



Universidad Nacional
Federico Villarreal

Vicerrectorado de
INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA “HIPÓLITO UNANUE”

**COMPARACIÓN ENTRE QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL Y ENDOVENOSA
EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA INTRAVÍTREA PARA EL MANEJO
DE RETINOBLASTOMA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS**

Líneas de Investigación: Salud Pública

Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Téllez Chirinos, Walter Andreé Epifani

ASESOR

Dr. Cerna Iparraguirre, Fernando Jesús

Lima, Perú

2020

Índice

Resumen.....	4
Abstract.....	5
I. Introducción.....	6
1.1 Descripción y formulación del problema.....	7
1.2 Antecedentes.....	9
1.3 Objetivos.....	12
1.3.1 Objetivo general.....	12
1.3.2 Objetivos específicos.....	12
1.4 Justificación.....	13
1.5 Hipótesis.....	15
II. Marco teórico.....	16
2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación.....	16
III. Método.....	22
3.1 Tipo de investigación.....	22
3.2 Ámbito temporal y espacial.....	22
3.3 Variables.....	22
3.4 Población y muestra.....	27
3.5 Instrumentos.....	28
3.6 Procedimientos.....	28
3.7 Análisis de datos.....	29
3.8 Aspectos éticos.....	30
IV. Resultados.....	31
V. Discusión de los resultados.....	74
VI. Conclusiones.....	80
VII. Recomendaciones.....	82
VIII. Referencias.....	83
IX. Anexos.....	93

Índice de tablas

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.....	34
Tabla 2. Características de las técnicas usadas para la quimioterapia.....	42
Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con retinoblastoma.....	53
Tabla 4. Desenlaces generales y oculares de los pacientes con retinoblastoma tratados con QTiv.....	62
Tabla 5. Resumen de hallazgos para evaluar la certeza de la evidencia para QT EV + QTiv versus QT IA + QTiv, usando metodología GRADE.....	72
Tabla 6. Resumen de hallazgos para evaluar la certeza de la evidencia para QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv, usando metodología GRADE.....	72

Índice de figuras

Figura 1. Flujograma PRISMA de la búsqueda y selección de estudios.....	31
Figura 2. Distribución de estudios y número de ojos por cada combinación de quimioterapia.....	60
Figura 3. Riesgo de sesgo para estudios de series de casos.....	68
Figura 4. Forest plot de QT EV + QTiv versus QT IA + QTiv para cada desenlace evaluable. A , Forest plot de QT EV + QTiv versus QT IA + QTiv para sobrevida ocular. B , Forest plot de QT EV + QTiv versus QT IA + QTiv para recurrencia. C , Forest plot de QT EV + QTiv versus QT IA + QTiv para regresión de siembras intraoculares. D , Forest plot de QT EV + QTiv versus QT IA + QTiv para complicaciones oculares.....	69
Figura 5. Forest plot de QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv para cada desenlace evaluable. A , Forest plot de QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv para sobrevida ocular. B , Forest plot de QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv para recurrencia. C , Forest plot de QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv para regresión de siembras intraoculares. D , Forest plot de QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv para complicaciones oculares.....	70

Resumen

Objetivo: Determinar si la quimioterapia intrarterial más quimioterapia intravítrea es mejor que la quimioterapia endovenosa más quimioterapia intravítrea para el manejo del retinoblastoma. **Métodos:** Revisión sistemática con meta-análisis. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Pubmed/Medline, Scopus y CENTRAL. Se planteó incluir estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados que evalúen niños con retinoblastoma y tratados con quimioterapia endovenosa (QT EV) y/o intraarterial (QT IA) en combinación con quimioterapia intravítrea (QTiv). Se hallaron los riesgos atribuibles para cada desenlace como medida del efecto de las exposiciones en estudio y las meta-regresiones fueron efectuados tomando modelos de efectos aleatorios. La certeza de la evidencia fue evaluada usando la metodología "Grading of recommendations assessment, development, and evaluation" (GRADE). **Resultados:** Veinte estudios fueron elegidos para su inclusión en la síntesis cualitativa. Los estudios meta-analizados no mostraron efectos significativos para la supervivencia ocular, recurrencia, regresión de siembras, ni complicaciones oculares. **Conclusión:** En conclusión, ante la insuficiente certeza de la evidencia disponible y los efectos encontrados en los meta-análisis no es posible recomendar alguna combinación de modalidades de quimioterapia sobre alguna otra. Por lo tanto, se debería de seguir considerando a ambas opciones en combinación con QTiv para el manejo conservador de los pacientes con retinoblastomas, en especial, los que presentes siembras intraoculares

Palabras clave: Retinoblastoma; Protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica; Resultado del tratamiento; Metaanálisis (Fuente: DeCS)

Abstract

Objective: To determine if intra-arterial chemotherapy plus intravitreal chemotherapy is better than intravenous chemotherapy plus intravitreal chemotherapy for the management of retinoblastoma. **Methods:** Systematic review and meta-analysis. A systematic search was performed in the Pubmed/Medline, Scopus and CENTRAL databases. We planned to include observational studies and randomized clinical trials evaluating children with retinoblastoma and treated with intravenous (QT EV) and/or intra-arterial (QT IA) chemotherapy in combination with intravitreal chemotherapy (QTiv). The risks differences for each outcome were calculated as measure of the effect of the exposures and the meta-regressions were carried out using random effects models. The certainty of the evidence was evaluated using the "Grading of ecommendations assessment, development, and evaluation" (GRADE) methodology. **Results:** Twenty studies were chosen for inclusion in the qualitative synthesis. Meta-analyzed studies did not show significant effects for ocular survival, recurrence, regression of seeding, or ocular complications. **Conclusion:** In conclusion, given the insufficient certainty of the available evidence and the effects found in the meta-analyzes, it is not possible to recommend any combination of chemotherapy modalities over any other. Therefore, both options should continue to be considered in combination with QTiv for the conservative management of patients with retinoblastomas, especially those with intraocular seeding.

Palabras clave: Retinoblastoma; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Treatment outcome; Meta-analysis (Source: MeSH)

I. INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma (RB) es el cáncer característico de la niñez temprana. Aunque comúnmente es reportado como un tumor raro, en realidad la evidencia estadística lo calificaría como el tumor más frecuente en oftalmología (Kivela, 2009, p. 1129).

Existen ciertos factores predisponentes a encontrarse un RB esporádico tales como la edad, siendo una décima parte de los RB diagnosticados en la etapa neonatal durante el primer mes de vida o incluso al nacimiento (Kivela & Hajistilianou, 2017, p. 197); el sexo que en algunos reportes se expresa una mayor proporción de casos en el sexo masculino que van de una razón masculino/femenino de 1,12 a 1,64 (Li, Chen, Tsai, Sheu, Yeh, & Tsai, 2016, p. 839; Moreno, Sinaki, Fandiño, Dussel, Orellana, & Chantada, 2014, p. 1610; Park, Woo, & Park, 2014, p. 2816; Rangamani et al., 2015, p. 4193), aunque en dos reportes con gran cantidad de pacientes involucrados (más de 1000 cada uno) se reportaron razones de 1,07 (MacCarthy et al., 2009, p. 33) y 1,09 (Andreoli, Chau, Shapiro, & Leiderman, 2017, p. 592). La etnia que no cuenta con evidencia consistente sobre una mayor de la incidencia de la enfermedad en alguna raza o etnia. Solo existe reportes recientes de mayor incidencia de RB bilateral en la población hispana en estudios realizados en Estados Unidos (EE.UU) (Friedrich, Itriago, Rodriguez-Galindo, & Ribeiro, 2017; Steliarova-Foucher et al., 2017, p. 719). La influencia parental donde se resalta el rol de la edad de los padres con énfasis en la edad de la madre y el tabaquismo materno durante la gestación. Finalmente, la presencia de lesiones premalignas como el retinoma el cual, es un tumor quiescente con mutaciones en ambos alelos para el gen RB1 y tiene altas probabilidades de progresar a un RB (Munier et al., 2019).

Se estima que el 50% de los pacientes con retinoblastoma son de carácter hereditario (MacCarthy et al., 2009, p. 33). Los pacientes con líneas germinales RB1

mutadas están en mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas secundarias de causa primaria, siendo esta la primera de muerte en estos pacientes (Munier et al., 2019).

Los tratamientos brindados para el manejo del RB tienen influencia sobre la probabilidad de desarrollar neoplasias secundarias a largo plazo, incrementándose dichas probabilidades más en los pacientes que reciben radioterapia con haz externo (RTHE) (Temming et al., 2017, p. 71). Aunque la información es limitada sobre la contribución de la quimioterapia al riesgo de desarrollar neoplasias malignas secundarias, se ha estimado que dicho riesgo sería 3 veces menor en comparación con los pacientes tratados con RTHE (Temming et al., 2017, p. 71).

La quimioterapia es por tanto en los últimos años la terapia de primera elección en pacientes que reciben un manejo conservador.

1.1 Descripción y formulación del problema

El RB es el tumor maligno más frecuente en la infancia, representando el 17% de los cánceres neonatales, 13% de los cánceres infantiles y el 6% de los cánceres en menores de 5 años (Munier et al., 2019). El manejo terapéutico de este tumor ha evolucionado desde la introducción de la enucleación en su tratamiento a mediados del siglo XIX, pasando por una época de radioterapia complementada con modalidades terapéuticas focales como la crioterapia, la fotocoagulación con xenón y la braquiterapia en ojos con enfermedad poco avanzada, hasta la aplicación de la quimioterapia como tratamiento de primera línea conservador (Munier et al., 2019).

Desde la introducción de la quimioterapia en reemplazo de la radioterapia en 1996, se ha evidenciado un progreso considerable hasta la actualidad, generándose novedosos métodos de administración de la quimioterapia hacia la lesión tumoral; por lo tanto, actualmente contamos con la administración endovenosa, la intraarterial

introducida en el 2008, la intravítrea introducida en el 2012, y la intracameral introducida en el 2015 (Munier et al., 2019).

La combinación de las diferentes modalidades de entrega de la quimioterapia ha evidenciado importantes mejoras en los desenlaces terapéuticos tales como en la supervivencia de los pacientes, la supervivencia ocular, metástasis, recurrencias, entre otros (Munier et al., 2019). Se han planteado diversas indicaciones para cada tipo de administración de quimioterapia (Munier et al., 2019); sin embargo, las guías de práctica clínica sobre el manejo terapéutico del retinoblastoma son escasas, y las existentes tienen más de cinco años de antigüedad.

Diferentes estudios de diferentes diseños metodológicos han reportado resultados discrepantes con respecto a la eficacia de las diferentes formas de administración de quimioterapia en el manejo del retinoblastoma. Solo existe una revisión sistemática que ha evaluado la eficacia terapéutica de dos tipos de quimioterapia, quimioterapia endovenosa (QT EV) versus quimioterapia intraarterial (QT IA), donde se sugieren estudios más grandes con mayor tiempo de seguimiento para llegar a una conclusión más sólida (Chen et al., 2018, p. 486).

