


INTERAÇÕES SISTÊMICAS E TUMORES OCULARES: PERSPECTIVAS DIAGNÓSTICAS, PATOGENÉTICAS E TERAPÊUTICAS

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.619122502012>

Data de aceite: 17/01/2025

Mateus Fonseca Freires

<https://lattes.cnpq.br/8957978936677953>

Julia Irene Tasca

<http://lattes.cnpq.br/4723555284503874>

Gabriel Junqueira de Oliveira Lima

<http://lattes.cnpq.br/7180045028884519>

Ana Paula Falcão Lima

<http://lattes.cnpq.br/2429536456194901>

Juliana Santana Panza

<http://lattes.cnpq.br/5980255022258379>

Ingrid Pinheiro Feijó

<http://lattes.cnpq.br/3659974410709451>

Henrique Gonçalves Zulato

<http://lattes.cnpq.br/1676572279812553>

Eduardo Tiveron

<http://lattes.cnpq.br/6782240419125102>

Ana Livia Calil Manfrim Rosa

<https://lattes.cnpq.br/8925932259232290>

Juan Silva Locks Camargo

<https://lattes.cnpq.br/0060746139537841>

Felipe de Oliveira Belo

<http://lattes.cnpq.br/6660669538210299>

Letícia Segura Graciani

<http://lattes.cnpq.br/3007530451531142>

Pedro de Oliveira Cunha

<http://lattes.cnpq.br/8432192922303831>

Ingrid Louise Alves da Silva

<http://lattes.cnpq.br/9241911942516185>

Henrique Bosso

<http://lattes.cnpq.br/6410681383518426>

RESUMO: INTRODUÇÃO Os tumores oculares abrangem uma gama diversificada de condições neoplásicas, cada uma com bases genéticas, ambientais e imunológicas únicas. Esses tumores, classificados como benignos ou malignos, representam desafios significativos devido ao seu potencial para interações sistêmicas, incluindo metástase e síndromes paraneoplásicas. Avanços em modalidades de diagnóstico como OCT, OCTA e perfil molecular revolucionaram a detecção precoce e forneceram insights mais profundos sobre a fisiopatologia do tumor. No entanto, as disparidades no acesso a recursos diagnósticos e terapêuticos persistem, particularmente em cenários com recursos limitados. **OBJETIVOS** Explorar as interações sistêmicas, avanços diagnósticos e inovações terapêuticas associadas a tumores oculares, com foco

em suas implicações clínicas e impacto nos resultados dos pacientes. **MÉTODOS** Trata-se de uma revisão narrativa. Foi utilizado os bancos de dados PubMed, sciELO e Medline e os seguintes descritores: “Ocular tumors” OR “Systemic interactions” OR “Diagnostic imaging” OR “Molecular diagnostics” OR “Emerging therapies” nos últimos 5 anos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO** Os resultados destacam o papel das mutações genéticas, exposições ambientais e doenças sistêmicas no desenvolvimento e progressão de tumores oculares. Avanços em imagens, incluindo EDI-OCT e MRI, aumentaram a precisão do diagnóstico, enquanto o diagnóstico molecular abriu caminho para tratamentos personalizados. Terapias emergentes, como inibidores de ponto de verificação imunológico e sistemas de administração de medicamentos baseados em nanotecnologia, oferecem resultados promissores, mas ainda há desafios para alcançar ampla acessibilidade e abordar complicações sistêmicas associadas a esses tratamentos. **CONCLUSÃO** Concluindo, a integração de diagnósticos avançados, terapias inovadoras e cuidados multidisciplinares é crucial para melhorar os resultados em pacientes com tumores oculares. Esforços para abordar disparidades no cuidado, expandir o acesso a tratamentos emergentes e fornecer suporte psicossocial abrangente são essenciais para garantir um gerenciamento equitativo e holístico. Pesquisas futuras devem priorizar a descoberta de biomarcadores, terapias combinadas e iniciativas globais para preencher lacunas no cuidado e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados. **PALAVRAS-CHAVE:** Tumores oculares; Interações sistêmicas; Diagnóstico por imagem; Diagnóstico molecular; Terapias emergentes

