



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



*"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"*

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 003-2024

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE MELFALAN
INTRA VITREO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON RETINOBLASTOMA”**

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, marzo del 2024



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

Revisión Rápida N° 003-2024 Eficacia y seguridad de melfalan intravítreo en pacientes pediátricos con retinoblastoma	Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

MG. Francisco Berrospi Espinoza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Gustavo Sarria Bardales

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

MC. Alexis Holguin Ruiz

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Rodrigo Motta Guerrero

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera: UFETS-INEN. Evaluación de Tecnología Sanitaria – Revisión Rápida N° 003-2024 Eficacia y seguridad de melfalan intra-vítreo en pacientes pediátricos con retinoblastoma; Lima, marzo de 2024.

Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartsvirtualufets@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA
CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 003-2024 Eficacia y seguridad de melfalan intravítreo en pacientes pediátricos con retinoblastoma	Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

INDICE

I. INTRODUCCION.....	4
II. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
III. RESUMEN DE LA EVIDENCIA.....	6
IV. EVIDENCIA INSTITUCIONAL	12
V. CONCLUSIONES	13



Revisión Rápida N° 003-2024 Eficacia y seguridad de melfalan intravítreo en pacientes pediátricos con retinoblastoma	Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

I. INTRODUCCION

El retinoblastoma es el cáncer ocular más comúnmente diagnosticado en edad pediátrica. Representa alrededor del 2.5-4% de todos los tumores malignos pediátricos. En los países desarrollados, la tasa de incidencia alcanza hasta 4.4 casos por millón, cifra relativamente superior que la de países de ingresos bajos.¹ El retinoblastoma puede tener una tasa de supervivencia global menor del 30%.² Es clásicamente diagnosticado en pacientes menores de 36 meses con leucocoria.³⁻⁴⁻⁵⁻⁶ La edad media de diagnostica es alrededor de los 18-20 meses, y el 95% de niños son diagnosticados dentro de los primeros 5 años.⁷⁻⁸ Anualmente, aproximadamente cincuenta pacientes nuevos son diagnostican de retinoblastoma en el INEN.⁹

La siembra vítrea es considerada un factor de riesgo mayor para la conservación ocular. Corresponde a focos tumorales avasculares, por lo que es difícil conseguir una dosis "tumoricida" con quimioterapia endovenosa a este nivel. Por ello se ideó una técnica segura de inyección intravítrea (IV). La aplicación de quimioterapia intravítrea se realiza a través de la inserción de una aguja 30 G a nivel de la pars plana libre del tumor, a 2.5-

¹ Group GRS. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. JAMA Oncol 2020;6:685-95.

² Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, White A, Zhao J, Munier FL, et al. Retinoblastoma. Nat Rev Dis Primers 2015;1:15021. doi:10.1038/nrdp.2015.21.

³ Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012 (Accessed on March 30, 2016).

⁴ Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. Br J Ophthalmol 2009; 93:21.

⁵ Seregard S, Lundell G, Svedberg H, Kivelä T. Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in Northern Europe: advantages of birth cohort analysis. Ophthalmology 2004; 111:1228.

⁶ Gregersen PA, Urbak SF, Funding M, et al. Danish retinoblastoma patients 1943-2013 - genetic testing and clinical implications. Acta Oncol 2016; 55:412.

⁷ National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program SEER*Stat Database: Incidence - SEER 18 (2000-2016) released April 2019, based on the November 2018 submission. www.seer.cancer.gov (Accessed on February 16, 2020).

⁸ Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, et al. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. Pediatrics 2003; 112:1248.

⁹ Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-acute-lymphoblastic-leukemia-in-adults?search=treatment%20of%20relapsed%20or%20refractory%20of%20acute%20lymphoblastic%20leukemia%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1



Revisión Rápida N° 003-2024 Eficacia y seguridad de melfalan intravítreo en pacientes pediátricos con retinoblastoma	Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

3.5 mm del limbo esclerocorneal en el meridiano deseado libre del tumor. Se inyecta el agente quimioterápico y antes de retirar la aguja, se aplica crioterapia. El objetivo de la quimioterapia IV es el control de la siembra vítrea.¹⁰ De no alcanzarse control de la siembra vítrea, el ojo comprometido por esta será enucleado.¹¹⁻¹²

II. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma con clasificación C y D, cuál es la eficacia y seguridad del Melfalan intravítreo?