1.1.1 Formulación del problema

Problema general:

- ¿Es la quimioterapia intraarterial más quimioterapia intravítrea mejor que la quimioterapia endovenosa más quimioterapia intravítrea para el manejo del retinoblastoma?

Problemas específicos:

- ¿Cuáles son las características generales de los estudios a incluirse en la presente revisión sistemática?

- ¿Cuáles son las características del tratamiento instaurado en los estudios a incluirse en la presente revisión sistemática?
- ¿Cuáles son los desenlaces relacionados a la quimioterapia reportados en los estudios a incluirse en la presente revisión sistemática?
- ¿Cuáles son los desenlaces oncológicos oculares reportados en los estudios a incluirse en la presente revisión sistemática?
- ¿Existe sesgo de publicación en los estudios a incluirse en la presente revisión sistemática?
- ¿Qué tipo de combinación de modalidades de quimioterapia favorecerán los estimadores meta-analizados de las variables referentes a los desenlaces relacionados a la quimioterapia?
- ¿Qué tipo de combinación de modalidades de quimioterapia favorecerán los estimadores meta-analizados de las variables referentes a los desenlaces oncológicos oculares?

1.2 Antecedentes

A continuación se presentará todas las revisiones sistemáticas que hayan evaluado algún tópico referente al manejo terapéutico del retinoblastoma.

1.2.1 Antecedentes internacionales

Chen, Q., et al. (Chen et al., 2018, p. 486) publicaron en el 2018 una revisión sistemática con meta-análisis titulada “*Comparison between intravenous chemotherapy and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a meta-analysis*” en la revista *BMC Cancer* se tuvo como objetivo evaluar la eficacia clínica de la quimioterapia endovenosa versus la quimioterapia intra-arterial a través de la síntesis cualitativa y cuantitativa (meta-análisis) de la evidencia disponible hasta ese momento. Se realizó la búsqueda sistemática hasta lo último publicado en el 2017. Se concluyó que la

quimioterapia intraarterial tuvo ventajas en ojos con enfermedad avanzada incluyendo aquellos del grupo D, IV y V, pero no en los grupos A,B, C y E, y I, II y III. La tasa de éxito total fue mayor para la quimioterapia intraarterial que para la endovenosa. Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas para la recurrencia ni metástasis. Los autores terminan sugiriendo la realización de estudios más grandes con un tiempo de seguimiento más largo para confirmar sus hallazgos.

Smith, S.J., et al. (Smith & Smith, 2013, p. 1231) publicaron en el 2013 una revisión sistemática sin meta-análisis titulada “*Evaluating the risk of extraocular tumour spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review*” en la revista *British journal of ophthalmology* se plantearon evaluar el riesgo de diseminación extraocular de la enfermedad en pacientes que recibieron inyecciones intravítreas de quimioterapia para retinoblastoma. Concluyeron que la diseminación extraocular en pacientes que reciben quimioterapia intravítrea es rara, y dicho riesgo es significativamente reducido con el uso de técnicas diseñadas para brindar mayor seguridad de la aplicación de estas inyecciones intravítreas.

Jaradat, I., et al. (Jaradat, Mubiden, Salem, Abdel-Rahman, Al-Ahmad, & Almousa, 2012, p. 107) realizaron una revisión sistemática titulada “*High-dose chemotherapy followed by stem cell transplantation in the management of retinoblastoma: a systematic review*” con el propósito de evaluar altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante de células madres, en el tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica o con recaídas, pacientes con enfermedad trilateral y bilateral y pacientes con márgenes quirúrgicos que tomen el nervio óptico y tengan extensión extraescleral. Concluyeron que es posible un buen control de la enfermedad con altas dosis de quimioterapia consistente en un agente de platino, un componente alquilante y etoposido, seguidas de trasplante de células madres para tumores sin

metástasis en el sistema nervioso central, retinoblastoma trilateral o bilateral, y en paciente con tumores con márgenes quirúrgicos en el nervio óptico y/o extensión extraescleral.

Smith, S.J., et al. (Smith, Smith, & Mohny, 2014, p. 292) publicaron una revisión sistemática titulada “*Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review*” en la revista *British journal of ophthalmology*. Dicha revisión sistemática se propuso analizar los efectos colaterales de la quimioterapia intravítrea en pacientes con retinoblastoma. Concluyendo que las complicaciones oculares significativas son poco comunes en los pacientes con retinoblastoma tratados con quimioterapia intravítrea.

Monroy, J.E., et al. (Moroy, Orbach, & VanderVeen, 2014, p. 429) publicaron una revisión sistemática titulada “*Complications of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma*” en la revista *Seminars in ophthalmology* donde evaluaron las complicaciones de la quimioterapia intraarterial para retinoblastoma. Concluyendo que la mayoría de las complicaciones que se presentan son debidas a la misma técnica de colocación del catéter arterial.

Fabian, I.D., et al. (Fabian, Johnson, Stacey, Sagoo, & Reddy, 2017) publicaron una revisión sistemática titulada “*Focal laser treatment in addition to chemotherapy for retinoblastoma*” en la revista *Cochrane database of systematic reviews* donde se propusieron evaluar la efectividad y seguridad de la terapia focal con laser luego de aplicar quimioterapia sistémica en pacientes con retinoblastomas intraoculares. Sin embargo, no encontraron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que cumplieran con sus criterios de inclusión en la literatura médica disponible hasta ese momento.

Ravindran, K., et al. (Ravindran, Dalvin, Pulido, & Brinjikji, 2019, p. 1266) publicaron una revisión sistemática con meta-análisis titulada “*Intra-arterial*

chemotherapy for retinoblastoma: an updated systematic review and meta-analysis” en la revista *Journal of neurointerventional surgery* donde se proponía evaluar el efecto de la quimioterapia intraarterial sobre las tasas de metástasis y sobrevida ocular en pacientes con retinoblastoma. En dicha revisión sistemática solo un estudio fue comparable debido a una alta heterogeneidad además se incluyeron diferentes diseños de estudio. No se pudo llegar a adecuadas conclusiones debido a la heterogeneidad de los estudios y a que se reportaban cortos periodos de seguimiento, requiriéndose así más estudios mejores diseñados para poder llegar a una conclusión.

1.2.2 Antecedentes nacionales

No existen revisiones sistemáticas sobre el tipo de quimioterapia como manejo conservativo más eficiente realizadas por equipos de investigación peruanos.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

- Determinar si la quimioterapia intrarterial más quimioterapia intravítrea es mejor que la quimioterapia endovenosa más quimioterapia intravítrea para el manejo del retinoblastoma.

1.3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar las características generales de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática.
- Sintetizar las características del tratamiento instaurado en los estudios incluidos en la presente revisión sistemática.
- Sintetizar las variables referentes a los desenlaces oncológicos relacionados a la quimioterapia (metástasis, recurrencia, sobrevida, y complicaciones oculares por la quimioterapia) reportadas en los estudios incluidos en la presente revisión sistemática.

- Sintetizar las variables referentes a desenlaces oncológicos oculares (sobrevida ocular, regresión de siembras, y diseminación extraocular) reportadas en los estudios incluidos en la presente revisión sistemática.
- Evaluar el riesgo de sesgo de publicación de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática.
- Meta-analizar los estimadores de las variables referentes a los desenlaces oncológicos relacionados a la quimioterapia (metástasis, recurrencia, supervivencia, y complicaciones oculares por la quimioterapia) reportados en los estudios incluidos en la presente revisión sistemática.
- Meta-analizar los estimadores de las variables referentes a los desenlaces oncológicos oculares (sobrevida ocular, regresión de siembras, y diseminación extraocular) reportados en los estudios incluidos en la presente revisión sistemática.

1.4 Justificación

El RB es el cáncer más frecuente en la infancia (Chen et al., 2018, p. 486). Aunque se trate de un cáncer altamente curable si se detecta tempranamente y se instaure tratamiento efectivo, el pronóstico se compromete ampliamente si se pasan por alto elementos básicos de la atención sanitaria del cáncer (Navo, Teplisky, Albero, Fandino, Demirdjian, & Chantada, 2012; Posner, Jaulim, Vasalaki, Rantell, Sagoo, & Reedy, 2017).

En una revisión sistemática publicada recientemente sobre el tiempo de diagnóstico de retinoblastoma en Latinoamérica, se incluyó un estudio realizado en Perú donde se reportaba un tiempo de diagnóstico medio aceptable ya que se fue similar a los reportados en los demás países evaluados de Latinoamérica como Brasil, Chile, México, Argentina y Honduras (Mattosinho, Moura, Oigman, Ferman, & Grigorovski, 2019, p. 55). Así mismo, se reportó en otro estudio que la supervivencia de infantes con

retinoblastoma en países de medianos ingresos económicos fue de 77% a 79%, siendo el Perú un país de medianos ingresos económicos, y dichos desenlaces desfavorables afectan negativamente los indicadores socioeconómicos de los países involucrados (Canturk et al., 2010, p. 1432).

Para la mejora de la supervivencia de los infantes además de un diagnóstico oportuno, la instauración de un tratamiento efectivo es también clave. Sin embargo, no existe un consenso formal actual sobre las terapias disponibles para el retinoblastoma. Actualmente, tanto la QT IA como la QT EV se consideran de primera línea y si bien la QT IA ha demostrado resultados terapéuticos sobresalientes, aún es controversial si reemplazaría a la QT EV (Chen et al., 2018, p. 486).

Existen distintos diseños de estudios que pueden abordar el problema de evaluar la eficacia y seguridad de un esquema terapéutico desde estudios observacionales hasta ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, el diseño de mayor nivel de evidencia en investigación científica para determinar la eficacia de intervenciones y de cualquier otro tipo de conocimiento es el de la revisión sistemática con meta-análisis.

Legalmente, se establece en la ley general de salud (ley N° 26842) toda persona tiene derecho a recibir atención médica de calidad, y además el estado promueve la investigación científica y tecnológica en el área de la salud, todo orientado hacia el mejoramiento de la atención brindada y esta se adhiera a los mejores estándares de calidad. En tal sentido, la realización de una revisión sistemática con meta-análisis el cual es el mayor nivel de evidencia se vería apoyada por la ley N° 26842 y reforzada aún más porque se busca con dicho diseño de estudio discernir entre los mayores beneficios y menores riesgos de alguna de las dos opciones de quimioterapia como tratamiento conservador a estudiar en el presente trabajo de investigación.

Por lo tanto, la presente revisión sistemática pretende poder brindar el conocimiento sobre el tratamiento con QT IA y/o QT EV en combinación con quimioterapia intravítrea (QTiv) para apoyar el cuerpo de evidencia para establecer futuras recomendaciones en guías de práctica clínica.

1.5 Hipótesis

H₁: La quimioterapia intraarterial combinada con quimioterapia intravítrea tiene mejores desenlaces terapéuticos que la quimioterapia endovenosa combinada con la quimioterapia intravítrea en el manejo del retinoblastoma.