INTRODUÇÃO

O reino dos tumores oculares é uma área de estudo altamente complexa e em evolução, abrangendo uma gama diversificada de condições neoplásicas que afetam o olho e suas estruturas anexiais¹. Esses tumores, que podem surgir de qualquer tecido ocular, são classificados amplamente em categorias benignas e malignas, com malignidades representando ameaças significativas à visão e à saúde sistêmica¹. A classificação é ainda mais refinada com base no tecido de origem, com tipos comuns incluindo melanoma uveal, retinoblastoma, carcinoma conjuntival e linfoma orbital². Cada um desses tumores exibe comportamento clínico distinto, características histopatológicas e padrões de interação sistêmica². Enquanto os tumores oculares benignos são frequentemente localizados e não ameaçam a vida, as formas malignas podem exibir progressão agressiva, envolvendo metástase regional ou distante².

Globalmente, a incidência de tumores oculares varia amplamente, influenciada por fatores demográficos como idade, etnia e localização geográfica³. O melanoma uveal, por exemplo, é a malignidade intraocular primária mais comum em adultos, com maior prevalência em populações caucasianas³. Por outro lado, o retinoblastoma afeta predominantemente crianças, sendo responsável por uma proporção significativa da mortalidade pediátrica relacionada ao câncer em todo o mundo³. Essas disparidades ressaltam a importância de dados epidemiológicos específicos da região para orientar os esforços de detecção e tratamento precoces⁴. Além disso, os avanços nas técnicas de diagnóstico, incluindo imagens de alta resolução e perfis moleculares, permitiram a identificação de lesões sutis e mutações genéticas associadas à patogênese do tumor⁴.

A fisiopatologia dos tumores oculares é multifacetada, envolvendo fatores genéticos, ambientais e imunológicos⁵. Mutações genéticas, como aquelas nos genes BAP1 e RB1, são essenciais no desenvolvimento do melanoma uveal e do retinoblastoma, respectivamente⁵. Influências ambientais, incluindo radiação ultravioleta e exposições ocupacionais, também desempenham um papel contribuinte na tumorigênese⁶. A desregulação imunológica complica ainda mais o curso da doença, pois os mecanismos de evasão imunológica facilitam a progressão do tumor⁶. Essa interação intrincada de fatores ressalta a necessidade de uma compreensão abrangente dos fundamentos moleculares e celulares das neoplasias oculares⁷.

Clinicamente, os tumores oculares apresentam um amplo espectro de sintomas, variando de distúrbios visuais e desconforto ocular a manifestações sistêmicas em estágios avançados⁸. A distinção entre tumores benignos e malignos é crítica, pois os últimos frequentemente apresentam crescimento rápido, invasão local e propensão à disseminação sistêmica⁸. Por exemplo, o melanoma uveal frequentemente metastatiza para o fígado, destacando a importância da avaliação sistêmica em pacientes com malignidades oculares⁹. Da mesma forma, o retinoblastoma pode invadir o nervo óptico e o sistema nervoso central, necessitando de uma abordagem multidisciplinar para o tratamento⁹.

As doenças sistêmicas influenciam significativamente a patogênese e a progressão dos tumores oculares, criando uma relação bidirecional que complica o diagnóstico e o tratamento¹⁰. Condições como síndromes de imunodeficiência, doenças inflamatórias crônicas e malignidades sistêmicas frequentemente coexistem ou predisõem indivíduos a tumores oculares¹⁰. Síndromes paraneoplásicas, mediadas por respostas imunes a tumores sistêmicos, podem se manifestar como anormalidades oculares, confundindo ainda mais as linhas entre o envolvimento ocular primário e secundário¹¹. Essas interações sistêmicas ressaltam a importância da avaliação holística do paciente e estratégias terapêuticas personalizadas¹¹.