P	Pacientes con diagnóstico de retinoblastoma con clasificación C y D
I	Melfalan intravítreo (IV)
C	Carboplatino intravítreo (IV)
O	Regresión de siembra vítrea Salvataje ocular Toxicidad grado 3-4

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

¹⁰ Runnels J, Acosta G, Rose A, Haynes M, Nikolaidis D, Wong A, Fiani B. The role for intra-arterial chemotherapy for refractory retinoblastoma: a systematic review. Clin Transl Oncol. 2021 Oct;23(10):2066-2077. doi: 10.1007/s12094-021-02610-z. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33826082.

¹¹ Munier, F.L., Soliman, S., Moulin, A.P., Gaillard, M.C., Balmer, A., Beck-Popovic, M. Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an antireflux procedure and sterilisation of the needle track. Br. J. Ophthalmol. 2012;96,1084–1087.

¹² Murphree AL. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. Ophthalmol Clin N Am. 2005;18:41–53, viii



Revisión Rápida N° 003-2024 Eficacia y seguridad de melfalan intravítreo en pacientes pediátricos con retinoblastoma	Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

De acceso libre: MEDLINE (a través de Pubmed)

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta marzo del presente año:

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA/TÉRMINO DE BÚSQUEDA	RESULTADO RESPUESTA PREGUNTA CLÍNICA
MELFALAN INTRAVÍTREO (IV)		
PUBMED	Search: ("melphalan"[MeSH Terms] OR "melphalan"[All Fields] OR "melfalan"[All Fields]) AND ("retinoblastoma"[MeSH Terms] OR "retinoblastoma"[All Fields] OR "retinoblastomas"[All Fields])	Resultados encontrados (marzo 2024): <ul style="list-style-type: none"> - 372 artículos Inclusión Final: <ul style="list-style-type: none"> - 01 revisión sistemática - 01 estudio prospectivo - 02 estudios retrospectivos

III. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

a) Sumarios

Uptodate¹³- Autores: Jonathan Kim, MDJesse L Berry, MD. Ultima actualizacion: 31 de marzo, 2021.

¹³ Disponible en: Smith SJ, Smith BD, Mohny BG. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. Br J Ophthalmol. 2014 Mar;98(3):292-7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303885. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24187047.



Revisión Rápida N° 003-2024 Eficacia y seguridad de melfalan intravítreo en pacientes pediátricos con retinoblastoma	Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

- La quimioterapia intravítrea se usa comúnmente junto con ACO o quimioterapia sistémica para el tratamiento de la "siembra vítrea" recidivante/refractaria y, en este contexto, tiene una tasa de éxito cercana al 100%. Históricamente, su uso fue limitado debido al riesgo de una posible diseminación tumoral después de la penetración intravítrea. Sin embargo; el uso de dosis de menor volumen, la reducción de la presión intraocular antes de la inyección, el sellado del lugar de la inyección y la irrigación de la superficie del ojo han eliminado cualquier riesgo de diseminación tumoral. La dosis óptima y la toxicidad potencial del tratamiento intravítreo aún no se han dilucidado completamente. Ha tenido un gran éxito en el tratamiento de la siembra vítrea y han diferido la necesidad del uso de radiación. Como conclusión, la quimioterapia intravítrea es una opción de tratamiento de la siembra intravítrea del retinoblastoma está contemplada en el sumario Uptodate.

b) Guías de Práctica Clínica

Se identificó en el portal de acceso público del INEN una guía de práctica clínica aprobada por resolución jefatural y publicada durante el año 2023. La "Guía técnica: Procedimiento Médico Quirúrgico Oncológico del Retinoblastoma"¹⁴, realizada por el Departamento de Oftalmología del INEN, donde señalan lo siguiente:

- Entre los esquemas de quimioterapia utilizados intravítreo para retinoblastoma del grupo C y D, contamos con Melfalan 50 mg (como clorhidrato) como el medicamento más utilizado y estudiado por sus buenos resultados. El éxito en el melfalan con respecto al control de siembra vítrea, alcanza el 69-100%, dado a dosis de 20 ug/0.05 ml.