H₀: La quimioterapia intraarterial combinada con quimioterapia intravítrea no tiene mejores desenlaces terapéuticos que la quimioterapia endovenosa combinada con la quimioterapia intravítrea en el manejo del retinoblastoma.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación

El RB es el representante típico de los tumores del desarrollo y es el responsable de la mayoría de los cánceres infantiles (Chen et al., 2018, p. 486). Representa el 17% de los cánceres neonatales (Halperin, E.C., 2000, p. 171), 13% de los cánceres infantiles (Vasilatou-Kosmidis, H., 2003, p. 7), 6% de los cánceres en niños menores de cinco años, y 3% de los cánceres en niños menores de quince años (Broaddus, Topham, & Singh, 2009, p. 21).

El RB es un cáncer de la infancia temprana habitualmente descrito como un tumor raro; no obstante, en realidad es el más común. Al tratarse de un cáncer del desarrollo, su incidencia depende de la edad. Además, también depende del tamaño de la población y la tasa de nacimientos. El continente asiático es estimado como el de mayor incidencia, mientras que América Latina, Europa y América del Norte son realidades geográficas que registran las más bajas cifras de RB en el mundo (Chen et al., 2018, p. 486).

No obstante, los registros comprensivos de casos de RB solo se han logrado en América del Norte, Europa y Japón, siendo el registro para el resto del mundo incompleto, no generándose cifras reales sobre sus verdaderos valores de incidencia ni prevalencia (Chen et al., 2018, p. 486). Además, se estima que el número de casos de RB subirá hasta el año 2045 según cálculos basado en “the World Population Prospects”, y posteriormente descenderán (Chen et al., 2018, p. 486).

La mayoría de casos de RB son unilaterales (61% a 75%), seguidos de los casos bilaterales (25% a 39%) (Andreoli, Chau, Shapiro, & Leiderman, 2017, p. 592; Li, Chen, Tsai, Sheu, Yeh, & Tsai, 2016, p. 839), y finalmente los trilaterales (3,5%) que

mayormente se dan en pacientes con la enfermedad por herencia familiar (de Jong, Kors, de Graaf, Castelijns, Moll, & Kivela, 2015, p. 1116).

Se han postulado factores predisponentes para RB esporádico entre los cuales tenemos a la edad, se habla que del 7% al 10% de los RB son diagnosticados neonatalmente, en el mismo nacimiento o durante el primer mes de vida, y es raro diagnosticarlo después de los 8 años de edad; luego está el sexo donde la información disponible no es concluyente ya que se tienen resultados discrepantes; así también tenemos a la etnicidad y latitud donde no se cuenta con información consistente al respecto, solo se ha reportado un estudio realizado en Estados Unidos (EE.UU) donde se evidenció una mayor incidencia de RB bilateral en una población hispana; por otro lado tenemos la influencia paternal donde se destaca la edad de la madre y el tabaquismo de la madre durante la gestación; y finalmente, se habla de lesiones precursoras como el retinoma que es considerada una lesión no maligna pero con altas probabilidades de transformarse en RB debido a que el retinoma también llevan dos alelos mutados para el gen Rb1 pero estos se encuentran quiescentes; sin embargo, ante estímulos del medio de los pacientes se pueden activar y transformar al retinoma en RB, incluso se habla que los retinomas serían los posibles responsables del excepcional RB del adulto (Chen et al., 2018, p. 486).

El RB es el único cáncer que puede diagnosticarse clínicamente sin necesidad de confirmación por anatomía patológica, debido a sus características fundoscópicas patognomónicas. Por lo tanto, para el diagnóstico bastará con la oftalmoscopia indirecta con depresión escleral bajo anestesia la cual es actualmente el “*gold standard*” para la detección del RB (Chen et al., 2018, p. 486).

Además se puede aplicar ciertas pruebas auxiliares como la angiografía con fluoresceína (AF), la tomografía de coherencia óptica (OCT), y la biomicroscopia

ultrasonica (BMU), los cuales ayudarán a la toma de decisiones durante el manejo conservador del RB. Estas pruebas de imágenes son parte importante del monitoreo de eventos tumorales y no tumorales durante el manejo y seguimiento del paciente, y cada uno de ellos tiene indicaciones específicas en que momento usarse para apoyar al oftalmólogo oncólogo (Chen et al., 2018, p. 486).

El manejo conservador actualmente se basa en la quimiorreducción tumoral. El objetivo de este manejo es conservar el globo ocular tanto estructural como funcionalmente. Existen diversos modos de administración de la quimioterapia como la endovenosa, modalidad en la cual usualmente se trata con vincristina, etoposido, y carboplatino conocido como esquema VEC, también tenemos la administración intraarterial la cual es una aplicación ultraselectiva que se aplica a través de cateterismo, inyectándose frecuentemente melfalan y/o topotecan. Otras aplicaciones de la quimioterapia incluyen la intravítrea donde también lo más frecuente es el melfalan y/o topotecan, la intracameral empleada para siembras acuosas aunque existe información limitada sobre este vía de administración, la subtenoniana o periocular también con muy limitada información al respecto, y la supracoroidal con incluso más limitada información (Chen et al., 2018, p. 486).

Metástasis en retinoblastoma

La presentación del RB metastásico es rara como forma de primera presentación de la enfermedad; sin embargo, representa la mayor causa de muerte para los que sufren de este tumor maligno en el mundo (Canturk et al., 2010, p. 1432). El tiempo medio en el cual se detecta una metástasis en pacientes a los cuales se enucleó el ojo con RB es de 10 meses; sin embargo, se ha reportado que en pacientes que no son tratados este tiempo puede reducirse hasta 5 meses (Chantada et al., 2010, p. 60; Lu et al., 2018). En países en desarrollo, las metástasis se observan más frecuentemente que en países

desarrollados al momento del diagnóstico de la enfermedad, este desenlace se debe a un diagnóstico y/o tratamiento tardío (Chawla et al., 2016, p. 172; Leal-Leal, Rivera-Luna, Flores-Rojo, Juarez-Echenique, Ordaz, & Amador-Zarco, 2006, p. 39), o al rechazo de los padres a recibir tratamiento mutilante por la enucleación (Canturk et al., 2010, p. 1432).

Aunque el RB es un tumor sensible a la quimioterapia, el RB metastásico no es curable con el tratamiento convencional y tiene un pronóstico desfavorable (Kaliki, Patel, Iram, & Palkonda, 2017, p. 177; Pant, Verma, Kumar, Pooniya, & Gupta, 2017, p. 419).

Con respecto al tratamiento conservador con QT IA o QT EV y su influencia en la ocurrencia de metástasis, se han publicado dos estudios donde se evaluó el tratamiento conservador versus la enucleación como tratamiento de primera línea, no evidenciándose diferencias significativas en los desenlaces terapéuticos incluidos la metástasis (Berry et al., 2017; Yanuzzi et al. 2015, p. 1062). Sin embargo, los estudios evaluando esta intervención y desenlace son escasos; por lo tanto, aún no existe un consenso sobre la verdadera influencia del tratamiento conservador sobre la metástasis en pacientes con retinoblastoma (Munier et al., 2019).

Siembras intraoculares

Las siembras de células tumorales es característico del retinoblastoma, aunque puede ser observado en otros tumores intraoculares como el melanocitoma del nervio óptico (Shields, Demirci, Mashayekhi, Eagle Jr., & Shields, 2019, p. 1949), el meduloepitelioma del cuerpo ciliar (Kaliki et al., 2013, p. 2552), el astrocitoma retinal (Cohen, Shields, Furuta, & Shields, 2008, p. 884), y el melanoma uveal (Metz, Bornfeld, Metz, & Gok, 2016, p. 660)

La siembra vítrea se da por la disrupción de la membrana interna limitante de la retina sea esta iatrogénica o espontánea. La siembra vítrea puede presentarse al

momento de diagnóstico como una característica patognomónica de los retinoblastomas endofíticos o como una complicación de la enfermedad independientemente del patrón de crecimiento (Munier et al., 2019).

Quimioterapia endovenosa

Las indicaciones de QT EV para el tratamiento del RB han cambiado progresivamente a través del tiempo. Desde su uso solo para los casos avanzados de retinoblastoma extraocular o metastásico, hasta su uso como tratamiento de primera línea para la quimiorreducción y evaluar la posibilidad de emplear tratamientos locales (Munier et al., 2019).

La QT EV se inicia usualmente 24 a 48 horas después de la primera evaluación oftalmológica y antes de cada nuevo ciclo de QT EV se realiza un evaluación oftalmológica bajo anestesia para evaluar la respuesta del tumor. Además, después del segundo ciclo, se aplica terapia local para toda lesión que no este plana o calcificada (Munier et al., 2019).

Los ciclos usualmente recomendados aplicar son 6 ciclos de tres drogas (Vincristina-Etopósido-Carboplatino) (Munier et al., 2019). No obstante, existen estudios que evalúan la posibilidad de aplicar 3 ciclos con 3 drogas (Vincristina-Etopósido-Carboplatino) (Zhu et al., 2015, p. 105), e incluso 3 ciclos con 2 drogas (Etoposido-Carboplatino) (Beck, Balmer, Dessing, Pica, & Munier, 2000, p. 2881) reportando desenlaces terapéuticos similares como, por ejemplo, en la sobrevida ocular.

Quimioterapia intraarterial

La QT IA tiene su éxito en la liberación de altas dosis de quimioterapia en la arteria oftálmica siendo el tumor expuesto a estas mayores dosis y con un mínimo de absorción sistémica. Este tipo de quimioterapia también se denomina como

quimioterapia intraarterial super-selectiva o como quimiocirugía de la arteria oftálmica (Munier et al., 2019).

No existe un consenso actualmente sobre el número de ciclos, dosis, ni usar solo un agente quimioterapéutico o más desde el inicio de tratamiento hasta el momento. El fármaco que más comúnmente se da es melfalan usualmente administrado en 3 ciclos y en un tiempo de 3 a 4 semanas. Así también, se puede agregar topotecan o carboplatino al esquema de quimioterapia, siendo usado mayormente carboplatino cuando se quiere reducir los efectos colaterales sistémicos al usar la terapia combinada o también llamada terapia tándem. (Munier et al., 2019)

La QT IA aparentemente ha sido asociada con un mayor riesgo de recurrencias si se administra con más de 4 semanas de lapsos entre ciclos, y si más del 50% de inyecciones son administradas por rutas diferentes a la de la arteria oftálmica (Francis, Levin, Zabor, Gobin, & Abramson, 2018). Las tasas de recurrencia observadas en el primer año luego de la iniciación de la QT IA más consolidación local fueron de 24% a 25% (Francis, Levin, Zabor, Gobin, & Abramson, 2018; Munier et al., 2017, p. 1086), mientras que fueron de 29% en los pacientes que no recibieron consolidación local (Tuncer, Sencer, Kebudi, Tanyildiz, Cebeci, & Aydin, 2016).

III. MÉTODO

3.1 Tipo de investigación

Revisión sistemática con meta-análisis.