O papel da imagem no diagnóstico e monitoramento de tumores oculares tem visto avanços significativos, com modalidades como tomografia de coerência óptica (OCT), imagem de profundidade aprimorada (EDI-OCT) e ressonância magnética (MRI) revolucionando a prática clínica¹². Essas técnicas permitem a visualização detalhada da morfologia do tumor, padrões vasculares e invasão tecidual, facilitando o diagnóstico precoce e preciso¹². Além disso, a integração de diagnósticos moleculares abriu caminho para a medicina personalizada, com a identificação de biomarcadores como mutações GNAQ e GNA11 oferecendo insights prognósticos e terapêuticos¹³.

O exame histopatológico continua sendo a pedra angular do diagnóstico de tumores oculares, fornecendo evidências definitivas de malignidade e orientando decisões de tratamento¹⁴. Avanços em imuno-histoquímica e patologia molecular aumentaram ainda mais a precisão do diagnóstico, permitindo a caracterização de tumores em nível celular e genético¹⁵. Por exemplo, marcadores imuno-histoquímicos como HMB-45 e Melan-A são cruciais no diagnóstico de melanoma uveal, enquanto o teste genético para amplificação de MYCN é fundamental no retinoblastoma¹⁵.

Os tratamentos sistêmicos para tumores oculares também testemunharam um progresso significativo, com o advento de terapias direcionadas e agentes imunomoduladores oferecendo novos caminhos para o gerenciamento¹⁶. Os inibidores de VEGF, por exemplo, mostraram-se promissores na redução da angiogênese associada ao tumor, enquanto os inibidores de ponto de verificação imunológico estão surgindo como opções potenciais no melanoma ocular metastático¹⁶. No entanto, esses tratamentos não são isentos de implicações sistêmicas, necessitando de monitoramento cuidadoso e uma abordagem multidisciplinar para o atendimento ao paciente¹⁷.

Apesar desses avanços, a detecção precoce de tumores oculares continua sendo um desafio, particularmente em ambientes com recursos limitados, onde o acesso a cuidados especializados e ferramentas de diagnóstico é restrito¹⁸. O estabelecimento de programas de triagem baseados na comunidade e iniciativas de telemedicina tem potencial para preencher essa lacuna, permitindo diagnóstico e intervenção oportunos¹⁸. Além disso, campanhas de educação e conscientização do paciente são essenciais para promover o reconhecimento precoce dos sintomas e reduzir atrasos no diagnóstico¹⁹.

O impacto dos tumores oculares se estende além da saúde física, afetando significativamente o bem-estar psicológico e a qualidade de vida dos pacientes²⁰. Perda de visão, desfiguração e a incerteza do prognóstico contribuem para o sofrimento emocional, necessitando de estratégias de gerenciamento holístico que abordem a saúde física e mental²⁰. Os esforços de pesquisa futuros devem se concentrar em desvendar as complexas interações sistêmicas dos tumores oculares, explorando novas abordagens terapêuticas e abordando as disparidades no acesso ao tratamento²⁰.

OBJETIVOS

Explorar as interações sistêmicas, avanços diagnósticos e inovações terapêuticas associadas a tumores oculares, com foco em suas implicações clínicas e impacto nos resultados dos pacientes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Examinar os fatores genéticos, ambientais e imunológicos que contribuem para a patogênese do tumor ocular.
2. Avaliar a utilidade de modalidades avançadas de imagem e diagnósticos moleculares na detecção precoce e caracterização de tumores oculares.
3. Discutir o papel das doenças sistêmicas na progressão e tratamento do tumor ocular.
4. Analisar a eficácia e as limitações das terapias emergentes, incluindo tratamentos direcionados e imunoterapia.
5. Destacar as disparidades no acesso ao tratamento e propor estratégias para melhorar os resultados globais em oncologia ocular.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa, na qual foram analisados os principais aspectos das interações sistêmicas, avanços diagnósticos e inovações terapêuticas associadas a tumores oculares, com foco em suas implicações clínicas e impacto nos resultados dos pacientes dos últimos anos. O início do estudo foi realizado com treinamento teórico utilizando as seguintes bases de dados: PubMed, sciELO e Medline, utilizando os descritores: “Ocular tumors” OR “Systemic interactions” OR “Diagnostic imaging” OR “Molecular diagnostics” OR “Emerging therapies” nos últimos 5 anos. Por ser uma revisão narrativa, este estudo não possui riscos.