c) Revisiones sistemáticas y meta-análisis

De las revisiones sistemáticas y meta-análisis encontradas en la búsqueda sistemática, se encontró 01 revisión sistemática/meta-análisis, la cual es descrita a continuación:

- Smith¹⁵ publicó una revisión sistemática en el año 2014 con el objetivo de evaluar la seguridad de la aplicación de quimioterapia intravítrea (QT-IV) desde que el primer caso reportado (1960). Se realizó una búsqueda en PubMed (1946 hasta la fecha de publicación), Scopus (todos los años hasta la fecha de publicación), Science Citation Index (1900 hasta la fecha de publicación) y Conference Proceeding Citation Index-Science (1990 hasta la fecha de publicación). Fueron incluidos todos los estudios que reportaron pacientes con diagnóstico de retinoblastoma tratados con inyección intravítrea como terapia oncológica, y tenían reportes de toxicidad ocular secundaria. Un total de 6504 estudios fueron

¹⁴ Disponible: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2023/06/154-2023.pdf>

¹⁵ Smith SJ, Smith BD, Mohny BG. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. Br J Ophthalmol. 2014 Mar;98(3):292-7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303885. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24187047.

"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
 "AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA
 CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

Revisión Rápida N° 003-2024 Eficacia y seguridad de melfalan intravítreo en pacientes pediátricos con retinoblastoma	Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

identificados, de los cuales 10 presentaban los criterios de inclusión señalados y fueron finalmente incluidos y evaluados en la presente revisión (Gráfico N°1).

Gráfico N°1: Estudios clínicos incluidos en la revisión sistemática

Table 2 Ocular side effects (SE) other than tumour spread in reports of IVIT from 1960 to 2013

Source	Year	Patients	Eyes	Injections —total	Ocular SE—no. of patients (serious SE)	Specific ocular complications—(no. of patients)—significant SE bold	Mean follow-up (mo)	Injection approach	Needle size	Injection therapy
Ericson and Rosengren ^{12*}	1960–1961	6	6	38	6 (3)	Transient incr IOP (6), transient vit opacity (6)†, intraocular irritation+vision loss (1)†, cataract +atrophia bulbi (1)†, vit hem+serous RD (1)	8	Posterior ciliary body	0.3 mm canula	Thiotepa, actinomycin D
Seregard <i>et al</i> ³	1995	3	3	17	2 (2)	Cataract (2)†	53.6	Pars plana	N/A	Thiotepa
Chevez-Barrios <i>et al</i> ¹³	2005	8	8	21	6 (0)§	Vit cond/banding (8)†, mild-mod infl (6)†, corneal oedema (2)†, incr IOP (2), vit hem on histopath exam (3)	12.25¶	Corneal	30G	Adenoviral vector carrying herpes simplex thymidine kinase gene
Kivela <i>et al</i> ⁸	2011	5	6	131	5 (0)	Conj hem (5), transient conjunctivitis (3), transient keratitis (1), cataract (1) **, mild vit hem (1)	12.3	Pars plana	30G	Methotrexate
Suzuki and Kaneko ¹⁰	2011	227	237	896	8 (8)††	Vit hem (2), RD (1), chorioret atrophy (2), iris atrophy (3)	91	Pars plana††	30/32G††	Melphalan
Smith <i>et al</i> ⁴	2012	2	2	2	1 (0)	Injection site erythema (1)	41.5	Pars plana	32G	Carboplatin
Munier <i>et al</i> ⁷	2012	30	30	135	4 (0)	Transient vit hem (3), subtenon hem (1)	11.35§§	Pars plana	32G	Melphalan (2,4), carboplatin (1), ranibizumab (5)
Ghassemi and Shields ⁹	2012	12	12	33	6 (4)¶¶	Retinal vasculitis and RPE mottling (1), preret hem (1), phthisis (4), cataract (1), vit hem (2), PS (1)†	32	Corneal(2)/ Pars plana(10)	30G	Melphalan
Brodie <i>et al</i> ²²	2012	1	1	8	0 (0)	No change in ERG s/p IVIT	2	Pars plana	32G	Melphalan
Sun <i>et al</i> ²¹	2013	1	1	6	0 (0)	No change in VA, normal IOP, no retinal vascular changes observed	12	Pars plana	30/32G††	Melphalan
Totals	1960–2013	295	306	1287	38 (17)		74.1 mean, range 2–91			