3.2 Ámbito temporal y espacial

La presente revisión sistemática tuvo lugar en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus y CENTRAL. Se tomaron todos los artículos científicos disponibles sin restricción de fechas ni idiomas.

3.3 Variables

La presente revisión sistemática recopiló características generales y terapéuticas de las poblaciones de los estudios a incluirse siendo estas: Autores, año de publicación, edad de los pacientes, sexo de los pacientes, número de pacientes, número de ojos, tiempo de seguimiento, clasificación del retinoblastoma según Reese-Ellsworth (R-E) y/o la clasificación internacional del retinoblastoma intraocular (IIRC), número de inyecciones intravítreas, número de ciclos de quimioterapia intraarterial/endovenosa, fármacos usados en la quimioterapia intraarterial/endovenosa/intravítrea.

Se planteó como desenlace principal la sobrevida ocular ya que es el objetivo del manejo del conservador en retinoblastoma.

Se plantearon como desenlaces secundarios la metástasis, recurrencia, sobrevida del paciente, regresión de siembras, extensión extraocular de la enfermedad, y complicaciones oculares relacionadas al tratamiento.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Categorización o dimensiones	Indicador
Edad	Tiempo de vida de una persona comúnmente medido en	Tiempo de vida del niño incluido en el estudio medido en meses	Continua	Meses	Rango, Media, y Mediana

	años				
Sexo	Condición determinada biológicamente por los genitales	Sexo de los participantes reportado en el estudio incluido	Nominal	Masculino Femenino	Frecuencias absolutas
Número de pacientes	Los pacientes son definidos como aquellas personas afectadas por una condición médica en busca de atención médica	Número de pacientes incluido en los estudios incluidos en el análisis	Continua	Números naturales	Frecuencias absolutas
Número de ojos	Ojo se define como aquel órgano encargado de la recepción del estímulo luminoso para la codificación de la imagen en la función de la visión	Número de ojos estudiados en los artículos incluidos en la presente revisión sistemática	Continua	Números naturales	Frecuencias absolutas
Tiempo de seguimiento	Tiempo de seguimiento en investigación es el tiempo	Tiempo de seguimiento registrado en los estudios incluidos en la	Continua	Meses	Media y desviación estandar

	por el cual un paciente es estudiado recopilando las variables de estudio planteadas en una investigación	presente revisión sistemática			
Clasificación del retinoblastoma	Diferenciación de los casos de retinoblastomas por características definidas según los sistemas de clasificación existentes para la enfermedad	Clasificación del retinoblastoma de los niños estudiados en los artículos incluidos según la clasificación internacional y/o la clasificación Reese Ellsworth	Ordinal	Clasificación Reese-Ellsworth: <ul style="list-style-type: none"> - Grupo I - Grupo II - Grupo III - Grupo IV - Grupo V Clasificación internacional: <ul style="list-style-type: none"> - Grupo A - Grupo B - Grupo C - Grupo D - Grupo E 	Proporciones absolutas
Número de inyecciones intravítreas	Inyección de un medicamento en el humor vítreo	Número de inyecciones intravítreas recibidas en promedio por paciente en los artículos de investigación incluidos en la revisión sistemática	Continua	Números racionales	Media, mediana, y rango

Ciclos de quimioterapia intraarterial	Quimioterapia ultraselectiva que libera la quimioterapia en la arteria oftálmica	Número de ciclos recibidos en promedio por paciente en los artículos de investigación incluidos en la revisión sistemática	Continua	Números racionales	Media, mediana, y rango
Ciclos de quimioterapia endovenosa	Quimioterapia sistémica para el manejo conservativo de retinoblastoma	Número de ciclos recibidos en promedio por paciente en los artículos de investigación incluidos en la revisión sistemática	Continua	Números racionales	Media, mediana, y rango
Fármacos usados en la quimioterapia	Sustancia con actividad biológica citotóxica usada en el tratamiento del cáncer	Registro de la sustancia quimioterapéutica usada en el tratamiento conservador del retinoblastoma en los artículos incluidos en la revisión sistemática	Nominal	Vincristina Etopósido Carboplatino Melfalan Topotecan	Frecuencias absolutas
Sobrevida ocular	Conservación estructural y funcional del globo ocular	Número de ojos salvados en los pacientes en estudio	Nominal	Salvado Enucleado	Proporciones absolutas y relativas Riesgo atribuible

					(RA)
Metástasis	Diseminación a otros órganos a distancia del cáncer	Metástasis reportada en los artículos incluidos	Nominal	Presente Ausente	Proporciones absolutas y relativas. Riesgo atribuible (RA)
Recurrencia	Nueva aparición de la enfermedad tumoral en el sitio primario de la neoplasia luego de la remisión de la enfermedad	Recurrencia reportada en los artículos incluidos	Nominal	Presente Ausente	Proporciones absolutas y relativas. Riesgo atribuible (RA)
Sobrevida del paciente	Supervivencia del paciente que toma como desenlace la muerte	Sobrevida del paciente reportada en los artículos incluidos	Nominal	Muerte (Presente, Ausente)	Proporciones absolutas y relativas Riesgo atribuible (RA)
Regresión de siembras vítreas	Grupos de células tumorales presentes en el humor vítreo	Condición de regresión de siembras vítreas reportada en los estudios incluidos	Nominal	Regresión completa Regresión ausente o parcial	Proporciones absolutas y relativas. Riesgo atribuible (RA)
Extensión extraocular	Extensión regional extraocular comúnmente	Registro de diseminación extraocular del retinoblastoma	Nominal	Presente Ausente	Proporciones absolutas y relativas. Riesgo atribuible

	abarcando la órbita	en los pacientes incluidos en los artículos a analizar en la presente revisión sistemática			(RA)
Complicaciones oculares relacionadas al tratamiento	Efectos adversos relacionados a la quimioterapia usada en los pacientes	Registro de complicaciones por la quimioterapia empleada en los pacientes de los estudios a analizar en la presente revisión sistemática	Nominal	Si No Ademas, - neutropenia febril - isquemia coroidal - desprendimiento de retina - Cataratas - Hemorragia vítrea - Ototoxicidad permanente - Vasculopatía coroidal oclusiva - Obstrucción de arteria oftálmica - Retinopatía en sal y pimienta	Proporciones absolutas y relativas. Riesgo atribuible (RA)

3.4 Población y muestra

La población de la presente revisión sistemática consistió de todos los estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) disponibles en las bases de datos Pubmed, Scopus y CENTRAL que evalúen la QT IA y/o QT EV en combinación con la QTiv para el manejo conservador de pacientes con RB. No se realizó algún cálculo de tamaño muestral debido a que el diseño de estudio incluye a todos los

estudios que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión para la presente revisión sistemática.

3.4.1 Criterios de inclusión

- Estudios observacionales y ECA que incluyan niños que hayan sido tratados con QT EV y/o QT IA en combinación con QTiv.
- Estudios observacionales y ECA que puedan ser evaluados a texto completo por el investigador de la presente revisión sistemática.

Criterios de exclusión:

- Estudios observacionales y ECA que hayan sido retractados.
- Estudios observacionales y ECA que incluyan pacientes con metástasis y/o diseminación extraocular al inicio de su estudio.

3.5 Instrumentos

Se utilizó el formato de extracción de datos para revisiones sistemáticas de Cochrane (Anexo 1), el cual ha sido proporcionado al autor de la tesis por haber formado parte del equipo de investigación de dos revisiones sistemáticas con meta-análisis previas que involucraban autores que habían sido pasantes en Cochrane Iberoamérica en España. El instrumento usado es un instrumento diseñado para la recolección de datos de las revisiones sistemáticas que realiza Cochrane, ha sido elaborado por un grupo de varios expertos con residencia en distintas partes del mundo. Cochrane es el único ente reconocido mundialmente que rige la investigación realizando revisiones sistemáticas y especifica las pautas en su manual Cochrane de revisiones sistemáticas (Higgins & Green, 2011). Por lo tanto, el instrumento usado para la extracción de los datos es válido y confiable.

3.6 Procedimientos

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Pubmed, Scopus, y CENTRAL, usando una estrategia de búsqueda que sigue el formato PICO diseñada por el tesista (Tellez WA) para cada base de datos (Anexo 2). Posteriormente se realizó un primer cribado de los artículos encontrados en cada base de datos a través de la evaluación de títulos y resúmenes, para esta fase se solicitó el apoyo de otro investigador debido a que el screening de los registros debe de ser por pares independientes, toda duda sobre la inclusión o exclusión de los registros fue resuelta por un tercer investigador en conjunto con los dos pares que realizan el cribado. Luego, se procedió a realizar la evaluación a texto completo de los registros incluidos en la fase previa, se siguió la misma metodología de la fase anterior siendo una evaluación por pares independientes también. Finalmente se incluyeron aquellos estudios que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión según la evaluación a texto completo. Posteriormente, se evaluó los artículos científicos que citaron a los incluidos a texto completo de la búsqueda sistemática realizada en las bases de datos especificadas previamente. Además, se evaluaron las referencias de los artículos científicos incluidos en la fase de texto completo para evaluar si existe algún otro registro que amerite incluirse en el estudio.

La presente revisión sistemática fue reportada siguiendo las pautas de “Preferred reporting items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols” (PRISMA-P) (Moher et al., 2015; Shamseer et al., 2015) y de “Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology” (MOOSE) (Stroup et al., 2000, p. 2008) de la “Enhancing the Quality and Transparency Of health Research network” (EQUATOR).

3.7 Análisis de datos

Se realizó una síntesis cualitativa de los registros incluidos a través de tablas de reporte de hallazgos. Se realizó un registro del flujo de la búsqueda de evidencia a través de un flujograma PRISMA. Se realizó un análisis de riesgo de sesgo a través de

una herramienta para la evaluación de calidad metodológica para series de casos reportada previamente (Murad, Sultan, Haffar, & Bazerbachi, 2018, p. 60). Se ingresó la información recopilada de cada estudio al programa estadístico RevMan para realizar las meta-regresiones para los desenlaces principal y secundarios de la revisión sistemáticas, los cuales fueron expresados a través de “forest plots”. Se evaluó la heterogeneidad de los estudios a través del estimador I^2 , considerándose un $I^2 > 40\%$ como un nivel de heterogeneidad significativo. Se aplicó modelos de efectos aleatorios en las meta-regresiones efectuadas en el presente estudio.