Bases de dados: Esta revisão incluiu estudos nas bases de dados MEDLINE – PubMed (National Library of Medicine, National Institutes of Health), COCHRANE, EMBASE e Google Scholar.

Os critérios de inclusão aplicados na revisão analítica foram estudos de intervenção humana, estudos experimentais, estudos de coorte, estudos de caso-controle, estudos transversais e revisões de literatura, editoriais, relatos de caso e apresentações de pôster. Também foram incluídos apenas estudos escritos em inglês e português.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As interações sistêmicas e implicações clínicas dos tumores oculares apresentam um desafio multifacetado na prática médica. Uma revisão abrangente da literatura revela um progresso significativo na compreensão de sua patogênese, diagnóstico e tratamento, ao mesmo tempo em que destaca as lacunas que persistem no tratamento clínico²⁰. Uma das descobertas mais notáveis é a interação entre predisposições genéticas e condições sistêmicas no desenvolvimento de tumores oculares. Mutações nos genes GNAQ e BAP1 foram confirmadas como essenciais na patogênese do melanoma uveal, com estudos demonstrando seu papel na promoção do crescimento tumoral e metástase²⁰. Além disso, a presença de mutações da linha germinativa no gene RB1 foi estabelecida como um fator crítico no retinoblastoma, respondendo por aproximadamente 40% dos casos, com implicações significativas para aconselhamento genético e triagem familiar²¹. Essas descobertas ressaltam a importância do teste genético em populações de risco, particularmente em síndromes hereditárias de tumores oculares²¹.

Exposições ambientais e ocupacionais também contribuem para a etiologia de tumores oculares, com a radiação ultravioleta emergindo como um importante fator de risco para melanoma uveal²². Foi demonstrado que a exposição prolongada à radiação UV induz danos ao DNA em melanócitos, levando à tumorigênese²². Além disso, uma revisão sistemática de dados epidemiológicos revelou uma maior prevalência de neoplasia escamosa da superfície ocular em regiões com radiação UV intensa, apoiando ainda mais essa associação²³. Exposições ocupacionais a carcinógenos, como fumaça de soldagem e produtos químicos industriais, também foram implicadas na patogênese do carcinoma conjuntival²³. Essas descobertas destacam a necessidade de iniciativas de saúde pública voltadas para a redução de riscos ambientais por meio de medidas de proteção e detecção precoce²⁴.

O papel das doenças sistêmicas na progressão de tumores oculares é cada vez mais reconhecido, com imunodeficiência e condições inflamatórias crônicas identificadas como fatores de risco significativos²⁴. Pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) apresentam maior incidência de sarcoma de Kaposi conjuntival, atribuído à infecção pelo herpesvírus humano-8 (HHV-8)²⁵. Da mesma forma, distúrbios autoimunes como sarcoidose e lúpus eritematoso sistêmico foram associados a uma predisposição ao linfoma orbital, provavelmente devido à ativação imunológica crônica²⁵. Essas associações ressaltam a importância de uma abordagem multidisciplinar no tratamento de tumores oculares em pacientes com doenças sistêmicas²⁶.

Avanços nas modalidades de imagem revolucionaram o cenário diagnóstico de tumores oculares, com a angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA) emergindo como uma ferramenta não invasiva para avaliar a vasculatura tumoral²⁷. Uma meta-análise de estudos que avaliaram OCTA em melanoma uveal demonstrou sua utilidade na identificação de padrões microvasculares associados a tumores, correlacionando-se com achados histopatológicos²⁷. A imagem de profundidade aprimorada (EDI-OCT) provou ser particularmente eficaz na detecção de lesões coroidais sutis, auxiliando no diagnóstico precoce do melanoma uveal²⁸. A ressonância magnética (RM), com seu contraste superior de tecido mole, continua sendo o padrão ouro para avaliar tumores orbitais, fornecendo informações críticas sobre a extensão do tumor e o envolvimento do tecido adjacente²⁸.

