, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Key Laboratory of Ophthalmology & Visual Sciences, Beijing 100730, China, Email: weiwenbintr@163.com; Fan Xianqun, Department of Ophthalmology, Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China, Email: fanxq@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Uveal melanoma (UM) is the most common primary intraocular malignant tumor in adults that seriously endangers the life and visual function of patients. After repeated discussions by domestic experts from the Ophthalmological Society of China Medicine Education Association, the Oculoplastic and Orbital Disease Group of Chinese Ophthalmological Society of Chinese Medical Association, and the Ocular Oncology Committee of China Anti-Cancer Association, we put forward consensus opinions on the standardization of UM diagnosis and treatment, hoping to provide references for ophthalmologists and relevant professional clinicians in their work practice, so as to improve the level of clinical diagnosis and treatment of UM. (Chin J Ophthalmol, 2021, 57: 886-897)

【Key words】 Uveal neoplasms; Melanoma; Practice guidelines as topic; Consensus

葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)是成人最常见的眼内原发性恶性肿瘤,严重危害患者的生

命及视功能。其占眼部黑色素瘤的79%~81%,占所有黑色素瘤的3%~5%^[1]。UM起源于葡萄膜(虹

DOI: 10.3760/ema.j.cn112142-20210926-00452

收稿日期 2021-09-26 本文编辑 黄翔彬

引用本文:中国医药教育协会眼科专业委员会,中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组,中国抗癌协会眼肿瘤专业委员会.中国葡萄膜黑色素瘤诊疗专家共识(2021年)[J].中华眼科杂志, 2021, 57(12): 886-897. DOI: 10.3760/ema.j.cn112142-20210926-00452.



膜、睫状体和脉络膜)的黑色素细胞,其中90%发病于脉络膜,其余10%发病于虹膜和睫状体,通常单眼发病^[2]。UM在全球的平均发病率为0.000 1%~0.000 9%^[3],具有明显的地域和种族差异,白色人种最高,黄色人种次之,黑色人种较少发生。男性发病率略高于女性。约50%UM患者最终发生血行转移,多累及肝脏。美国Wills眼科医院的研究结果显示,UM大型肿瘤5、10和15年的转移率分别为35%、49%和67%,中型肿瘤5、10和15年的转移率分别为14%、26%和37%^[4,5]。首都医科大学附属北京同仁医院对1 553例中国UM患者进行长期随访发现,5、10和15年的转移率分别为19%、27%和31%。复旦大学附属眼耳鼻喉科医院报道UM的5和10年转移率分别为20%和30%^[6]。国外患者首诊年龄大多介于50~70岁之间^[7];中国患者的首诊年龄较小,平均约为45岁^[8]。

近年来,随着诊疗方法和策略的进步,UM局部控制率有所提高,但生存率无明显提高^[1,4,8],UM的转移率和病死率均较高。常见的转移部位包括肝脏(89%)、肺脏(29%)和骨骼(17%)^[11]。UM转移后患者的中位生存期仅为6~12个月^[9]。

为规范UM的临床诊疗工作,中国医药教育协会眼科专业委员会、中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组、中国抗癌协会眼肿瘤专业委员会组织国内从事眼底病和眼肿瘤诊疗、眼病理研究、放射及介入治疗的有关专家,根据国内实际情况并参考国内外文献,经过反复讨论,针对UM的诊断和治疗提出共识性意见,以供眼科及相关学科临床医师在实践中参考。

一、发病机制

尽管UM的转移率较高,但初诊时只有不足4%的患者可检测到转移病灶^[10]。多数患者在诊断UM时可能已发生临床无法检测到的微转移,因此认为UM是一种全身性疾病^[11]。UM的发病机制与分子遗传、表观遗传密切相关,与细胞免疫及环境等有关。UM细胞染色体异常包括3号染色体缺失、6和8号染色体长臂扩增。3号染色体的单体性是最常见的核型畸变,可见于50%~60%患者^[12]。3号染色体缺失预示UM更易发生转移,预后不良^[13]。6号染色体长臂扩增常见于低危UM患者,而8号染色体扩增则与UM预后不良相关^[14]。

UM致癌基因突变主要包括GNAQ或GNA11功能获得性突变^[15]、抑癌基因组蛋白去泛素化酶BAP1缺失^[16]、剪切因子SF3B1基因突变

等^[17]。其中GNAQ和GNA11的功能获得性突变存在于91%UM患者中,被认为是UM最重要的驱动突变,其可激活促分裂原活化蛋白激酶激酶、蛋白激酶C和Yes相关蛋白等多个相关通路,驱动UM恶性转变^[18]。组蛋白去泛素化酶BAP1是UM发病中最重要的抑癌基因,其缺失见于50%UM患者。BAP1缺失可抑制UM细胞黏附,激活UM细胞骨架重塑,促进UM细胞转移^[19]。剪切因子SF3B1基因突变发生于25%UM患者,导致UM出现异常转录产物,进而促进肿瘤增生^[17]。

值得注意的是,部分UM患者并未发生典型的遗传学基因突变,但预后属于最差类型,这提示存在其他因素参与UM发病。近年研究结果显示,表观遗传失衡在UM的发生和发展中起着重要作用^[20]。例如,UM中组蛋白H3K27甲基化可抑制UM免疫抗原呈递,从而促进UM免疫逃逸^[21];同时,UM异常染色体构象可形成癌增强子,激活癌基因NTS表达,进而促进UM恶性转变^[22];此外,m⁶A RNA甲基化、组蛋白乳酸酰化、长非编码RNA等表观遗传因素也参与UM发病^[23-25]。更重要的是,针对表观遗传异常的药物可有效抑制UM恶性转变^[26],如DNA甲基化酶抑制剂(DNMTi)和组蛋白去乙酰化酶抑制剂等(HDACi)^[26-28]。

二、诊断

(一)症状和体征

UM包括发生于虹膜、睫状体和脉络膜的黑色素瘤,因发生部位不同而出现不同的症状及体征。

脉络膜黑色素瘤通常表现为持续的闪光感、眼前黑影、视物遮挡或视力丧失等症状,部分患者无症状。脉络膜黑色素瘤的形态分为3种,即圆顶形、蘑菇形和扁平弥漫形。圆顶形脉络膜黑色素瘤局限于脉络膜基质,尚未穿透Bruch膜。蘑菇形脉络膜黑色素瘤是肿瘤穿透Bruch膜并突出到视网膜下间隙所形成,呈双叶状。扁平弥漫形黑色素瘤呈扁平状弥漫生长,易误诊为脉络膜痣。脉络膜黑色素瘤无视网膜滋养血管,常引起渗出性视网膜脱离,有时合并玻璃体出血,造成视物模糊^[29]。

虹膜黑色素瘤临床罕见,常因虹膜颜色变化(异色症)、瞳孔变形而被偶然发现^[30]。其分为结节性和弥漫性,表现为色素性肿瘤、无色素性肿瘤以及混合色素性肿瘤。结节性虹膜黑色素瘤呈圆顶状,合并扩张的滋养血管。弥漫性虹膜黑色素瘤因色素弥散,无明显肿块而表现为虹膜变黑。随着病情发展,虹膜黑色素瘤可引起虹膜外翻、前房积血、