3.8. Consideraciones éticas

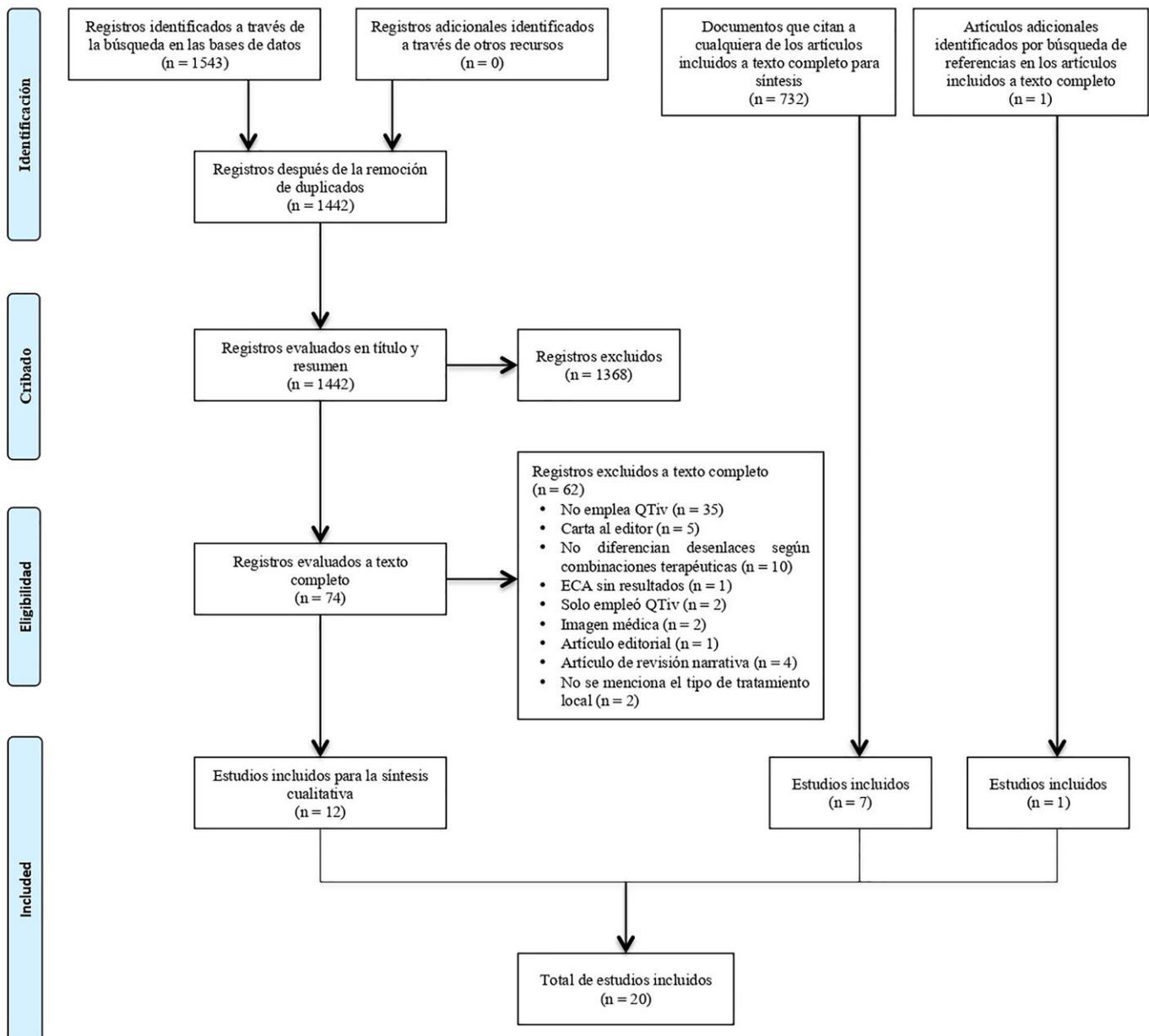
El presente estudio no trabajó con datos de seres humanos directamente al ser los artículos científicos ya publicados los objetos de estudio. Sin embargo, en todo momento se mantendrá la confidencialidad de los datos recolectados. El presente estudio cuenta con la aprobación del comité de ética de la Universidad Nacional Federico Villarreal.

IV. RESULTADOS

Al realizar la búsqueda de los registros en las bases de datos se obtuvo 1543 registros en total entre las 3 bases de datos, entre los cuales se eliminaron 101 registros duplicados, quedando 1442 registros para evaluar su elegibilidad. De dichos registros se incluyeron a la fase de revisión a texto completo a 74 registros de los cuales se incluyeron para la síntesis cualitativa a 12 estudios. Además, se identificaron 7 estudios citaban a los incluidos a la síntesis cualitativa a través del sistema de citas de Google Académico, y 1 estudio que cumplía con los criterios de inclusión y exclusión en las citas de los estudios ya incluidos a texto completo. Por lo tanto se incluyeron para el análisis cualitativo de la revisión sistemática a 20 estudios. (Figura 1)

Figura 1

Flujograma PRISMA de la búsqueda y selección de estudios



Todos los estudios incluidos fueron estudios descriptivos de series de casos publicados desde el 2012 hasta inicios del 2020. Los estudios incluidos fueron desarrollados en EE.UU (10 estudios), China (2 estudios), Irán (2 estudios), España (1 estudio), Jordania (1 estudio), Italia (1 estudio), Corea del sur (1 estudio), Suiza (1 estudio), Turquía (1 estudio), e India (1 estudio), siendo 1 estudio realizado simultáneamente en EE.UU e Irán (Ghassemi & Shields, 2012, p. 1268). Casi todos los

estudios incluidos tomaban niños con diagnóstico de retinoblastoma y siembras vítreas en su población de estudio, solo 1 estudio evaluó pacientes con retinoblastoma que presentaban enfermedad retinal o subretinal refractaria (Francis, Marr, Brodie, Gobin, Dunkel, & Abramson, 2016, p. 357). Dieciseis estudios emplearon solo la clasificación internacional de retinoblastoma intraocular (IIRC), 3 estudios emplearon tanto el sistema de clasificación Reese-Ellsworth (R-E) como la IIRC, y un estudio empleó solamente el sistema de clasificación R-E. (Tabla 1).

Tabla 1

Características de los estudios incluidos

Primer autor, Año (País)	Diseño de estudio	Periodo de estudio	Población	Criterios de inclusión y exclusión	Clasificación del retinoblastoma	Exposición
Solana-Altabella, 2020 (España)	Serie de casos	Diciembre 2014 a Julio 2018	Niños con retinoblastoma y siembras vítreas	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> Niños con retinoblastoma intraocular con siembras vítreas y un abordaje terapéutico conservador <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> Retinoblastoma extraocular Retinoblastoma con criterios de enucleación Inadecuada función orgánica (visión residual) 	IIRC	QT EV sistémica + QTiv con melfalan
Ji, 2016 (China)	Serie de casos	Noviembre 2011 a Agosto 2013	Niños chinos con retinoblastoma con siembras vítreas activas	No reportado	IIRC	QT EV sistémica y/o QT IA + QTiv con melfalan
Yousef, 2020 (Jordania)	Serie de casos	2014 a 2018	Niños con retinoblastoma y siembras vítreas activas	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de invasión a la cámara anterior o posterior Ausencia de desprendimiento de retina o desprendimiento hialoideo anterior Ausencia de siembras vítreas o tumorales en el sitio de entrada de la inyección Intervención realizada por un cirujano oftalmólogo experimentado <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ojos clasificados como grupo E en el IIRC Ojos con siembras vítreas difusas que involucren todos los cuadrantes de la retina 	IIRC	QT EV sistémica + QTiv con melfalan
Berry, 2018 (EE.UU)	Serie de casos	2014 a 2017	Niños diagnosticados con retinoblastoma	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes quienes hayan recibido melfalan intravítreo y QT EV sistémica concurrentemente por siembras vítreas persistentes <p>Criterios de exclusión:</p>	IIRC	QT EV sistémica + QTiv con melfalan

				<ul style="list-style-type: none"> No reportado 		
Berry, 2017a (EE.UU)	Serie de casos	Enero 2012 a Diciembre 2016	Niños diagnosticados con retinoblastoma	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes diagnosticados en el CHLA con retinoblastoma en al menos 1 ojo quienes recibieron QT EV sistémica seguida de QTiv con melfalan como tratamiento de rescate para siembras vítreas <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes quienes fueron referidos para segunda opinión y no fueron tratados con QTiv con melfalan en el CHLA Pacientes quienes recibieron QT IA en cualquier punto durante su tratamiento 	IIRC	QT EV sistémica + QTiv con melfalan
Dalvin, 2019 (EE.UU)	Serie de casos	Enero 2012 a Noviembre 2017	Niños diagnosticados con retinoblastoma y siembras	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes tratados con QT IA unilateral como terapia primaria <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes menores de 4 meses Pacientes con hemorragia vítrea, glaucoma secundario, y extensión tumoral hacia el nervio óptico, úvea, segmento anterior y compartimentos extraesclerales Pacientes con antecedente de discrasia sanguínea o eventos trombóticos Pacientes con tratamiento primario en otro establecimiento de salud Pacientes con QT IA como tratamiento secundario Pacientes que no completaron el tratamiento hasta el 30 de noviembre del 2017 	IIRC	QT IA + QTiv
Liang, 2020 (China)	Serie de casos	Enero 2014 a Julio 2017	Niños con retinoblastoma unilateral avanzado (Grupos D y E)	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes que presentaban retinoblastoma intraocular avanzado en un solo ojo sin tratamiento previo <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes que presentaban extensión extraocular del tumor o aquellos que presentaron riesgo de enfermedad metastásica, como tener siembras en cámara anterior, e invasión uveal o al nervio óptico 	IIRC	QT IA + QTiv con melfalán

Yu, 2019 (EE.UU)	Serie de casos	Setiembre 2013 a Septiembre 2017	Niños con retinoblastoma que recibieron QTiv de precisión para siembras vítreas	No reportado	IIRC	QT EV sistémica + QTiv QT IA + QTiv
Berry, 2017b (EE.UU)	Serie de casos	Enero 2011 a Diciembre 2016	Niños con diagnóstico de retinoblastoma grupo D con siembras vítreas persistentes	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes diagnosticados con retinoblastoma grupo D en al menos un ojo durante enero 2011 a diciembre 2016 Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes no tratados primariamente en el CHLA • Pacientes tratados con quimioterapia intraarterial 	IIRC	QT EV sistémica + QTiv
De Francesco, 2015 (Italia)	Serie de casos	No reportado	Niños con diagnóstico de retinoblastoma Reese-Ellsworth (R-E) Vb, IIRC Grupo D tratados con QTiv siempre precedida de QT IA	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con retinoblastoma intraocular avanzado sin invasión de la cámara anterior o el nervio óptico. • Pacientes con un cuadrante retiniano libre de tumor o de siembras • Pacientes sin desprendimiento hialoideo anterior o de retina Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • No reportado 	Reese-Ellsworth (R-E) IIRC	QT IA + QTiv
Francis, 2017 (EE.UU)	Serie de casos	Mayo 2006 a Setiembre 2016	Niños con retinoblastoma y siembras vítreas tipo III “clouds” sin recurrencia previa	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes tratados con quimioterapia de la arteria oftálmica (QT IA) con o sin QTiv Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • No reportado 	Reese-Ellsworth (R-E) IIRC	QT IA + QTiv
Ghassemi, 2012 (EE.UU-Irán)	Serie de casos	No reportado	Niños con retinoblastoma y siembras vítreas	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con siembras vítreas viables para las cuales la quimioterapia estándar y/o radioterapia fallaron y la enucleación era la opción restante Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • No reportado 	IIRC	QT EV sistémica + QTiv
Ghassemi, 2014 (Irán)	Serie de casos	No reportado	Niños con retinoblastoma y siembras vítreas	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con siembras vítreas viables para las cuales la quimioterapia estándar y/o radioterapia fallaron y la 	IIRC	QT EV sistémica y/o QT IA + QTiv