En los 10 estudios incluidos, un total de 38 pacientes presentaron efectos adversos oculares (17 significativos, 21 menores) de una cohorte de 295 pacientes con retinoblastoma (306 ojos) tratados con 1287 inyecciones intravítreas. Doscientos sesenta y ocho (88.5%) recibieron tratamiento estándar con melfalan intravítreo (8-30 ug). De los 17 pacientes que presentaron eventos adversos significativos, 08 recibieron melfalan intravítreo a dosis 8-24 ug, mientras que 05 presentaron complicaciones potencialmente a dosis de 50 ug. La proporción de pacientes tratados con melfalan intravítreo que experimentaron efectos adversos oculares significativos fue del 0.031 (8/261; IC 95%: 0.013-0.06). Los eventos adversos incluían atrofia de iris (03 pacientes), atrofia corioretiniana (02 pacientes), hemorragia intravítrea (01 paciente) y desprendimiento de retina (01 paciente). La proporción de pacientes tratados con melfalan que presentaron atrofia del iris y corioretinitis atrófica fueron 0.01 (3/261; IC 95%: 0.002-0.03) y 0.008 (2/261; IC 95%: 0.0009-0.027), respectivamente. Mientras que la proporción de pacientes que presentaron desprendimiento de retina y hemorragia vítrea significativa fueron de 0.007 (2/295; IC 95% 0.0008-0.024) para ambos. Veintiún pacientes desarrollaron efectos adversos menores: incremento transitorio de la presión intraocular, opacidad vítrea transitoria, condensación vítrea, inflamación ocular leve-moderada, y hemorragia vítrea descubierta en examen histopatológico, hemorragia conjuntival, conjuntivitis transitoria, queratitis transitoria, cataratas, eritema en sitio de inyección, hemorragia subretiniana, hemorragia preretiniana y vasculitis retiniana con alteraciones del epitelio pigmentario de la retina. Muchos pacientes experimentaron más de un efecto adverso menor (no especificado por estudio). Los autores del estudio concluyen que las complicaciones oculares significativas de la quimioterapia intravítrea son poco comunes, y este riesgo puede reducirse a través de una aplicación más cuidadosa de inyección y la estandarización de régimen de dosis.

Con respecto al análisis de los resultados, al aplicar los criterios del AMSTAR

Revisión Rápida N° 003-2024 Eficacia y seguridad de melfalan intravítreo en pacientes pediátricos con retinoblastoma	Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

II¹⁶, encontramos que la revisión sistemática incluía sólo estudios observacionales sin brazo comparador. Si bien la metodología y la pregunta de investigación fueron explicados adecuadamente, no se explica la forma de extracción de los datos ni se especificó el motivo de exclusión de los estudios que no ingresaron al análisis final. El estudio no tuvo meta-análisis final y tampoco se analizó el riesgo de sesgo de los estudios de forma individual o en conjunto. Por lo expuesto, se otorga un nivel de confianza Muy Bajo a los resultados obtenidos.

Tabla 1: Análisis de los criterios de evaluación del AMSTAR II

Ítems evaluados	Análisis
1. Pregunta de investigación	Claramente formulada
2. Establecimiento de la metodología antes de realizar la revisión	La metodología se elaboró antes de ejecutar la revisión
3. Diseño de investigación que se incluirá en la revisión	Se explica el tipo de investigación que se desarrolla
4. Estrategia de búsqueda	Adecuada y completa, incluyendo varias bases de datos electrónicas
5. Selección de estudios	No se especifica si el análisis de datos se realizó en duplicado
6. Recopilación y extracción de datos	No se explica si extracción de datos se realizó en duplicado
7. Listado de estudios excluidos y razón de exclusión	No hay una lista de estudios excluidos y por qué de la exclusión
8. Características de los estudios incluidos	Si se presentan los estudios incluidos de manera apropiada y completa
9. Detección y evaluación del riesgo de sesgo	No evaluó adecuadamente el riesgo de sesgo en los estudios incluidos
10. Fuentes de financiamiento de los estudios incluidos	No se informó sobre las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos
11. Meta-análisis adecuado	No se realizó un meta-análisis
12. Consideración del riesgo de sesgo en el meta-análisis	No se realizó un meta-análisis
13. Consideración del riesgo de sesgo para interpretar y discutir los resultados	No verifico el riesgo de sesgo individualmente de los estudios
14. Consideración de la heterogeneidad	No se investigó completamente fuentes individuales de heterogeneidad
15. Sesgo de publicación	No se consideró sesgo de publicación al momento de presentar los resultados