继发性青光眼,进一步发展可在前房播散和向眼外蔓延。

睫状体黑色素瘤隐藏在虹膜后,早期鲜有症状,直至出现晶状体移位、视网膜脱离或巩膜外蔓延等症状时方被发现。散大瞳孔后可在晶状体后看到肿块。可有巩膜外层滋养血管,称为前哨血管,是发现潜在黑色素瘤的重要线索^[31]。

(二)眼科检查

需对患者视力、眼压、眼前节、眼底情况进行全面检查。裂隙灯显微镜和间接检眼镜检查是眼科主要检查方法,有时也需行房角镜检查或透照法检查。所有患者使用裂隙灯显微镜对眼前节进行评估,使用间接检眼镜对眼后节进行评估,以确定肿瘤的位置、形状、色素沉着、血管分布、瘤体边缘形态、距黄斑和视盘距离以及睫状体和角膜受累情况、前部巩膜外蔓延情况等,并确定是否存在脉络膜恶性转变等继发病变,如巩膜表层有前哨血管、白内障、视网膜下积液或瘤体有橙色色素。房角镜检查可确定虹膜或睫状体黑色素瘤累及前房角的情况。透照法检查是经巩膜或瞳孔照明,以确定睫状体受累的程度。

(三)影像学检查

1. 眼前节及眼底照相:眼前节照相可以客观记录虹膜及睫状体肿瘤的分布、形态、色素、滋养血管,巩膜外蔓延,巩膜前哨血管等病变,以及晶状体及瞳孔的位置和形态。对于睫状体和脉络膜黑色素瘤,须充分散大瞳孔进行检查。检查时应同时记录周边眼底情况,以明确肿瘤及渗出性视网膜脱离的位置和范围。超广角眼底成像术可更为完整显示脉络膜黑色素瘤的范围、大小以及与黄斑、视盘的关系;对于分散的多发性脉络膜黑色素瘤可同时成像;对于合并渗出性视网膜脱离者,能更全面显示视网膜脱离的范围、程度以及与瘤体的关系等。传统眼底照相显示瘤体表面的细节及颜色、色素分布情况更为清晰、客观。可两种方法结合用于脉络膜黑色素瘤的病情评估^[32]。

2. 超声检查及超声生物显微镜检查:超声检查是明确脉络膜黑色素瘤体积最常用的检查方法,对脉络膜黑色素瘤的筛查、诊断、治疗以及随访至关重要。在眼部A超检查中,脉络膜黑色素瘤表现出中等偏低的内部反射率,在肿瘤顶点出现一个峰值,然后随着声波传播穿过肿块,反射率逐渐降低。B超检查脉络膜黑色素瘤的典型表现为圆顶形、蘑菇形或平坦形,挖空征阳性,并合并脉络膜凹陷。

超声检查还可揭示肿瘤是否侵犯眼眶。彩色多普勒血流超声可通过检测病变内的血液供应及血流情况,以明确病变为实体瘤而非出血。对脉络膜黑色素瘤患者在常规超声检查的基础上进行超声造影检查,可对肿瘤内部的血流灌注情况进行动态观察,并通过对图像进行后处理分析,获得灌注曲线和定量诊断参数^[33]。典型的脉络膜黑色素瘤具有恶性肿瘤的循环代谢特点,超声造影的时间-强度曲线表现为快进快出型^[34]。

超声生物显微镜常用于检查虹膜和睫状体肿瘤,其分辨率较高,可清晰显示病变内部的细微结构及是否侵犯周围组织,这对于确定睫状体黑色素瘤的体积、是否合并巩膜外蔓延以及确定虹膜肿瘤是否侵入睫状体十分重要。

3. 眼眶MRI: MRI具有很高的分辨率,且可检查出巩膜外肿瘤的蔓延情况,在UM成像及其(尤其大型肿瘤)与眼眶关系方面较CT检查结果更有价值。脉络膜黑色素瘤的典型MRI征象为肿块位于赤道后、厚度较大、呈蘑菇形或半球形,但肿块形态的诊断价值有限。UM典型MRI表现为T1WI呈高信号、T2WI呈低信号(与脑灰质信号相比),增强扫描后绝大多数UM呈轻度强化,而黑色素细胞瘤不强化,其他肿瘤大都呈中度至明显强化^[35]。临床常可见视网膜脱离。推荐以脑灰质为参照物判断眼球肿块信号,其诊断准确率高,于玻璃体作为参照物。眼眶CT较少用于UM的影像学诊断,但在大型肿瘤成像和判断眼眶侵犯方面具有价值。

4. 荧光素眼底血管造影术(fluorescein fundus angiography, FFA)和吲哚菁绿血管造影术(indocyanine green angiography, ICGA): 脉络膜黑色素瘤的典型FFA表现早期为斑片状高荧光,晚期因肿瘤血管持续渗漏,可出现弥漫性荧光渗漏。在瘤体突破Bruch膜之前,因色素致密或肿瘤内部缺乏血管,故瘤体内脉络膜血管在ICGA图像中不可见;当瘤体突破Bruch膜,ICGA检查可见肿瘤处的视网膜大血管管径不同且走行紊乱,同时伴有各种异常形态的肿瘤内部血管。放射治疗后的肿瘤可见视网膜前或视网膜下新生血管形成,为放射治疗并发的放射性视网膜病变^[36]。

5. 相干光层析成像术(optical coherence tomography, OCT): OCT可显示细微的视网膜异常,如视网膜下积液、视网膜内水肿、光感受器层形态不规则以及肿瘤压迫的脉络膜毛细血管、橙色色素和脉络膜病灶的横截面构造。与超声检查相比,

OCT在测量小型脉络膜黑色素瘤(厚度 <3 mm)方面更具优势^[37]。眼前节OCT适用于检查虹膜黑色素瘤,但肿瘤基底边缘可因色素沉着而模糊不清。眼底相干光层析血管成像术还可用于监测放射治疗后的黄斑微血管病变,为临床治疗提供依据^[38]。

6. 正电子发射断层(positron emission computed tomography, PET)CT: PET-CT扫描对监测UM患者全身转移具有较高的敏感性和预测价值。对于怀疑UM转移的患者,应行PET-CT检查,可早期发现转移,并可对肿瘤进行分期,对患者的治疗和随访具有很大价值。此外, PET-CT还可用于发现脉络膜转移癌的原发灶^[39]。

(四)诊断与鉴别诊断

多种病变与脉络膜黑色素瘤具有相似的临床特征。常见鉴别诊断疾病包括视盘黑色素细胞瘤、脉络膜黑色素细胞增多症、脉络膜转移癌、视网膜色素上皮腺瘤或腺癌、脉络膜痣、周围渗出性出血性脉络膜视网膜病变、先天性视网膜色素上皮肥大、视网膜或色素上皮出血性脱离、脉络膜血管瘤、息肉状脉络膜病变以及年龄相关性黄斑变性等。