As análises histopatológicas e moleculares continuam a fornecer insights inestimáveis sobre tumores oculares, orientando o diagnóstico e o tratamento²⁹. Marcadores imunohistoquímicos como HMB-45 e S-100 demonstraram alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de melanoma uveal, enquanto o teste molecular para amplificação de MYCN se tornou uma pedra angular no diagnóstico de retinoblastoma²⁹. Além disso, o perfil de expressão gênica (GEP) surgiu como uma ferramenta de prognóstico no melanoma uveal, estratificando os pacientes em categorias de baixo e alto risco com base no potencial metastático³⁰. Esses avanços ressaltam o papel crítico da patologia no tratamento personalizado de tumores oculares³⁰.

Os tratamentos sistêmicos para tumores oculares estão passando por uma rápida evolução, com terapias direcionadas e imunoterapias na vanguarda da pesquisa³¹. O uso de inibidores de VEGF, como bevacizumabe e ranibizumabe, mostrou-se promissor no tratamento da angiogênese associada a tumores em melanoma uveal e retinoblastoma³¹. Os inibidores de ponto de verificação imunológico, incluindo pembrolizumabe e ipilimumabe, demonstraram eficácia no melanoma uveal metastático, embora seu papel em tumores oculares primários permaneça sob investigação³². A quimioterapia sistêmica continua a ser um pilar no tratamento do retinoblastoma, com combinações de vincristina, etoposídeo e carboplatina atingindo altas taxas de regressão tumoral³².

Terapias emergentes em oncologia ocular estão expandindo os horizontes do tratamento, com nanotecnologia e tecnologias de edição genética mostrando potencial significativo³³. Sistemas de administração de medicamentos baseados em nanopartículas demonstraram precisão aprimorada no direcionamento de tumores oculares, minimizando os efeitos colaterais sistêmicos³³. Além disso, a edição genética CRISPR-Cas9 é promissora na correção de mutações oncogênicas, oferecendo uma nova abordagem ao tratamento do câncer³⁴. Embora essas tecnologias estejam em estágios experimentais, seu potencial para transformar o gerenciamento de tumores oculares é inegável³⁴.

Apesar desses avanços, ainda há desafios para lidar com as disparidades no acesso ao tratamento, principalmente em países de baixa e média renda³⁵. Uma revisão de dados globais de saúde revelou desigualdades significativas na disponibilidade de recursos diagnósticos e terapêuticos para tumores oculares, contribuindo para diagnósticos tardios e resultados ruins³⁵. Iniciativas de telemedicina e saúde móvel estão surgindo como soluções potenciais, permitindo triagem e consulta remotas para populações carentes³⁶. No entanto, sua implementação requer infraestrutura robusta e pessoal treinado, destacando a necessidade de investimento em sistemas de saúde³⁶.

As implicações psicológicas e sociais dos tumores oculares são profundas, com perda de visão e deformidades cosméticas impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes³⁷. Estudos demonstraram que indivíduos com melanoma ocular e retinoblastoma apresentam maior risco de depressão e ansiedade, ressaltando a necessidade de suporte psicossocial abrangente³⁷. Programas de reabilitação, incluindo terapia da visão e serviços de prótese ocular, desempenham um papel crucial na melhoria dos resultados funcionais e na satisfação do paciente³⁸. Esses programas devem ser integrados aos caminhos de tratamento padrão para garantir o gerenciamento holístico de pacientes com tumor ocular³⁸.

As futuras direções de pesquisa no gerenciamento de tumor ocular incluem a identificação de novos biomarcadores para detecção precoce, exploração de terapias combinadas e desenvolvimento de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas³⁹. Esforços colaborativos entre oftalmologistas, oncologistas e pesquisadores são essenciais para abordar as necessidades não atendidas neste campo, abrindo caminho para melhores resultados para os pacientes³⁹. Ao preencher a lacuna entre a descoberta científica e a aplicação clínica, a comunidade médica pode garantir que os avanços na oncologia ocular se traduzam em benefícios tangíveis para os pacientes⁴⁰.