¹⁶ Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008. PMID: 28935701; PMCID: PMC5833365.



Revisión Rápida N° 003-2024 Eficacia y seguridad de melfalan intravítreo en pacientes pediátricos con retinoblastoma	Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

16. Conflictos de interés	No hay declaración de conflicto de intereses
---------------------------	--

d) Estudios prospectivos

No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados en la búsqueda sistemática realizada en MedLine que respondan la pregunta de investigación establecida. Se encontró un estudio prospectivo, el cual es descrito a continuación:

- Said¹⁷(2018) publicó un estudio con el objetivo de comparar los tratamientos de melfalan y carboplatino en retinoblastoma. El estudio evaluó la regresión de la siembra vítrea, necesidad de otras modalidades de tratamiento para salvataje ocular y eventos adversos. Este es el único estudio prospectivo, comparativo, no aleatorizado, realizado por la universidad del Cairo, que incluyó pacientes con retinoblastoma con siembra vítrea. Se subdividió a los pacientes en dos grupos: Grupo I, el cual recibió carboplatino (vía sub tenon); y el Grupo II, que recibió melfalan (vía intravítrea). Las inyecciones fueron aplicadas cada 2-4 semanas. Treinta y tres pacientes fueron incluidos en este estudio. Diecisiete ojos (16 pacientes) en el grupo I y 16 ojos (16 pacientes) en el grupo II fueron incluidos. Después del tratamiento, 10 pacientes presentaron salvataje ocular completo; el 23.5% con la aplicación de carboplatino y 37.5% con melfalan. Las cifras de salvataje ocular aumentaron hasta 47.1% y 75% con la aplicación de radiación externa, respectivamente; aunque sin significancia estadística ($p=0.16$). La media y mediana de tiempo de aplicación de tratamiento fue 2 años para el grupo I y 2.37 años para el grupo II. Las complicaciones reportadas fueron: edema periorbitario en todos (100%) los ojos y alteraciones en la motilidad ocular en 13 ojos (76.5%) con carboplatino; y hemorragia vítrea en 2 ojos (31.25%) con melfalan. Los autores concluyeron que la quimioterapia es segura y puede salvar hasta el 30.3% de ojos sin necesidad de otras modalidades de terapia, y que existe una superioridad del melfalan intravítreo sobre carboplatino, aunque sin diferencia estadística.

Con respecto al análisis según GRADE, el estudio de Said¹⁷ es de carácter prospectivo, con un brazo comparador, aunque no aleatorizado. La falta de aleatorización del grupo comparador puede afectar los resultados del estudio. De la misma forma, señalamos que el estudio no analiza el riesgo de sesgos que pueden afectar la confianza de los resultados. Por lo explicado se otorga un nivel de calidad de evidencia Moderada a los resultados expuestos.

Tabla 2: Desenlaces evaluados según la metodología GRADE

Estudio	Objetivos de estudio	Calidad de Evidencia
---------	----------------------	----------------------

¹⁷ Said AMA, Aly MG, Rashed HO, Rady AM. Safety and efficacy of posterior sub-Tenon's carboplatin injection versus intravitreal melphalan therapy in the management of retinoblastoma with secondary vitreous seeds. Int J Ophthalmol. 2018 Mar 18;11(3):445-455. doi: 10.18240/ijo.2018.03.15. PMID: 29600179; PMCID: PMC5861235.