对于临床表现不典型的患者,诊断性玻璃体手术及诊断性细针穿刺活体组织检查术(fine needle aspiration biopsy, FNAB)有助于明确诊断。25G或27G的诊断性玻璃体手术可对脉络膜黑色素瘤进行活体组织检查采样,在可视条件下可尽量减少出血和视网膜脱离,同时能保证采样充足^[40]。FNAB经巩膜或经玻璃体途径进行采样,正确操作可保证视网膜完整,其发生眼部并发症的可能性较小,在敷贴治疗前行FNAB可提高治疗的安全性。经FNAB采集的肿瘤组织除用于明确诊断外,还可用于分子病理检测以评估预后。但是, FNAB存在采样不足、医源性损伤和肿瘤眼外蔓延等风险,临床须谨慎应用^[41]。

(五)国际分期

UM主要有2种分期系统,均基于肿瘤的厚度和基底最大直径。第1个分期系统由眼黑色素瘤合作研究(Collaborative Ocular Melanoma Study Group, COMS)组织制定^[42],第2个是1968年美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)提出的TNM分期系统^[43]。在COMS分期中,根据肿瘤的厚度和基底最大直径将肿瘤分类为小型(厚度介于1.5~2.4 mm且基底最大直径介于5~16 mm)、中型(厚度介于2.5~10.0 mm且基底最大直径 ≤ 16 mm)及大型(厚度>

10.0 mm或基底最大直径 >16 mm)。在TNM分期中,肿瘤被分类为T1、T2、T3和T4期;其中,“T”表示原发肿瘤的特征,包括瘤体体积及其与周围组织的浸润关系;“N”表示区域淋巴结受累的程度和范围;“M”表示肿瘤远处转移情况。COMS分期中的中小型肿瘤与TNM分期中的T1和T2期之间,以及COMS分期中的大型肿瘤与TNM分期中的T3和T4期之间存在部分重叠。

在2018年AJCC推出的第8版TNM分期系统中,对虹膜黑色素瘤以及肿瘤的巩膜外蔓延进行了更为详尽的分期。原发肿瘤根据临床特征分为T1~T4期,T1期为肿瘤局限于虹膜;T2期为肿瘤侵及睫状体和(或)脉络膜;T3期为肿瘤侵及睫状体和(或)脉络膜,并伴有巩膜浸润;T4期为肿瘤合并巩膜外蔓延。对于睫状体和脉络膜黑色素瘤分期,第8版TNM分期系统也进行了更新(表1)。

UM分为无淋巴结受累的李0期及有淋巴结受累的李1期;无转移的李0期及有转移的李1期,根据转移病灶大小分为M1a~M1c期。

AJCC根据TNM分期评估患者预后,根据评估的预后将患者分为7类(表2)。

三、治疗

近年UM的治疗方法发展迅速,种类多样化,其中敷贴放射治疗和眼球摘除术是最常用的治疗方法,其他保眼治疗还包括经瞳孔温热疗法(transpupillary thermotherapy, TTT)治疗、粒子放射治疗、立体定向放射治疗以及眼肿瘤局部切除术。UM治疗方法的选择取决于肿瘤的体积、位置和相关特征,如视网膜脱离、玻璃体出血或视网膜浸润等,还应考虑患者的年龄、健康状况、对侧眼状况以及患者个人需求等(表3)。治疗推荐级别的制定原则^[44]:采用简化的评分系统区分并注明意见条款的推荐强度和证据的质量等级。推荐强度分为强烈建议[Ⅰ]和谨慎推荐[Ⅱ]。强烈建议[Ⅰ]是指干预措施产生的效果明显超过不良影响;谨慎推荐[Ⅱ]是指由于证据质量较低或证据指向不明,不足以权衡干预措施的利弊。证据的质量分为4个级别。

A级(高级):证据质量较高,进一步研究对目前结论产生重要影响的可能性不高。

B级(中级):证据质量一般,进一步研究对目前结论产生重要影响的可能性存在。

C级(低级):证据质量不足,进一步研究对目前结论产生重要影响的可能性较高。

表 1 美国癌症联合委员会第 8 版睫状体和脉络膜黑色素瘤 TNM 分期中原发肿瘤特征分期

原发肿瘤特征分期(T)	肿瘤特征
T1	①肿瘤基底直径介于 3.0~9.0 mm, 厚度≤6 mm; ②肿瘤基底直径介于 9.1~12.0 mm, 厚度≤3 mm
T1a	T1 期肿瘤未累及睫状体, 无眼外蔓延
T1b	T1 期肿瘤累及睫状体
T1c	T1 期肿瘤未累及睫状体, 眼外蔓延病灶最大直径≤5 mm
T1d	T1 期肿瘤累及睫状体, 眼外蔓延病灶最大直径≤5 mm
T2	①肿瘤基底直径<9.0 mm, 厚度介于 6.1~9.0 mm; ②肿瘤基底直径介于 9.1~12.0 mm, 厚度介于 3.1~9.0 mm; ③肿瘤基底直径介于 12.1~15.0 mm, 厚度≤6.0 mm; ④肿瘤基底直径介于 15.1~18.0 mm, 厚度≤3.0 mm
T2a	T2 期肿瘤未累及睫状体, 无眼外蔓延
T2b	T2 期肿瘤累及睫状体
T2c	T2 期肿瘤未累及睫状体, 眼外蔓延病灶最大直径≤5 mm
T2d	T2 期肿瘤累及睫状体, 眼外蔓延病灶最大直径≤5 mm
T3	①肿瘤基底直径介于 3.1~9.0 mm, 厚度介于 9.1~12.0 mm; ②肿瘤基底直径介于 12.1~15.0 mm, 厚度介于 6.1~15.0 mm; ③肿瘤基底直径介于 15.1~18.0 mm, 厚度介于 3.1~12.0 mm
T3a	T3 期肿瘤未累及睫状体, 无眼外蔓延
T3b	T3 期肿瘤累及睫状体
T3c	T3 期肿瘤未累及睫状体, 眼外蔓延病灶最大直径≤5 mm
T3d	T3 期肿瘤累及睫状体, 眼外蔓延最大直径≤5 mm
T4	①肿瘤基底直径介于 12.1~15.0 mm, 厚度>15.0 mm; ②肿瘤基底直径介于 15.1~18.0 mm, 厚度>12.1 mm; ③肿瘤基底直径大于 18.0 mm, 厚度不限
T4a	T4 期肿瘤未累及睫状体, 无眼外蔓延
T4b	T4 期肿瘤累及睫状体
T4c	T4 期肿瘤未累及睫状体, 眼外蔓延病灶最大直径≤5 mm
T4d	T4 期肿瘤累及睫状体, 眼外蔓延病灶最大直径≤5 mm
T4e	任何体积的肿瘤眼外蔓延病灶最大直径>5 mm

注:①~④示原发肿瘤特征分期中的不同情况

D 级(极低级):专家共识或目前尚缺乏证据。

(一)敷贴放射治疗

敷贴放射治疗是近距离放射疗法的一种形式,是中小型肿瘤(肿瘤基底最大直径≤18 mm,厚度≤10 mm)的首选治疗方法^[45]。常用的放射性同位素包括¹²⁵I、¹⁰⁶Ru 等。通过在肿瘤表面对应的巩膜外精确缝合带有放射性粒子的弧形敷贴器,使射线透过巩膜辐射至瘤体,瘤体顶点放射线剂量须达到 80~100 Gy。该疗法可有效控制肿瘤,保存眼球和部分视力。按照 COMS 分期,中等体积肿瘤患者敷