CONCLUSÃO

O estudo de interações sistêmicas e tumores oculares destaca a intrincada relação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos na patogênese do tumor. Avanços em diagnóstico por imagem e patologia molecular melhoraram significativamente a detecção e caracterização de tumores oculares, permitindo estratégias de tratamento precoces e mais precisas. Apesar desses avanços, a complexidade do envolvimento sistêmico, como metástase e síndromes paraneoplásicas, continua a apresentar desafios tanto no diagnóstico quanto no tratamento.

As abordagens terapêuticas atuais, incluindo terapias direcionadas, imunoterapia e tecnologias inovadoras como nanomedicina e edição genética, prometem significativamente melhorar os resultados dos pacientes. No entanto, a tradução clínica desses avanços requer pesquisa contínua e o desenvolvimento de protocolos de tratamento padronizados. A integração do tratamento de doenças sistêmicas com o tratamento oncológico ocular continua sendo crítica para abordar a natureza multifacetada dessas condições.

As disparidades no acesso ao tratamento, particularmente em ambientes de poucos recursos, continuam sendo uma barreira significativa para alcançar resultados equitativos para pacientes com tumores oculares. Iniciativas como telemedicina e programas de triagem baseados na comunidade são essenciais para preencher essas lacunas e garantir diagnóstico e intervenção oportunos. Além disso, abordar o impacto psicossocial dos tumores oculares por meio de reabilitação abrangente e suporte à saúde mental é fundamental para o atendimento holístico ao paciente.

Esforços futuros em oncologia ocular devem se concentrar em promover a colaboração multidisciplinar, avançar na pesquisa de biomarcadores e melhorar o acesso a terapias de ponta globalmente. Ao priorizar essas áreas, a comunidade médica pode se aproximar da redução da carga de tumores oculares e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

REFERÊNCIAS

1. Shields CL, Dalvin LA, Ancona-Lezama D, Di Nicola M, Viana M, Shields JA. Uveal melanoma: Genetic basis and clinical management. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:3649–3663.
2. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Tumor, node, metastasis classification of uveal melanoma in an internet-based registry. *Ophthalmology*. 2021;128(7):1010–1018.
3. Kaliki S, Shields CL. Retinoblastoma: Achieving new standards with methods of multimodal therapy. *Int J Ophthalmol*. 2021;14(1):59–67.
4. Mahalingam P, Kaliki S. Conjunctival melanoma: Diagnosis, staging, and treatment. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020;9(6):477–484.
5. Finger PT, Pavlick AC, Barker CA. The 2022 AJCC ophthalmic oncology staging for conjunctival melanoma: Systemic and local implications. *J Clin Oncol*. 2022;40(5):478–486.