			recurrentes o persistentes	enucleación era la opción restante Criterios de exclusión: • No reportado		
Lee, 2016 (Corea del Sur)	Serie de casos	Octubre 2013 a Diciembre 2014	Niños con retinoblastoma y siembras vítreas	Criterios de inclusión: • Pacientes con 6 ciclos o más de quimioterapia sistémica previo a la QTiv Criterios de exclusión: • No reportado	IIRC	QT EV sistémica y/o QT IA + QTiv
Munier, 2012 (Suiza)	Serie de casos	No reportado	Niños con retinoblastoma y siembras vítreas	Criterios de inclusión: Evaluados con biomicroscopía ultrasónica con transductores de 35MHz • Ausencia de invasión de la cámara anterior y posterior • Ausencia de desprendimiento hialoideo anterior • Ausencia del desprendimiento de retina en el sitio de entrada de la inyección • Ausencia de tumor en el sitio de entrada • Ausencia de siembras vítreas en el sitio de entrada Criterios de exclusión: • No reportado	IIRC	QT EV sistémica y/o QT IA y/o QT periocular + QTiv
Francis, 2016 (EE.UU)	Serie de casos	No reportado	Niños con diagnóstico de retinoblastoma que presenten enfermedad retinal o subretinal refractaria	Criterios de inclusión: • Pacientes que hayan recibido y completado inyecciones de melfalán intravítreo como tratamiento “unlabeled” para enfermedad no vítrea refractaria a múltiples cursos de quimioterapia de la arteria oftálmica (con o sin consolidación local) Criterios de exclusión: • No reportado	Reese-Ellsworth (R-E) IIRC	QT EV sistémica + QT IA + QTiv
Tuncer, 2015 (Turquía)	Serie de casos	Agosto 2012 a Abril 2014	Niños con diagnóstico de retinoblastoma intraocular tratados con QTiv	Criterios de inclusión: • Ojos con siembras vítreas viables (persistentes o recurrentes) con tratamiento previo de QT EV sistémica o QT IA con completa regresión del tumor retinal y siembras subretinales. • Tiempo de seguimiento mínimo de 12 meses después de la última inyección Criterios de exclusión: • Ojos con tumor sólido o siembras subretinales adicionales.	IIRC	QT EV sistémica y/o QT IA + QTiv

Rao, 2018 (India)	Serie de casos	No reportado	Niños con diagnóstico de retinoblastoma que presenten siembras vítreas, difusas o focales, recurrentes o refractarias luego de tratamiento con QT EV sistémica	<ul style="list-style-type: none"> Ojos en riesgo de metástasis con invasión uveal o de nervio óptico No reportado	IIRC	QT EV sistémica + QTiv
Shields, 2014 (EE.UU)	Serie de casos	Enero 2011 a Junio 2013	Niños con diagnóstico de retinoblastoma y siembras vítreas	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> Ojos con siembras vítreas de retinoblastoma que fueron persistentes o recurrentes luego de métodos terapéuticos estándar, en los cuales los remanentes del ojo eran estables, y la enucleación era la única opción. Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> Ojos con retinoblastoma intrarretinal o con siembras subretinales viables Ojos en riesgo de metástasis con invasión uveal o en nervio óptico 	IIRC	QT EV sistémica y/o QT IA + QTiv
Smith, 2012 (EE.UU)	Serie de casos	No reportado	Niños con diagnóstico de retinoblastoma y siembras vítreas	Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none"> Pacientes que eran candidatos para enucleación debido a un poco respuesta a la QT EV sistémica Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> No reportado 	Reese-Ellsworth (R-E)	QT EV sistémica + QTiv

Todos los estudios incluidos emplearon QTiv para el tratamiento de retinoblastoma, 16 estudios utilizaron QT EV sistémica en el manejo terapéutico de sus pacientes con retinoblastoma, 12 estudios utilizaron QT IA dentro de su tratamiento, y 4 estudios emplearon QT periocular dentro de su tratamiento.

Con respecto a la QT EV, 13 estudios reportaron las drogas que usaban, siendo estas vincristina, etopósido, y carboplatino en todos los estudios. Cinco de los 13 estudios no reportaron el número de ciclos que sus pacientes recibían (Ghassemi & Shields, 2012, p. 1268; Shields, Manjandavida, Arepalli, Kaliki, Lally, & Shields, 2014, p. 319; Smith, Pulido, Salomao, Smith, & Mohny, 2012, p. 1073; Tuncer, Balci, Tanyildiz, Kebudi, & Shields, 2015, p. 942; Yu, Dalvin, Welch, & Shields, 2019, p. 284), 1 estudio realizado en España reportó que se sometía a los pacientes a un régimen de 1 ciclo cada 21 días (Solana-Altabella et al., 2020), 1 estudio realizado en China reportó que se instauraba un régimen de 2 a 3 ciclos en total (Ji, Hua, Li, Ji, Zhao, & Zhao, 2016), 2 estudios publicados por el mismo autor principal categorizaban a sus pacientes según la IIRC para definir el número de ciclos que iban a recibir (Berry, Shah, Kim, Jubran, & Kim, 2018, p. 335; Berry et al., 2017, p. 1817), 3 estudios, uno realizado en EE.UU, y dos, en India, instauraron un régimen de 6 ciclos (Berry, Shah, Bechtold, Zolfaghari, Jubran, & Kim, 2017; Ghassemi, Shields, Ghadimi, Khodabandeh, & Roohipoor, 2014, p. 936; Rao, Honavar, Sharma, & Reddy, 2018, p. 490), y 2 estudios realizados en Corea del Sur y Jordania entregaron 6 ciclos o más a sus pacientes (Lee, Han, Hahn, Lyu, Kim, & Lee, 2016, p. 391; Yousef et al., 2020). Las dosis de vincristina usadas iban de 0,025 a 1,5mg/kg o de 0,75 a 1,5mg/m² dependiendo de la edad de los pacientes en la mayoría de estudios que reportaron las dosis que usaban. Las dosis de etopósido se reportan en el rango de 2,5 a 12mg/kg y de 75 a 150mg/m² dependiendo de la edad de los pacientes. Las dosis de carboplatino en la

QT EV se reporta en un rango de 6,5 a 28mg/kg o 195 a 390mg/m² dependiendo de la edad de los pacientes. (Tabla 2).

Con respecto a la QT IA, 6 estudios no reportaron las drogas ni los ciclos de QT IA empleados para esta terapia (Ghassemi, Shields, Ghadimi, Khodabandeh, & Roohipoor, 2014; Ji, Hua, Li, Ji, Zhao, & Zhao, 2016; Munier et al., 2012, p. 1078; Shields, Manjandavida, Arepalli, Kaliki, Lally, & Shields, 2014, p. 319; Tuncer, Balci, Tanyildiz, Kebudi, & Shields, 2015, p. 942; Yu, Dalvin, Welch, & Shields, 2019, p. 284). Tres estudios utilizaron Melfalán, Topotecán, y Carboplatino en rangos de 1 a 6 ciclos (Dalvin et al., 2019, p. 139), 3 a 4 ciclos (Liang, Zhu, Hua, Ji, & Zhao, 2020, p. 257), y 2 a 4 ciclos (Francis, Iyer, Gobin, Brodie, & Abramson, 2017, p. 1548), 2 estudios usaron solo melfalán y topotecán, uno de ellos realizado en Italia aplicó 2 ciclos (De Francesco, Galluzzi, Bracco, Menicacci, Motolese, & Hadjistilianou, 2015, p. 887), y el otro realizado en EE.UU aplicó de 3 a 8 ciclos (Francis, Marr, Brodie, Gobin, Dunkel, & Abramson, 2016, p. 357), y 1 estudio reportó usar solo melfalán con un rango de 1 a 6 ciclos (Lee, Han, Hahn, Lyu, Kim, & Lee, 2016, p. 391). El melfalán se usó a dosis en un rango de 3 a 7,5mg y un estudio reportó usar infusiones de 5ug (De Francesco, Galluzzi, Bracco, Menicacci, Motolese, & Hadjistilianou, 2015, p. 887). El topotecán se empleó a dosis de 0,5 a 2mg y un estudio reportó usar una dosis de 0,4ug (De Francesco, Galluzzi, Bracco, Menicacci, Motolese, & Hadjistilianou, 2015, p. 887). (Tabla 2)

Con respecto a la QTiv, 18 estudios emplearon melfalán como droga de elección para la QTiv usando agujas de 30 a 33G e inyectándolo a dosis de 8 a 50ug aunque las dosis mayormente usadas iban de 20 a 30ug; 5 estudios emplearon topotecan en la QTiv en dosis de 8 a 30ug siendo mayormente usadas dosis de 20ug y 30ug inyectándose con agujas de 30G y 33G. Adicionalmente, solo 1 estudio reportó el uso de carboplatino

para QTiv a dosis de 3 a 6ug empleando una aguja 32G. La mayoría de las inyecciones fueron a través de la pars plana de 2,5 a 3,5mm de distancia del limbo (Smith, Pulido, Salomao, Smith, & Mohny, 2012, p. 1073).

La mayoría de estudios incluidos aplicaron métodos de control para evitar la diseminación extraocular de la enfermedad durante el procedimiento de la QTiv, siendo mayormente usada la triple crioterapia congelación-descongelación. Otros métodos usados fueron crioterapia de un solo ciclo, técnica de antirreflujo con inducción de hipotonía, y la inyección de QT subconjuntival al sitio de la inyección de la QTiv.

La mayoría de estudios emplearon la QT EV y/o QT IA como tratamiento de primera intención para el manejo de los pacientes con retinoblastoma sin asociarlo a QTiv, sienda esta reservada para los casos de siembras vítreas o enfermedad retinal persistente o recurrente. Solo 5 estudios emplearon QT EV y/o QT IA simultáneamente a la inyección de QTiv (Berry, Shah, Kim, Jubran, & Kim, 2018, p. 335; Berry et al., 2017, p. 1817; Francis, Iyer, Gobin, Brodie, & Abramson, 2017, p. 1548; Lee, Han, Hahn, Lyu, Kim, & Lee, 2016, p. 391; Liang, Zhu, Hua, Ji, & Zhao, 2020, p. 257).