表 2 美国癌症联合委员会睫状体和脉络膜黑色素瘤预后分期的 TNM 分期特征

预后分类	原发肿瘤特征分期(T)	淋巴结受累分期(N)	远处转移分期(M)
I	T1a	N0	M0
II	T1b~T1d、T2a、T2b、T3a	N0	M0
II A	T1b~T1d、T2a	N0	M0
II B	T2b、T3a	N0	M0
III	T2c、T2d、T3b~T3d、T4a~T4e	N0	M0
III A	T2c、T2d、T3b、T3c、T4a	N0	M0
III B	T3d、T4b、T4c	N0	M0
III C	T4d、T4e	N0	M0
IV	任何 T	N1	M0
		任何 N	M1a~M1c

贴放射治疗后的 5 年生存率(82%)与单纯眼球摘除术(81%)相当^[46]。敷贴放射治疗的主要并发症是局部放射引起的新生血管性青光眼和放射性视网膜病变、放射性视神经病变等,以及手术相关的术中活动性出血、邻近组织损伤、术后感染等。

(二)TTT

TTT 是一种非侵入性治疗方法。将 810 nm 红外二极管激光经瞳孔传递至脉络膜肿瘤内部,使肿瘤温度升高至 45~60 ℃,从而导致肿瘤内血管闭塞、肿瘤坏死。TTT 的最大穿透深度为 4 mm,适用于厚度<4 mm 且位于视盘及黄斑外原发或通过玻璃体切除整个肿瘤手术后局部复发的小型肿瘤,对厚度<2.5 mm 的脉络膜黑色素瘤疗效较好。厚度>3 mm 的肿瘤应采用敷贴放射治疗联合 TTT,即“三明治”疗法。TTT 的优势包括激光精确聚集,可使肿瘤即时坏死,对周围正常脉络膜损伤较小;操作方便,门诊即可完成治疗,且可重复治疗。TTT 的缺点是较易复发,潜在并发症包括视网膜前膜、视网膜分支静脉阻塞、视网膜牵拉以及继发性孔源性视网膜脱离等^[47]。

(三)光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)

PDT 是通过非热激光激活光敏染料(维替泊芬)诱导血管闭合、肿瘤坏死和细胞凋亡,可用于治疗小型脉络膜黑色素瘤^[48]。但是,肿瘤色素沉着可影响 PDT 的有效性,因此 PDT 主要用于小型无色素脉络膜黑色素瘤治疗、放射治疗的辅助治疗及放射治疗失败后的补充治疗等。

(四)粒子放射治疗

不同于以往的光子放射治疗,粒子放射治疗是一种以带电荷的粒子为放射源的远距离放射治疗,

表3 葡萄膜黑色素瘤(UM)的治疗方法

治疗方法	适应证	治疗结果	并发症	补充说明	推荐等级
放射治疗					
敷贴放射治疗(¹²⁵ I、 ¹⁰⁶ Ru)	小、中、大型UM,基底直径<20 mm	肿瘤局部控制良好	视力丧失;肿瘤复发	调整剂量,以延缓视力丧失	I , A
粒子放射治疗	中、大型UM	肿瘤局部控制良好	视力丧失;新生血管性青光眼;肿瘤复发	非所有眼科机构均可采用	II , B
立体定向放射治疗	视盘旁UM;不适合敷贴放射或手术治疗	肿瘤局部控制良好	视力丧失;放射相关并发症;肿瘤复发	非所有眼科机构均可采用	II , C
激光治疗					
经瞳孔温热疗法	小型UM;UM局部复发;辅助治疗	改善局部肿瘤控制	视力丧失;眼外肿瘤复发	偶尔将其用于视盘鼻侧的小型UM	I , A
光动力疗法	小型UM	不确定	肿瘤复发	避免放射治疗并发症;未广泛使用	II , B
手术					
肿瘤外切术或联合敷贴放射治疗	基底直径小的中、大型UM	不确定	视网膜脱离;视力丧失;眼球摘除;肿瘤复发	很少联合敷贴放射治疗;为降低复发风险时联合	II , B
肿瘤内切术或联合放射治疗	中、大型UM;肿瘤毒性综合征	结果不一致	短暂性眼内出血;很少肿瘤播散	仅部分眼科机构采用	II , B
眼球摘除术	大型UM;伴NVG或合并广泛视网膜脱离	若完全切除,则100%局部控制肿瘤	眼座相关并发症;眼眶肿瘤复发	眼眶植入物和人工眼的美容效果良好	I , A
眶内容物摘除术	UM眼外蔓延	若完全切除,则100%局部控制肿瘤	眼眶肿瘤复发	很少采用	II , B

注:肿瘤外切术为通过巩膜切口切除整个肿瘤手术,肿瘤内切术通过玻璃体切除整个肿瘤手术;NVG示新生血管性青光眼

如质子、碳重离子、氮重离子等。粒子束经加速器获得能量后,在精确控制下射入人体,并将能量集中释放到病变部位,同时能量急剧衰减,形成Bragg峰。因此,粒子放射治疗对周围正常组织损伤小,靶向性好,剂量分布均匀,是UM放射治疗的首选方法^[45,49]。研究结果显示,与敷贴放射治疗相比,粒子放射治疗具有更好的肿瘤控制力,但发生眼前节并发症的概率更多^[50]。由于粒子放射治疗具有良好的靶向性,因此适用范围广,尤其适用于治疗棘手的靠近黄斑或视盘的肿瘤。

(五)肿瘤局部切除术

肿瘤局部切除术最早是针对放射治疗后的残余肿瘤,后来也有将其作为UM首选治疗方法的报道^[51-52]。手术分为通过巩膜切口切除整个肿瘤(外切术)和通过玻璃体切除整个肿瘤(内切术)两种。外切术适用于虹膜、睫状体和周边脉络膜黑色素瘤;内切术适用于位于赤道后的脉络膜黑色素瘤。肿瘤局部切除术可提供新鲜组织标本行组织病理学诊断及基因检测,并保留眼球和视力。局部切除肿瘤时,若巩膜面有肿瘤残余或肿瘤距手术切除范围边缘较近,还可补充进行敷贴放射治疗,以防肿瘤复发。肿瘤局部切除术的效果通常比较理想,但难度较大,对术者的手术经验和技术要求较高。

目前,临床UM局部切除术的常规手术指征^[52]:(1)肿瘤基底最大直径≤15 mm;(2)肿瘤无局部浸润,未累及巩膜及眼眶;(3)肿瘤无全身转移。手术禁忌证^[52]:(1)肿瘤眼外浸润或远处转移;(2)全身情况不能耐受手术;(3)扁平弥漫形肿瘤等。肿瘤局部切除术的主要并发症包括视网膜脱离、增生性玻璃体视网膜病变和出血等。

(六)眼球摘除术

对于大型和晚期UM(肿瘤基底最大直径>20 mm或厚度>12 mm),视神经受累或侵及眼眶和(或)继发性青光眼,均需行眼球摘除术^[53]。

(七)眶内容物摘除术

对于侵犯眼眶的UM,采用眶内容物摘除术,术中尽量保留眼睑,以利于快速愈合。

(八)UM转移的治疗

目前,UM远处转移无确切有效的治疗方法。对于肝脏孤立转移病灶,可考虑局部灌注、栓塞、消融等方法,此外还有免疫治疗、细胞毒性方案和靶向治疗等其他的推荐方法^[54]。对于明确发生远处转移的患者,建议在有条件的情况下尽可能参加临床试验。