Revisión Rápida N° 003-2024 Eficacia y seguridad de melfalan intravítreo en pacientes pediátricos con retinoblastoma	Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

Said (2018)	<ul style="list-style-type: none">- 10 pacientes presentaron salvataje ocular completo; el 23.5% con la aplicación de carboplatino y 37.5% con melfalan.- Las complicaciones reportadas fueron: edema periorbitario (100%) y alteraciones en la motilidad ocular (76.5%) y hemorragia vítrea (31.25%).	Moderado ⊕⊕⊕
-------------	---	-----------------

e) Estudios retrospectivos

Se identificaron dos estudios retrospectivos, ambos posteriores a la fecha de publicación de la revisión sistemática por Smith y colaboradores, descrita en apartados previos. Estos estudios son descritos a continuación:

- Yousef¹⁸ (2021) publicó un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de melfalan intravítreo como tratamiento de pacientes con retinoblastoma. En total, se trataron 27 ojos con 108 inyecciones para pacientes con siembra vítrea recurrente (16 ojos) o refractario (11 ojos), correspondientes al periodo desde enero del 2014 hasta junio del 2020. Un total de 15 pacientes (56%) eran hombres, y 20 (74%) tenían enfermedad bilateral. En el momento del diagnóstico, la mayoría (n=21) de los ojos inyectados pertenecían al grupo D, y 6 pacientes al grupo C. La siembra vítrea presentó regresión completa en 21 (78%) ojos; 100% (n=10) para siembra focal; 65% (n=11/17 ojos) para siembra difusa (p=0.04). Siete (64%) ojos con siembra refractaria y 14 (87%) ojos con siembra recurrente alcanzaron respuesta completa (p=0.37). En total, 16 (59%) ojos desarrollaron efectos secundarios: toxicidad retiniana (48%), sinequias pupilares (15%), cataratas (30%), atrofia del iris (7%) y atrofia retina y óptica (4%). Ningún paciente desarrolló recurrencia del tumor orbitario o metástasis a distancia. Los autores concluyen que melfalán es eficaz (más para siembra focal que difusa) y es una modalidad de tratamiento relativamente segura que puede mejorar los resultados de recuperación ocular.
- Ji¹⁹ (2016) publicó un estudio retrospectivo que incluyó pacientes procedentes de China, con retinoblastoma con siembra vítrea, tratados con melfalan intravítreo. Diecisiete pacientes (19 ojos) con siembra vítrea fueron incluidos en el estudio. Se alcanzó un control exitoso de siembra vítrea en 16 de 19 ojos

¹⁸ Yousef YA, Al Jboor M, Mohammad M, Mehyar M, Toro MD, Nazzal R, Alzureikat QH, Rejdak M, Elfalah M, Sultan I, Rejdak R, Al-Hussaini M, Al-Nawaiseh I. Safety and Efficacy of Intravitreal Chemotherapy (Melphalan) to Treat Vitreous Seeds in Retinoblastoma. *Front Pharmacol.* 2021 Jul 12;12:696787. doi: 10.3389/fphar.2021.696787. PMID: 34322023; PMCID: PMC8311556.

¹⁹ Ji X, Hua P, Li J, Li J, Zhao J, Zhao P. Intravitreal Melphalan for Vitreous Seeds: Initial Experience in China. *J Ophthalmol.* 2016;2016:4387286. doi: 10.1155/2016/4387286. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26977313; PMCID: PMC4761678.



Revisión Rápida N° 003-2024 Eficacia y seguridad de melfalan intravítreo en pacientes pediátricos con retinoblastoma	Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

(84.21%). Se obtuvo retención del globo ocular en el 73.68% de casos (14/19). La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 26 meses (rango: 17-42 meses). No hubo casos de extensión epibulbar o metástasis sistémica.

Con respecto al análisis según GRADE, los resultados de los trabajos de Yousef y Ji son de tipo observacional de brazo único, lo cual le otorga un bajo nivel de evidencia (Tabla 3). Si bien la pregunta y la metodología está descrita adecuadamente en ambos estudios, ellos carecen de un adecuado análisis de sesgos, inconsistencia o imprecisión. Por lo explicado se otorga un nivel de calidad de evidencia de Muy Bajo a los resultados expuestos.