Tabla 2

Características de las técnicas usadas para la quimioterapia

Primer autor, Año (País)	Tipo de quimioterapia	Agente quimioterapéutico	Dosis	Protocolo	Técnica para evitar diseminación extraocular durante la QTiv	Simultaneidad
Solana-Altabella, 2020 (España)	QT EV sistémica	Vincristina	0,05 mg/kg (<12 meses de edad) 1,5 mg/kg (≥12 meses de edad)	Ciclos cada 21 días	Simultáneamente a la extracción de la aguja, el punto de inyección potencialmente contaminado por células tumorales era tratado con triple crioblación	QT EV sistémica: tratamiento primario
	QT IA	Etopósido Carboplatino Melfalán	3,3 mg/kg 333,3 mg/m ² No reportado	No reportado		QT IA:
	QTiv	Melfalán	30ug	Inyecciones intravítreas semanales hasta remisión de siembras vítreas o intolerancia al tratamiento <u>Aguja:</u> 30G <u>Zona de inyección:</u> temporal (superior o inferior)		QTiv: tratamiento secundario para siembras vítreas
Ji, 2016 (China)	QT EV sistémica	No reportado	No reportado	2 a 3 ciclos	Se administraron 40ug de melfalan en 0,2ml subconjuntivalmente alrededor del sitio de la inyección	QT EV sistémica: tratamiento primario
	QT IA	No reportado	No reportado	4 a 6 ciclos		QT IA: tratamiento primario
	QTiv	Melfalán	20ug	Se diluyeron 20ug de melfalan en 0,1ml de solución y fueron inyectados lentamente y continuamente durante 3 segundos <u>Aguja:</u> 30G <u>Zona de inyección:</u> 2,5 a 3,0 mm de distancia del limbo		QTiv: tratamiento para los casos con siembras vítreas resistentes o recurrentes
Yousef, 2020 (Jordania)	QT EV sistémica	Vincristina	No reportado	6 a 8 ciclos	Dos técnicas: 1. Técnica de antireflujo a través de la inducción de una hipotonía transitoria creada por la toma de 0,1ml del humor acuoso a través de la paracentesis de la cámara anterior 2. Esterilización del	QT EV sistémica: tratamiento primario
		Etopósido	No reportado			QT periocular: tratamiento secundario
		Carboplatino	No reportado			QTiv: tratamiento para siembras resistentes o recurrentes
	QT periocular QTiv	Carboplatino Melfalán	No reportado 20ug (de 0 a 12 meses de edad)	No reportado <u>Aguja:</u> 30G <u>Zona de inyección:</u> Por ruta pars plana		

			25ug (de 1 a 3 años) 30ug (de 3 años a más)	transconjuntival de 2,5 a 3,5 mm de distancia del limbo	trayecto de la aguja de posibles células tumorales a través de la aplicación inmediata de crioterapia de triple congelación-descongelación en el sitio de la inyección	
Berry, 2018 (EE.UU)	QT EV sistémica	Vincristina	1,5 mg/m ² (0,05mg/kg para niños <36 meses)	Grupo B: 3 ciclos Grupo C: 4 a 6 ciclos	No reportado	QT EV sistémica: tratamiento concurrente
		Etopósido	150 mg/m ² (5mg/kg para <36 meses)	Grupo D y E: 6 ciclos		QTiv: tratamiento concurrente
		Carboplatino	390 mg/m ² (13mg/kg para <36 meses)			
	QTiv	Melfalán	20 a 30ug	Para siembras clínicamente significativas que persistieron durante el curso de la QT EV, se inició QTiv durante los ciclos 4 a 6 de la QT EV. <u>Aguja:</u> No reportado <u>Zona de inyección:</u> No reportado		
Berry, 2017a (EE.UU)	QT EV sistémica	Vincristina	1,5 mg/m ² (13mg/kg para niños <36 meses) En <6 meses: Primer ciclo: - <2 meses: no se da - >2 meses: 0,025mg/kg (0,75mg/m ²) Ciclos subsecuentes: 0,0025 a 0,05mg/kg (0,75 a 1,5mg/m ²)	Grupo B: 3 ciclos Grupo C: 4 a 6 ciclos Grupo D y E: 6 ciclos	Después de la inyección, se aplicó crioterapia de triple congelación-descongelación en el sitio de la inyección	QT EV sistémica: tratamiento concurrente
		Etopósido	150 mg/m ² (5mg/kg para <36 meses) En <6 meses: Primer ciclo: 2,5mg/kg (75mg/m ²) Ciclos subsecuentes: 2,5 a 5mg/kg (75 a 150mg/m ²)			QTiv: tratamiento concurrente
		Carboplatino	390 mg/m ² (13mg/kg para <36 meses)			

	QTiv	Melfalán	<p>En <6 meses: Primer ciclo: 6,5mg/kg (195mg/m²) Ciclos subsecuentes: 6,5 a 13mg/kg (195 a 390mg/m²) Del 2012 al 2014: 20 a 40ug Del 2014 en adelante: 25ug</p>	<p>Para siembras clínicamente significativas que persistieron durante el curso de la QT EV, se inició QTiv durante los ciclos 4 a 6 de la QT EV. Tres inyecciones semanales. Las inyecciones fueron dadas hasta que no hubieron signos de siembras activas. <u>Aguja:</u> 32G <u>Zona de inyección:</u> Pars plana marcada a 3,25mm del limbo y a 180 grados de la localización de la siembra vítrea. Si la siembra fue difusa, entonces la localización para la inyección fue el cuadrante temporal</p>		
Dalvin, 2019 (EE.UU)	QT IA	Melfalan Topotecan Carboplatino	3, 5, o 7,5mg 1mg 15 o 30mg	<p>A través de un abordaje transfemoral, la arteria carótida interna ipsilateral es cateterizada con un catéter guía pediátrico 4F. La anatomía arterial es visualizada con angiografías seriadas, y el ostium de la arteria oftálmica es cateterizado superselectivamente con un microcatéter. 1 a 6 ciclos No reportado</p>	No reportado	<p>QT IA: tratamiento primario QTiv: no reportado</p>
	QTiv	Melfalan Topotecan	No reportado No reportado	No reportado		
Liang, 2020 (China)	QT IA	Melfalán Topotecan Carboplatino	3, 4, 5 y 6 mg 1 y 2mg 30, 40, 50 y 60mg	<p>Se ingresaba por la arteria femoral con un catéter 5F hasta la arteria carótida interna ipsilateral para descargar continuamente una solución salina heparinizada. Luego un catéter 1,5F fue colocado en el ostium de la arteria oftálmica para aplicar la quimioterapia. Se dieron 3 a 4 ciclos en total con intervalos de un mes</p>	<p>Dos técnicas: 1. Paracentesis de la cámara anterior usando una aguja 27G para crear una hipotonía transitoria y prevenir el reflujo. Se aspiraba 0,1ml de humor acuoso</p>	<p>QT IA: tratamiento concurrente QTiv: tratamiento concurrente</p>

	QTiv	Melfalán	30ug	La aguja fue colocada perpendicularmente a la entrada escleral y 30ug de melfalán en 0,1ml de solución fueron inyectados continua y lentamente dentro de la cavidad vítrea durante 5 segundos <u>Aguja:</u> 30G <u>Zona de inyección:</u> localizada a 2,5 a 3,0mm de distancia del limbo, escogiéndose cuidadosamente para evadir el contacto con el tumor, siembras, y/o la retina desprendida	2. Triple crioterapia congelación-descongelación aplicado al sitio de la inyección mientras se retiraba la aguja	
Yu, 2019 (EE.UU)	QT EV sistémica QT IA QTiv	Vincristina Etopósido Carboplatino No reportado Melfalan Topotecán	No reportado No reportado No reportado No reportado 20ug 30ug	No reportado No reportado <u>Aguja:</u> 30G <u>Zona de inyección:</u> Trans-pars plana a las horas del reloj coincidentes con el epicentro de la siembra vítrea para crear el trayecto más corto desde el sitio de la inyección hasta la localización de la siembra. Para optimizar el asentamiento gravitacional de la quimioterapia, la cabeza del paciente fue inclinada hacia las horas del reloj de la siembra vítrea por aproximadamente 45 a 60 minutos, tiempo que demora el paciente en despertar en la unidad de cuidados post-anestesia En caso de ser alérgico al melfalán, se uso topotecán	Se aplicó triple crioterapia congelación-descongelación	QT EV sistémica: tratamiento primario QT IA: tratamiento primario QTiv: terapia de rescate ocular para siembras vítreas
Berry, 2017b (EE.UU)	QT EV sistémica	Vincristina Etopósido	1,5 mg/m ² (13mg/kg para niños <36 meses) En <6 meses: Primer ciclo: - <2 meses: no se da - >2 meses: 0,025mg/kg (0,75mg/m ²) Ciclos subsecuentes: 0,0025 a 0,05mg/kg (0,75 a 1,5mg/m ²) 150 mg/m ² (5mg/kg para <36 meses) En <6 meses:	6 ciclos entregados cada 28 días	Crioterapia en el sitio de la inyección	QT EV sistémica: tratamiento primario QTiv: terapia para siembras vítreas persistentes o recurrentes

			<p>Primer ciclo: 2,5mg/kg (75mg/m²) Ciclos subsecuentes: 2,5 a 5mg/kg (75 a 150mg/m²) 390 mg/m² (13mg/kg para <36 meses) En <6 meses: Primer ciclo: 6,5mg/kg (195mg/m²) Ciclos subsecuentes: 6,5 a 13mg/kg (195 a 390mg/m²)</p>			
	QTiv	Carboplatino				
	QTiv	Melfalán	Hasta el 2015: 20 a 40ug 2015 y 2016: 25ug	<p><u>Aguja:</u> 32G <u>Zona de inyección:</u> Fue realizada a una distancia de 3,25 a 3,5mm del limbo en un cuadrante ocular libre de tumor. El ojo fue luego sacudido para distribuir la quimioterapia y la superficie ocular fue bañada en agua estéril</p>		
De Francesco, 2015 (Italia)	QT IA	Melfalán Topotecán	5ug 0,4ug	<p>Entrada por la arteria femoral derecha e izquierda con un catéter 4F. Un infusión superselectiva de 30 minutos fue luego realizada por una inyección pulsátil. Dos ciclos (6 infusiones de melfalán y topotecán cada 3 semanas cada una)</p>	1. Paracentesis de la cámara anterior. Se aspiró 0,05 a 0,15ml de humor acuoso previo a la inyección de la QTiv	<p>QT IA: tratamiento primario QTiv: tratamiento para siembras vítreas persistentes</p>
	QTiv	Melfalán	20ug	<p><u>Aguja:</u> 32G <u>Zona de inyección:</u> 2,5 a 3,5mm de distancia del limbo en el meridiano deseado opuesto a las siembras a través de la conjuntiva y la esclera bajo la visualización con microscopio hasta que la aguja llegue al centro de la cavidad vítrea El ojo fue cuidadosamente sacudido en todas las direcciones para favorecer la distribución de la droga</p>	2. Triple crioterapia congelación-descongelación en el sitio de la inyección	
Francis, 2017 (EE.UU)	QT IA	Melfalán Topotecán Carboplatino	3 a 7,5mg 0,5 a 2mg 30 a 70mg	<p>Se ingresó a través de una arteria femoral y se administró una dosis de 70UI/kg de heparina. Se colocó un microcatéter en el ostium de la arteria oftálmica. Se realiza angiografía selectiva de la arteria oftálmica para visualizar la angioanatomía. Si</p>	Se aplicó crioterapia en el sitio de la inyección	<p>QT IA: tratamiento concurrente QTiv: tratamiento concurrente</p>

la arteria oftálmica no era adecuada para la cateterización selectiva (por que era muy pequeña o hacia un ángulo agudo con la arteria carótida interna). Se evaluaría la posibilidad de realizar alguna de 2 técnicas alternativas:

1. Cateterización de la arteria meníngea media y realizar una angiografía selectiva y determinar si sus ramas orbitarias están bien desarrolladas. Si lo estuvieran, entonces la cateterización selectiva de estas ramas permitiría la inyección de la quimioterapia selectivamente hacia la vasculatura orbitaria.