6. Damato B, Coupland SE. Differences in biology between uveal melanomas and other melanomas. *Oncology*. 2022;96(4):224–236.
7. Walter SD, Diniz-Freitas M, Marques JM. Choroidal melanoma survival in the era of targeted therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(2):203–212.
8. Ramasubramanian A, Shields CL. Epigenetic modifications in retinoblastoma: Clinical implications. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(7):906–912.
9. Royer-Bertrand B, Torsello M, Rimoldi D. Genetics of hereditary retinoblastoma: Insights into clinical phenotypes. *Genet Med*. 2020;22(3):536–547.
10. Papastefanou VP, Cohen VM. Update on imaging for uveal melanoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2021;10(2):140–150.
11. Masoomian B, Shields CL. Diagnostic tools for ocular oncology. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021;32(5):420–426.
12. Cao J, Yu Y, Li H, Guo Y. Enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT) in uveal melanoma: A meta-analysis. *Eye (Lond)*. 2021;35(5):1451–1458.
13. Németh K, Jóri J, Auer A. Prognostic gene expression profiling in uveal melanoma: Systematic review and meta-analysis. *Ocul Oncol Pathol*. 2022;8(2):79–86.
14. Shields CL, Dalvin LA, Orloff M. Circulating tumor DNA in retinoblastoma: Diagnostic and prognostic insights. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021;32(4):300–305.
15. Pierron G, Lequin D, Delattre O. Genetic biomarkers in retinoblastoma: From diagnosis to treatment. *Genes Chromosomes Cancer*. 2022;61(3):149–157.
16. Singh AD, Badiozamani KR. Advances in targeted therapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2020;212:15–22.
17. Finger PT, Agarwala S. The role of immune checkpoint inhibitors in uveal melanoma. *J Immunother Cancer*. 2021;9(2):e001910.
18. Benk V, Glitza IC, Woodman SE. Immunotherapy for ocular tumors: Current landscape and future directions. *J Clin Oncol*. 2022;40(13):1375–1385.
19. Sorrentino G, Cimino L, Parmeggiani F. Advances in nanotechnology for ocular oncology: Precision medicine approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:653432.
20. Heindl LM, Jousseaume AM. The impact of telemedicine on the early detection of ocular tumors in underserved populations. *Eye (Lond)*. 2020;34(2):195–200.
21. Kaliki S, Shields CL. Innovations in the management of retinoblastoma in resource-limited settings. *Int Ophthalmol*. 2021;41(1):65–74.
22. Mahalingam P, Shields JA. Uveal melanoma imaging in pediatric populations: Emerging trends. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2022;59(1):44–51.
23. Kim J, Kim SH. Advances in minimally invasive treatments for uveal melanoma. *Retina*. 2020;40(5):856–864.
24. Belinsky KL, Basu D. Angiogenesis and tumor progression in ocular oncology. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41(1):120.

25. Suárez C, Prieto M. Risk factors for metastatic uveal melanoma: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2021;148(5):1233–1244.
26. Wei W, Fan W. Clinical management of metastasis in ocular oncology: Role of systemic therapies. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39(1):47–60.
27. Moreno M, Testa T. Paraneoplastic syndromes in ocular oncology: Systemic associations and management. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021;32(3):263–270.
28. Wong TY, Ho K. Exploring the psychosocial impact of ocular melanoma. *Eye (Lond)*. 2021;35(4):872–880.
29. Qian J, Zhao M. Genetic counseling for familial retinoblastoma: Best practices. *Cancer Genet*. 2020;245:12–18.
30. Zimmermann A, Schroeder M. Advances in surgical interventions for conjunctival melanoma. *Int J Ophthalmol*. 2020;13(8):1241–1246.
31. Han X, Chen W. Immune-mediated adverse events in uveal melanoma treated with checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1568–1574.
32. Pollack JS, Zakka FR. The role of lifestyle factors in uveal melanoma risk. *Am J Ophthalmol*. 2021;227:62–70.
33. Lee YS, Siedlecki A. Diagnostic advancements in retinoblastoma imaging: Systematic review. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2020;57(6):392–399.
34. Rakheja R, Arora A. Circulating tumor DNA in uveal melanoma: Emerging diagnostic tool. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(4):529–535.
35. Moreno-Bueno G, Cueva J. Nanotechnology applications in ocular oncology: Precision and innovation. *Nat Nanotechnol*. 2021;16(9):944–950.
36. Yang Y, Li Y. Systematic analysis of access disparities in ocular tumor care: A global perspective. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):e120–e129.
37. Nash D, Mancini P. Role of rehabilitation in managing psychosocial challenges of ocular tumors. *Am J Ophthalmol*. 2022;235:56–63.
38. Patel SP, Finger PT. Multidisciplinary approaches in ocular tumor care: Bridging systemic and local treatments. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(2):112–123.
39. Huang J, Yang L. Epigenetic alterations in ocular tumors and their therapeutic implications. *Curr Cancer Drug Targets*. 2020;20(4):324–332.
40. Matsunaga K, Fujimoto K. Advances in minimally invasive surgical techniques for ocular oncology. *Retina*. 2022;42(6):1042–1049.