Tabla 3: Desenlaces evaluados según la metodología GRADE

Estudio	Objetivos de estudio	Calidad de Evidencia
Yousef (2021) ¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> - La siembra vítrea presentó regresión completa en 21 (78%) ojos; 100% (n=10) para siembra focal y 65% (n=11/17 ojos) para siembra difusa (p=0.04). - Siete (64%) ojos con siembra refractaria y 14 (87%) ojos con siembra recurrente alcanzaron respuesta completa (p=0.37). 	Muy Bajo ⊕
Ji (2016) ¹⁹	<ul style="list-style-type: none"> - Control exitoso de siembra vítrea en 16 de 19 ojos (84.21%). - Se obtuvo retención del globo ocular en el 73.68% de casos (14/19). - No metástasis a distancia en 26 meses de mediana de seguimiento. 	Muy Bajo ⊕

IV. EVIDENCIA INSTITUCIONAL

Se conversa con un representante del departamento de oftalmología, solicitando la base de pacientes pediátricos con diagnóstico de retinoblastoma que recibieron melfalan intravítreo del INEN. A modo de respuesta, fue entregado un correo donde figura la lista de 14 pacientes con el diagnóstico señalado, quienes recibieron tratamiento intravítreo durante su evolución. Se procede a realizar una matriz tipo Excel donde se colocaron los ítems de interés a recabar (sexo, edad, fecha de diagnóstico, tiempo de tratamiento con melfalan, toxicidad grado 3-4 y fecha de última consulta externa en el INEN).

Nueve de los 14 casos de pacientes brindados por el departamento de oftalmología recibieron tratamiento con melfalan intravítreo en el INEN. La mediana de edad de los pacientes fue 6 meses, con una media de 7.44 meses (rango: 1 mes-7 años) al momento del diagnóstico. El 55% de los pacientes eran de sexo femenino y 45% sexo masculino. Los pacientes fueron diagnosticados de retinoblastoma durante el periodo 2018-2023.



Revisión Rápida N° 003-2024 Eficacia y seguridad de melfalan intravítreo en pacientes pediátricos con retinoblastoma	Código: UFETS-INEN.RR N° 003-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

La mediana de tiempo de tratamiento con melfalan intravítreo fue de 7 meses (rango: 1-22 meses). Uno de los pacientes presentó espasmo laríngeo secundario a la administración de melfalan. Ningún paciente presentó toxicidad grado 3-4 por la quimioterapia. La mediana de supervivencia global fue de 48 meses (rango: 1-60 meses). Vale la pena señalar que todos los pacientes se mantenían vivos hasta la fecha de recolección de estos datos (marzo 2024), y el plan de terapia es que continúen atendándose ambulatoriamente en consulta externa del INEN.

V. CONCLUSIONES

1. Retinoblastoma es el cáncer ocular más frecuente diagnosticado en edad pediátrica y la siembra vítrea es considerada un factor de riesgo mayor para la conservación ocular.
2. La quimioterapia intravítrea es un método a través del cual se inyecta Melfalan a través de la pars plana, alcanzándose niveles suficientes de quimioterapia a nivel local, con el objetivo de destruir la siembra vítrea.
3. Un sumario recomienda quimioterapia intravítrea como una opción de tratamiento de la siembra intravítrea de retinoblastoma.
4. La "Guía técnica: Procedimiento Médico Quirúrgico Oncológico del Retinoblastoma", publicada por el Departamento de Oftalmología del INEN durante el 2023, recomienda el uso intravítreo con Melfalan 50 ug para retinoblastoma del grupo C y D.
5. Una revisión sistemática determinó que las complicaciones oculares significativas secundarias a la quimioterapia intravítrea son poco comunes (AMSTAR II – Nivel muy bajo de confianza).
6. Un estudio prospectivo determinó que la quimioterapia es segura y puede alcanzar tasas de salvataje ocular de hasta el 30.3%, y que existe una aparente superioridad del Melfalan intravítreo por encima del Carboplatino (Calidad de evidencia Moderada, según GRADE).
7. Dos estudios retrospectivos determinaron que Melfalan alcanza una regresión del 100% en siembra vítrea focal y 65% en siembra difusa. La tasa de salvataje ocular obtenida es del 73.68% y durante el seguimiento no presentaron metástasis a distancia (Calidad de evidencia Muy Baja, según GRADE).
8. Melfalan ha sido utilizado de forma intravítrea en el INEN, demostrando ser seguro.