(九)UM治疗推荐意见

UM治疗为个体化治疗。敷贴放射治疗是UM

治疗中最常用的方法,尤其对于中小型肿瘤。对于大型肿瘤,最常用的治疗方法为眼球摘除术。对于具有适应证的患者,肿瘤局部切除术、TTT 及粒子放射治疗也可取得良好的治疗效果(图 1)。UM 存在关键癌基因突变、信号通路异常和表观遗传失衡,针对 UM 发病机制的研究可能为分子靶向治疗提供新途径。

四、组织病理学诊断

(一)组织病理学特征

UM 大体外观多样,呈圆顶形、蘑菇形或扁平弥漫形。瘤体可能有色素、无色素或两者混合。脉络膜黑色素瘤若穿透 Bruch 膜并呈蘑菇形,则穿过 Bruch 膜的部分易被挤压至肿瘤血管扩张、充血。UM 的眼外扩散通常通过涡静脉或穿行巩膜的神经和血管。脉络膜黑色素瘤通常为垂直生长并可突破 Bruch 膜向眼内生长,甚至穿过视网膜进入玻璃体,也可经巩膜导管扩散或直接向巩膜浸润,即向眼内、外双侧进行挤压和浸润。

UM 组织病理学类型分为 4 类,即梭形细胞型、上皮样细胞型、混合细胞型和坏死型。由至少 90% 梭形细胞构成的黑色素瘤为梭形细胞型黑色素瘤;由至少 90% 上皮样细胞构成的肿瘤为上皮样细胞型黑色素瘤;由至少 10% 上皮样细胞和至多 90% 梭形细胞构成的肿瘤为混合细胞型黑色素瘤,是最常见的类型。UM 主要的免疫组织化学标志物包括 S-100、抗黑色素瘤特异性抗体 45、Melan-A、SRY 相关 HMG-box 基因 10、Vimentin 等^[55]。

(二)组织病理学相关预后因素

预测 UM 预后的组织病理学特征包括肿瘤细

胞类型、有丝分裂活性、10 个最大肿瘤细胞核仁的平均直径、微血管密度、血管外基质模式、肿瘤浸润淋巴细胞和巨噬细胞的数量^[56]。

五、随访及预后

UM 治疗后需定期进行眼部及全身情况随访。敷贴放射治疗后的患者应着重关注瘤体本身情况和并发症以及患者的全身情况,眼球摘除术后患者则重点关注患者的全身情况。

复查时需进行全面的眼科检查,包括视力、眼压和眼底情况(散大瞳孔后检查)。还需要采用彩色照相和超声检查评估局部肿瘤的控制情况。超广角眼底成像术及 FFA 可以评估放射治疗后周边眼底肿瘤和视网膜血管灌注情况。肿瘤复发最常见于肿瘤边缘,肿瘤中心复发和眼外扩散复发较少见。

敷贴放射治疗后,前 2 年须每 3~6 个月复查 1 次,此后每 6~12 个月进行复查,监测肿瘤是否复发及其他并发症的发生情况。若有条件进行基因检测,则可依据基因检测结果,并结合肿瘤的临床病理特征划分转移风险等级,进而指导患者的术后随访(表 4)。敷贴放射治疗后 UM 小型肿瘤的 5 年复发率为 6%,10 年复发率为 11%,而 UM 大型肿瘤的 5 年复发率为 13%。复发应与肿瘤消退不足(无反应性)区分。复发与发生转移的风险增加有关^[54]。

肿瘤的体积以及与视盘和黄斑的距离对患者的视力预后非常重要。敷贴放射治疗影响患者视力的主要原因包括放射性视网膜病、放射性视神经病变以及白内障等。尽管放射性视网膜病变的发病高峰为放射治疗后 5 年内,但仍有 7% 患者在治疗后 7~10 年出现相关病变^[57],约 69% 患者在术后 10 年内视力丧失,因此需对放射性视网膜病变进行长期监测。同时,可在眼周或玻璃体内注射曲安奈德或抗血管内皮生长因子药物和(或)行全视网膜

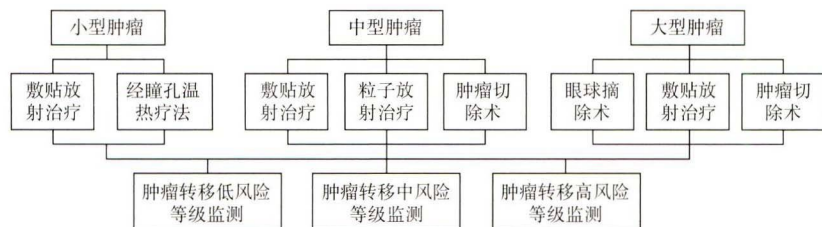


图 1 葡萄膜黑色素瘤治疗流程(依据黑色素瘤合作研究分期)

表 4 葡萄膜黑色素瘤转移风险等级及特征

风险等级	检测基因	TNM 分期中的原发肿瘤特征分期	肿瘤病理类型	随访建议
低风险	二倍体型 3 号染色体、染色体 6p 增加、EIF1AX 基因突变	T1	梭形细胞型	每 12 个月监测 1 次
中风险	二倍体型 3 号染色体、SF3B1 基因突变	T2 和 T3	混合细胞型	10 年内每 6~12 个月监测 1 次
高风险	单体型 3 号染色体、染色体 8q 增加、BAP1 基因突变、PRAME 基因突变	T4	上皮样细胞型	前 5 年内每 3~6 个月监测 1 次,之后 5 年内每 6~12 个月监测 1 次

光凝术,以控制放射性病变。

所有 UM 患者均须进行全身情况监测,以尽早发现转移病灶。影像学监测主要包括肝脏特异性影像学检查、腹部超声检查和增强 MRI 检查以及胸部、腹部、盆腔增强 CT 检查,必要时行全身 PET-CT 检查。对患者应进行充分的心理评估、咨询和支持,帮助患者应对治疗和随访过程中出现的眼部或全身不适、视力障碍、外貌改变以及对未来健康的担忧、焦虑、沮丧等负面情绪。

形成共识意见的专家组成员:

中国医药教育协会眼科专业委员会

惠延年 空军军医大学西京医院眼科(名誉主任委员)

马志中 北京大学第三医院眼科(名誉主任委员)

魏文斌 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心(主任委员,执笔)

王志军 中日友好医院眼科(副主任委员)

杨 柳 北京大学第一医院眼科(副主任委员)

钱 江 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科(副主任委员)

唐 旂 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心(副主任委员)

唐罗生 中南大学湘雅二医院眼科(副主任委员)

接 英 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心(秘书长)
(以下常务委员按姓氏拼音排序)

毕宏生 山东中医药大学附属眼科医院

常 青 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科

陈吉利 上海市市北医院眼科

陈有信 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科

成洪波 深圳市眼科医院(现在深圳华夏眼科医院)

戴 虹 北京医院眼科

付 晶 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心

傅 瑶 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科

高 磊 烟台毓璜顶医院眼科(现在潍坊眼科医院)

高晓唯 解放军新疆军区总医院眼科

高云仙 新疆维吾尔自治区中医医院眼科

管怀进 南通大学附属医院 南通市第一人民医院眼科

郭纯刚 北京佑安医院眼科

胡竹林 云南省第二人民医院眼科

黄厚斌 解放军总医院海南分院眼科

黄翊彬 中华医学会中华眼科杂志

贾亚丁 山西省眼科医院

柯根杰 安徽省立医院眼科

雷春灵 西安市人民医院(西安市第四医院)陕西省眼科医院

李 燕 昆明医科大学第一附属医院眼科

李 敏 广西壮族自治区人民医院眼科

李朝辉 解放军总医院眼科医学部

李冬梅 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心

李明武 北京大学国际医院眼科

李筱荣 天津医科大学眼科医院

李学民 北京大学第三医院眼科

李耀宇 北京军区总医院眼科

李志敏 贵阳医科大学附属医院眼科

廖荣丰 安徽医科大学第一附属医院眼科

刘 平 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科

刘庆淮 江苏省人民医院眼科

刘奕志 中山大学中山眼科中心(中华医学会眼科学分会副主任委员)

刘祖国 厦门大学眼科研究所

卢 海 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心

马 进 中山大学中山眼科中心

容维宁 宁夏回族自治区人民医院眼科医院

沈丽君 温州医科大学附属眼视光医院

宋宗明 温州医科大学附属眼视光医院(现在河南省立眼科医院)

苏冠方 吉林大学第二医院眼科

孙晓东 上海交通大学附属第一人民医院眼科

孙旭芳 华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科

陶黎明 安徽医科大学第二附属医院眼科

王 一 陆军军医大学第一附属医院眼科(现在重庆爱尔眼科医院)

王丽娅 河南省眼科研究所

王雨生 空军军医大学西京医院眼科

文 峰 中山大学中山眼科中心

夏晓波 中南大学湘雅医院眼科

许 迅 上海交通大学附属第一人民医院眼科(中华医学会眼科学分会副主任委员,眼底病学组组长)

严 宏 空军军医大学唐都医院眼科[现在西安市人民医院(西安市第四医院)陕西省眼科医院]

叶 剑 陆军特色医学中心(大坪医院)眼科

袁援生 昆明医科大学第一附属医院眼科

原慧萍 哈尔滨医科大学附属第二医院眼科

张 明 四川大学华西医院眼科

张美霞 四川大学华西医院眼科

张明昌 华中科技大学同济医学院附属协和医院眼科

张铭连 河北省眼科医院

张铭志 汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心

张文芳 兰州大学第二医院眼科医院

赵明威 北京大学人民医院眼科

赵培泉 上海交通大学医学院附属新华医院眼科

- 郑丹莹 中山大学中山眼科中心
- 钟 勇 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科
- 朱 丹 内蒙古医科大学附属医院眼科
- 朱小华 中南大学湘雅二医院眼科
- 杨 莹 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心(非委员,整理资料)
- 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组
- 范先群 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科(组长)
- 李冬梅 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心(副组长)
- 孙丰源 天津医科大学眼科医院(副组长)
- 肖利华 解放军总医院眼科医学部(现在北京美尔目定慧眼科)(副组长)
- 叶 娟 浙江大学医学院附属第二医院眼科中心(副组长)
(以下委员按姓氏拼音排序)
- 白 萍 河北省眼科医院
- 陈 樱 武汉大学人民医院眼科
- 崔极哲 吉林大学第二医院眼科
- 郭 庆 哈尔滨医科大学第一医院眼科医院
- 郭 波 四川大学华西医院眼科
- 廖洪斐 南昌大学附属眼科医院
- 李养军 空军军医大学唐都医院眼科
- 林 明 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科
- 刘小伟 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科
- 李 鸿 重庆医科大学附属第一医院眼科
- 刘洪雷 西安市人民医院(西安市第四医院)陕西省眼科医院
- 卢 苇 大连医科大学附属第二医院眼科
- 潘 叶 津市眼科医院
- 钱 江 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科
- 乔丽珊 安徽医科大学第一附属医院眼科
- 秦 伟 重庆医科大学附属第三医院眼科(现在重庆北部宽仁医院眼科)
- 任彦新 河北医科大学第二医院眼科
- 田彦杰 北京大学第三医院眼科
- 魏锐利 海军军医大学附属长征医院眼科
- 吴文灿 温州医科大学附属眼视光医院
- 项 楠 华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科(现在武汉爱尔眼科医院)
- 熊 炜 中南大学湘雅三医院眼科
- 许雪亮 中南大学湘雅医院眼科
- 薛尚才 甘肃省第二人民医院眼科
- 杨华胜 中山大学中山眼科中心
- 杨滨滨 哈尔滨医科大学附属第二医院眼科医院
- 杨文慧 天津医科大学总医院眼科
- 袁洪峰 陆军特色医学中心(大坪医院)眼科(现在重庆爱尔眼科医院)
- 于 刚 首都医科大学附属北京儿童医院眼科(现在北京美和眼科)
- 朱 豫 郑州大学附属第一医院眼科
- 张艳飞 昆明医科大学第一附属医院眼科
- 张 黎 河南省立眼科医院
- 张 积 苏州大学附属第二医院眼科
- 周忠友 河北医科大学第三医院眼科
- 贾仁兵 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科(非委员,学组秘书,执笔)
- 中国抗癌协会眼肿瘤专业委员会
- 范先群 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科(主任委员)
- 魏文斌 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心(副主任委员)
- 梁建宏 北京大学人民医院眼科(副主任委员)
- 杨华胜 中山大学中山眼科中心(副主任委员)
- 孙丰源 天津医科大学眼科医院(副主任委员)
- 赵军阳 首都医科大学附属北京儿童医院眼科(副主任委员)
(以下委员按姓氏拼音排序)
- 白 萍 河北省眼科医院
- 陈 宏 华中科技大学同济医学院附属协和医院眼科
- 陈 辉 四川省人民医院眼科(现在上海交通大学附属第一人民医院眼科)
- 陈 樱 武汉大学人民医院眼科
- 陈琳琳 沈阳市第四人民医院眼科
- 陈志钧 南京市儿童医院眼科
- 程金伟 海军军医大学附属长征医院眼科(现在复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科)
- 崔极哲 吉林大学第二医院眼科
- 傅 倩 河北医科大学第一医院眼科
- 郭 庆 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院
- 何为民 四川大学华西医院眼科
- 季迅达 上海交通大学医学院附属新华医院眼科
- 贾力蕴 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心
- 贾仁兵 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科
- 李 鸿 重庆医科大学附属第一医院眼科
- 李冬梅 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心
- 李凯军 山东省淄博市中心医院眼科
- 李养军 空军军医大学唐都医院眼科
- 廖洪斐 南昌大学附属眼科医院
- 林 明 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科

刘 荣 华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科
 刘洪雷 西安市人民医院(西安市第四医院)陕西省眼科医院
 刘历东 内蒙古医科大学附属医院眼科
 刘立民 河北省眼科医院
 刘小伟 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科
 刘银萍 皖南医学院第一附属医院眼科
 卢 蓉 中山大学中山眼科中心
 卢 苇 大连医科大学附属第二医院眼科
 陆琳娜 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科
 罗 鑫 遵义医科大学附属医院眼科
 马晓莉 首都医科大学附属北京儿童医院眼科
 乔丽珊 安徽医科大学第一附属医院眼科
 秦 伟 重庆医科大学附属第三医院眼科(现在重庆北部宽仁医院眼科)
 邱晓荣 江苏省中医院眼科
 任彦新 河北医科大学第二医院眼科
 邵 庆 江苏省人民医院眼科
 孙 红 山东省立医院眼科
 孙先桃 河南省儿童医院眼科
 谭 佳 中南大学湘雅医院眼科
 唐 松 深圳市眼科医院
 唐东润 天津医科大学眼科医院
 田彦杰 北京大学第三医院眼科
 屠永芳 河南省安阳市眼科医院
 汪朝阳 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科
 王 毅 北京大学人民医院眼科
 王殿强 山东第一医科大学附属青岛眼科医院
 王富华 山东第一医科大学附属眼科医院
 王建仓 石家庄市人民医院眼科
 吴 桐 天津医科大学眼科医院
 吴国海 宁波市江东眼科医院
 武 犁 武汉大学人民医院眼科
 项 楠 华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科(现在武汉爱尔眼科医院)
 项道满 广州市妇女儿童医疗中心眼科
 项晓琳 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心(执笔)
 肖亦爽 昆明市儿童医院眼科
 辛向阳 内蒙古包钢医院眼科
 熊 炜 中南大学湘雅三医院眼科
 许育新 安徽医科大学第二附属医院眼科
 薛尚才 甘肃省第二人民医院眼科
 闫希冬 解放军第四七四医院眼科
 杨滨滨 哈尔滨医科大学附属第二医院眼科
 杨文慧 天津医科大学总医院眼科
 杨新吉 解放军总医院眼科医学部

叶 娟 浙江大学医学院附属第二医院眼科中心
 袁洪峰 陆军特色医学中心(大坪医院)眼科(现在重庆爱尔眼科医院)
 张 积 苏州大学附属第二医院眼科
 张 靖 广州市妇女儿童医疗中心眼科(现在广东省人民医院眼科)
 张 黎 河南省立眼科医院
 张 燕 首都大学附属北京儿童医院眼科
 张诚玥 首都医科大学附属北京儿童医院眼科
 张伟敏 南宁眼科医院
 张艳飞 昆明医科大学第一附属医院眼科
 章余兰 南昌大学第二附属医院眼科
 赵 红 天津市眼科医院
 赵红妹 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心
 赵月皎 辽宁省肿瘤医院头颈外科
 钟 蕾 苏州大学附属第一医院眼科

声明 本文为专家意见,为临床医疗服务提供指导,不是在各种情况下都必须遵循的医疗标准,也不是为个别特殊个人提供的保健措施;本文内容与相关产品的生产和销售厂商无经济利益关系

参 考 文 献

- [1] Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(9): 1881-1885. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
- [2] Shields CL, Kaliki S, Furuta M, et al. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8, 033 cases[J]. *Retina*, 2012, 32(7): 1363-1372. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31824d09a8.
- [3] Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997[J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(5): 956-961. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00078-2.
- [4] Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes[J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127(8): 989-998. DOI: 10.1001/archophthol.2009.208.
- [5] Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(11): 4651-4659. DOI: 10.1167/iovs.03-0538.
- [6] Yue H, Qian J, Yuan Y, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis for survival after enucleation of uveal melanoma in Chinese patients: long-term follow-up[J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42(5): 759-765. DOI: 10.1080/02713683.2016.1245422.
- [7] Al-Jamal RT, Cassoux N, Desjardins L, et al. The pediatric choroidal and ciliary body melanoma study: a survey by the European ophthalmic oncology group[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(4): 898-907. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.12.024.
- [8] Liu YM, Li Y, Wei WB, et al. Clinical characteristics of 582 patients with uveal melanoma in China[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144562. DOI: 10.1371/journal.pone.0144562.

- [9] Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: collaborative ocular melanoma study group report No. 26[J]. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123(12): 1639-1643. DOI: 10.1001/archophth.123.12.1639.
- [10] Finger PT, Kurli M, Reddy S, et al. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma[J]. *Br J Ophthalmol*, 2005, 89(10): 1270-1274. DOI: 10.1136/bjo. 2005. 069823.
- [11] Shields JA, Shields CL. Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(2): 414-428. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.08.046.
- [12] Nishikawa H, Wu W, Koike A, et al. BRCA1-associated protein 1 interferes with BRCA1/BARD1 ring heterodimer activity[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(1): 111-119. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3355.
- [13] Smit KN, Jager MJ, de Klein A, et al. Uveal melanoma: towards a molecular understanding[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2020, 75: 100800. DOI: 10.1016/j. preteyeres. 2019.100800.
- [14] Singh AD, Tubbs R, Biscotti C, et al. Chromosomal 3 and 8 status within hepatic metastasis of uveal melanoma[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133(8): 1223-1227. DOI: 10.5858/133.8.1223.
- [15] Vader M, Madigan MC, Versluis M, et al. GNAQ and GNA11 mutations and downstream YAP activation in choroidal nevi[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(6): 884-887. DOI: 10.1038/ bjc.2017.259.
- [16] Pan H, Jia R, Zhang L, et al. BAP1 regulates cell cycle progression through E2F1 target genes and mediates transcriptional silencing via H2A monoubiquitination in uveal melanoma cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 60: 176-184. DOI: 10.1016/j.biocel.2015.01.001.
- [17] Furney SJ, Pedersen M, Gentien D, et al. SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(10): 1122-1129. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0330.
- [18] Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(23): 2191-2199. DOI: 10.1056/ NEJMoa1000584.
- [19] Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas[J]. *Science*, 2010, 330(6009): 1410-1413. DOI: 10.1126/ science.1194472.
- [20] Li Y, Jia R, Ge S. Role of epigenetics in uveal melanoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(4): 426-433. DOI: 10.7150/ ijbbs.18331.
- [21] Holling TM, Bergevoet MW, Wilson L, et al. A role for EZH2 in silencing of IFN-gamma inducible MHC2TA transcription in uveal melanoma[J]. *J Immunol*, 2007, 179(8): 5317-5325. DOI: 10.4049/jimmunol.179.8.5317.
- [22] Chai P, Yu J, Jia R, et al. Generation of onco-enhancer enhances chromosomal remodeling and accelerates tumorigenesis[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(21): 12135-12150. DOI: 10.1093/nar/gkaa1051.
- [23] Jia R, Chai P, Wang S, et al. m⁶A modification suppresses ocular melanoma through modulating HINT2 mRNA translation[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 161. DOI: 10.1186/s12943-019-1088-x.
- [24] Yu J, Chai P, Xie M, et al. Histone lactylation drives oncogenesis by facilitating m⁶A reader protein YTHDF2 expression in ocular melanoma[J]. *Genome Biol*, 2021, 22(1): 85. DOI: 10.1186/s13059-021-02308-z.
- [25] Xing Y, Wen X, Ding X, et al. CANT1 lncRNA triggers efficient therapeutic efficacy by correcting aberrant incising cascade in malignant uveal melanoma[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(5): 1209-1221. DOI: 10.1016/j. ymthe. 2017. 02.016.
- [26] Li Y, Shi J, Yang J, et al. Uveal melanoma: progress in molecular biology and therapeutics[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920965852. DOI: 10.1177/ 1758835920965852.
- [27] Gollob JA, Sciambi CJ. Decitabine up-regulates S100A2 expression and synergizes with IFN-gamma to kill uveal melanoma cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(17): 5219-5225. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0816.
- [28] Souri Z, Jochemsen AG, Versluis M, et al. HDAC inhibition increases HLA Class I expression in uveal melanoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12): 3690. DOI: 10.3390/ cancers12123690.
- [29] Shields CL, Sioufi K, Robbins JS, et al. Large uveal melanoma (≥ 10 mm thickness): clinical features and millimeter-by-millimeter risk of metastasis in 1311 cases: the 2018 Albert E. Finley lecture[J]. *Retina*, 2018, 38(10): 2010-2022. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002144.
- [30] Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability[J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(10): 1778-1785. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.04.025.
- [31] Al-Jamal RT, Mäkitie T, Kivelä T. Nucleolar diameter and microvascular factors as independent predictors of mortality from malignant melanoma of the choroid and ciliary body[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(6): 2381-2389. DOI: 10.1167/iiov.02-1215.
- [32] Shields CL, Sioufi K, Srinivasan A, et al. Visual outcome and millimeter incremental risk of metastasis in 1780 patients with small choroidal melanoma managed by plaque radiotherapy[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136(12): 1325-1333. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3881.
- [33] 杨文利, 魏文斌, 李栋军. 脉络膜黑色素瘤的超声造影诊断特征[J]. *中华眼科杂志*, 2013, 49(5): 428-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.05.010.
- [34] 杨文利, 李栋军, 魏文斌. 超声造影剂时间-强度曲线在眼内肿瘤诊断及鉴别诊断的应用[J]. *中华眼底病杂志*, 2012, 28(6): 569-572. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2012.06.006.
- [35] 孙明霞, 陈青华, 项晓琳, 等. 成人眼球内葡萄膜黑色素瘤与非黑色素瘤 MRI 比较研究[J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54(3): 181-186. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1005-1201. 2020. 03.002.
- [36] Shields CL, Bianciotto C, Pirondini C, et al. Autofluorescence of choroidal melanoma in 51 cases[J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(5): 617-622. DOI: 10.1136/ bjo.2007.130286.
- [37] Shields CL, Pellegrini M, Ferenczy SR, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of intraocular tumors: from placid to seasick to rock and rolling topography: the 2013 Francesco Orzalesi lecture [J]. *Retina*, 2014, 34(8): 1495-1512. DOI: 10.1097/

- IAE.0000000000000288.
- [38] Shields CL, Say EA, Samara WA, et al. Optical coherence tomography angiography of the macula after plaque radiotherapy of choroidal melanoma: comparison of irradiated versus nonirradiated eyes in 65 patients[J]. *Retina*, 2016, 36(8): 1493-1505. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001021.
- [39] Calcagni ML, Mattoli MV, Blasi MA, et al. A prospective analysis of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with uveal melanoma: comparison between metabolic rate of glucose (MRglu) and standardized uptake value (SUV) and correlations with histopathological features[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(11): 1682-1691. DOI: 10.1007/s00259-013-2488-6.
- [40] 魏文斌, 屠颖. 诊断性玻璃体手术临床应用及其微创化前景[J]. *中华眼科杂志*, 2010, 46(11): 1052-1056. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2010.11.025.
- [41] Shields CL, Say E, Hasanreisoglu M, et al. Personalized prognosis of uveal melanoma based on cytogenetic profile in 1059 patients over an 8-year period: the 2017 Harry S. Gradle lecture[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(10): 1523-1531. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.04.003.
- [42] Singh AD, Kivelä T. The collaborative ocular melanoma study[J]. *Ophthalmol Clin North Am*, 2005, 18(1): 129-142. DOI: 10.1016/j.ohc.2004.11.004.
- [43] Edge SB, Greene FL, Byrd DR, et al. *AJCC cancer staging manual*[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017: 805-817.
- [44] 中华医学会眼科学分会青光眼学组, 中国医师协会眼科医师分会青光眼学组. 中国青光眼指南(2020年)[J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(8): 573-586. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200313-00182.
- [45] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: melanoma: uveal[EB/OL]. (2021-06-25) [2021-08-21]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uveal.pdf.
- [46] Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS report No. 18[J]. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119(7): 969-982. DOI: 10.1001/archophth.119.7.969.
- [47] Mashayekhi A, Shields CL, Rishi P, et al. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: importance of risk factors in tumor control[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(3): 600-609. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.09.029.
- [48] Turkoglu EB, Pointdujour-Lim R, Mashayekhi A, et al. Photodynamic therapy as primary treatment for small choroidal melanoma[J]. *Retina*, 2019, 39(7): 1319-1325. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002169.
- [49] Rao PK, Barker C, Coit DG, et al. NCCN guidelines insights: uveal melanoma, version 1. 2019[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(2): 120-131. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0007.
- [50] Char DH, Quivey JM, Castro JR, et al. Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma: a prospective, randomized, dynamically balanced trial[J]. *Ophthalmology*, 1993, 100(10): 1547-1554. DOI: 10.1016/s0161-6420(93)31446-6.
- [51] Damato B, Groenewald C, McGalliard J, et al. Endoresection of choroidal melanoma[J]. *Br J Ophthalmol*, 1998, 82(3): 213-218. DOI: 10.1136/bjo.82.3.213.
- [52] 闵寒毅, 董方田. 脉络膜黑色素瘤的眼内切除术[J]. *协和医学杂志*, 2015, (1): 47-51. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2015.01.010.
- [53] Chattopadhyay C, Kim DW, Gombos DS, et al. Uveal melanoma: from diagnosis to treatment and the science in between[J]. *Cancer*, 2016, 122(15): 2299-2312. DOI: 10.1002/cncr.29727.
- [54] Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal melanoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 24. DOI: 10.1038/s41572-020-0158-0.
- [55] Fernandes BF, Odashiro AN, Saraiva VS, et al. Immunohistochemical expression of melan-A and tyrosinase in uveal melanoma[J]. *J Carcinog*, 2007, 6: 6. DOI: 10.1186/1477-3163-6-6.
- [56] Chen X, Maniotis AJ, Majumdar D, et al. Uveal melanoma cell staining for CD34 and assessment of tumor vascularity[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(8): 2533-2539.
- [57] Wisely CE, Hadziahmetovic M, Reem RE, et al. Long-term visual acuity outcomes in patients with uveal melanoma treated with 125I episcleral OSU-Nag plaque brachytherapy[J]. *Brachytherapy*, 2016, 15(1): 12-22. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.09.013.

·读者·作者·编者·

本刊对医学伦理学及知情同意问题的声明

当论文的主体是以人为研究对象时,作者应说明其遵循的程序是否符合《赫尔辛基宣言》的基本原则,是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制定的伦理学标准。作者须在文中标注伦理批文号,并提供该委员会的批准文件复印件及受试对象或其亲属的知情同意书副本。

本刊编辑部