2. Técnica japonesa, consiste en la colocación de un globo (ballon) temporal para ocluir la arteria carótida interna por encima del origen de la arteria oftálmica y realizar la infusión hacia la arteria carótida interna por debajo del globo.

2 a 4 ciclos
 No reportado
 Aguja: 33G
 Zona de inyección: Se inyectó a través de la conjuntiva, esclera, y pars plana a 3mm del limbo

	QT periocular QTiv	Topotecán Melfalán Topotecán	1mg 30ug 20ug			
Ghassemi, 2012 (EE.UU-Iran)	QT EV sistémica QTiv	Vincristina Etopósido Carboplatino Melfalán	No reportado No reportado No reportado 8 a 50ug	No reportado Aguja: 30G Zona de inyección: En el Instituto Ocular Wills, a través de la córnea periférica o por el iris. En el Hospital Farabi, a través de la pars plana a 3mm del limbo. Las inyecciones se realizaron cada 3 a 4 semanas hasta que se evidenciase control de siembras El ojo fue sacudido con un fórceps por 10 segundos para dispersar la QTiv	Un ciclo de crioterapia congelación-descongelación en el sitio de la inyección	QT EV sistémica: tratamiento primario QTiv: tratamiento para siembras recurrentes o persistentes
Ghassemi, 2014 (Irán)	QT EV sistémica	Vincristina Etopósido	No reportado No reportado	6 ciclos	Un ciclo de crioterapia congelación-	QT EV sistémica: tratamiento primario

	QT IA QTiv	Carboplatino No reportado Melfalán Topotecán	No reportado No reportado 40ug 8 a 20ug	No reportado Se prepararon las soluciones de los agentes quimioterapéuticos por separado, y fueron inyectados por separado <u>Aguja:</u> 30G <u>Zona de inyección:</u> A través de la pars plana a 2,5mm del limbo superotemporalmente	descongelación en el sitio de la inyección	QT IA: tratamiento secundario para control tumoral y de siembras QTiv: tratamiento de última línea para el control de siembras vítreas persistentes o recurrentes
Lee, 2016 (Corea del Sur)	QT EV sistémica QT IA QTiv	Vincristina Etopósido Carboplatino Ciclosporina Melfalán Melfalán	1,5mg/m ² 150mg/m ² 200mg/m ² 12mg/m ² 3 a 7,5mg/kg por inyección 20 a 30ug	6 ciclos a más Se inserta un catéter por la arteria femoral hasta el ostium de la arteria oftálmica pasando por la aorta, carótida común y carótida interna. El melfalán fue infundido directamente en la arteria oftálmica por 30 minutos 1 a 6 ciclos <u>Aguja:</u> No reportada <u>Zona de inyección:</u> A través de la pars plana a una distancia de 2 a 3mm del limbo. El sitio de la inyección fue elegido cuidadosamente para evitar el contacto con cualquier siembra. Se sacudió el ojo con un fórceps para dispersar la medicación en la cavidad vítrea	Triple crioterapia congelación-descongelación en el sitio de la inyección	QT EV sistémica: tratamiento primario QT IA: tratamiento combinado para siembras (secundario) QTiv: tratamiento combinado para siembras (secundario)
Munier, 2012 (Suiza)	QT EV sistémica QT IA QT periocular QTiv	No reportado No reportado No reportado Melfalán	No reportado No reportado No reportado 20 a 30ug	No reportado No reportado No reportado Paracentesis de la cámara anterior aspirándose 0,1 a 0,15ml de humor acuoso de acuerdo al volumen calculado a inyectarse. <u>Aguja:</u> 32G <u>Zona de inyección:</u> Perpendicularmente de 2,5 a 3,5mm del limbo en el meridiano deseado opuesto a las siembras a través de la conjuntiva y esclera bajo la visualización con un microscopio hasta que la punta de la aguja llegue al centro de la cavidad vítrea.	Se aplicó triple crioterapia congelación-descongelación en el sitio de la inyección	QT EV sistémica: tratamiento primario QT IA: tratamiento primario o secundario QT periocular: tratamiento secundario QTiv: tratamiento de rescate para siembras vítreas recurrentes y tratamiento secundario para siembras

				El ojo fue sacudido cuidadosamente para permitir la distribución de la medicación		vítreas resistentes
Francis, 2016 (EE.UU)	QT EV sistémica QT IA QTiv	No reportado Melfalán Topotecán Melfalán	No reportado No reportado No reportado 30ug	No reportado 3 a 8 ciclos Aguja: No reportado Zona de inyección: A una distancia de 3 a 3,5mm posterior al limbo	Crioterapia en el sitio de la inyección durante el retiro de la aguja	QT EV: sistémica: tratamiento primario QT IA: tratamiento secundario QTiv: tratamiento para enfermedad refractaria
Tuncer, 2015 (Turquía)	QT EV sistémica QT IA QTiv	Vincristina Etopósido Carboplatino No reportado Melfalán	No reportado No reportado No reportado No reportado 20ug	No reportado No reportado Aguja: 30G Zona de inyección: A través de la pars plana, 2,5 a 3,5mm posterior del limbo. Se introdujo la aguja visualizándola con un microscopio hasta que llegara al centro de la cavidad vítrea. Luego fue retraída mínimamente, y dirigida hacia el sitio de la siembra vítrea. Se inyectaba con 1 a 2 horas de reloj de distancia de la siembra vítrea para evitar el contacto directo con estas y evitar así la extensión extraocular	Triple crioterapia congelación-descongelación mientras se retiraba la aguja en el sitio de la inyección	QT EV sistémica: tratamiento primario QT IA: tratamiento primario QTiv: tratamiento secundario para siembras vítreas
Rao, 2018 (India)	QT EV sistémica QTiv	Vincristina Etopósido Carboplatino Topotecán	0,05 o 0,025mg/kg 5 o 12mg/kg 18,6 o 28 mg/kg 30ug	6 ciclos cada 4 semanas Aguja: 30G Zona de inyección: Vía transconjuntival por la pars plana a dos horas de reloj de distancia de las siembras vítreas	Triple crioterapia congelación-descongelación	QT EV sistémica: tratamiento primario QTiv: tratamiento para siembras vítreas I
Shields, 2014 (EE.UU)	QT EV sistémica QT IA QTiv	Vincristina Etopósido Carboplatino No reportado Melfalán	No reportado No reportado No reportado No reportado 20 a 30ug	No reportado No reportado Aguja: 31G Sitio de inyección: A través de la pars plana, aproximadamente a 2,75 a 3,00mm del limbo, a 1 o	Se aplicó crioterapia mientras la aguja se encontraba aun en el globo ocular. Se retiró la aguja del globo ocular congelado en el primer ciclo de	QT EV sistémica: tratamiento primario QT IA: tratamiento primario o secundario QTiv: tratamiento para

				2 horas de reloj de distancia de las siembras vítreas para evitar el contacto directa con las siembras y evitar la extensión extraocular de la enfermedad.	crioterapia. Luego se completo la triple crioterapia congelación-descongelación	siembras vítreas persistentes o recurrentes
Smith, 2012 (EE.UU)	QT EV sistémica	Vincristina	No reportado	No reportado	No reportado	QT EV sistémica: tratamiento primario
		Etopósido	No reportado			
	QT periocular	Carboplatino	No reportado	Aguja: 27G Subconjuntivalmente, de 2 a 2,75mm del limbo y desde las 5 a 9 horas de reloj del limbo.		QT periocular: tratamiento de rescate para siembras vítreas
		Carboplatino	5mg			
	QTiv	Carboplatino	3 a 6ug	Aguja: 32G Sitio de inyección: Perpendicularmente a través de la ampolla de la QT subconjuntival y la esclera		QTiv: tratamiento de rescate para siembras vítreas

La mayoría de estudios reportan mayores proporciones de pacientes del sexo masculino. En total, se han incluido 108 pacientes del sexo masculino y 85 de sexo femenino. Cinco estudios no reportaron el sexo de los niños estudiados (Berry et al., 2017, p. 1817; Ghassemi & Shields, 2012; Ghassemi, Shields, Ghadimi, Khodabandeh, & Roohipoor, 2014; Solana-Altabella et al., 2020; Smith, Pulido, Salomao, Smith, & Mohny, 2012, p. 1073). Mientras que en 1 estudio realizado en EE.UU, si se reportaba el sexo de sus participantes pero un subgrupo de ellos habían recibido la QTiv y no se disponía de la distribución del sexo de este subgrupo (Berry, Shah, Bechtold, Zolfaghari, Jubran, & Kim, 2017). (Tabla 3)

Con respecto a la lateralidad, se estudiaron 79 ojos derechos (OD) y 81 ojos izquierdos (OI). Cuatro estudios no reportaron la lateralidad de ninguno de sus pacientes (Berry et al., 2017, p. 1817; Lee, Han, Hahn, Lyu, Kim, & Lee, 2016, p. 391; Liang, Zhu, Hua, Ji, & Zhao, 2020, p. 257; Munier et al., 2012, p. 1078), y en 3 estudios se contó con pacientes que no tenían disponible la información de la lateralidad del ojo afectado (Berry, Shah, Bechtold, Zolfaghari, Jubran, & Kim, 2017; Francis, Marr, Brodie, Gobin, Dunkel, & Abramson, 2016, p. 357; Ghassemi & Shields, 2012). (Tabla 3)

El sistema de clasificación mayormente usado por los estudios incluidos fue el IIRC, mientras que la clasificación R-E fue usada solo en 4 estudios realizados en su mayoría en EE.UU (De Francesco, Galluzzi, Bracco, Menicacci, Motolese, & Hadjistilianou, 2015, p. 887; Francis, Marr, Brodie, Gobin, Dunkel, & Abramson, 2016, p. 357; Francis, Iyer, Gobin, Brodie, & Abramson, 2017, p. 1548; Smith, Pulido, Salomao, Smith, & Mohny, 2012, p. 1073). Los ojos en estudio pertenecían 9 al grupo B, 30 al grupo C, 189 al grupo D, y 36 al grupo E. Además, entre los que fueron

clasificados mediante R-E, se obtuvo que 1 era grado IIa, 1 grado IIIa, y 30 grado Vb. (Tabla 3)

Las siembras mayormente fueron clasificadas según su patrón de siembras en tipo I “dust”(n=43), tipo II “spheres” (n=48), y tipo III “clouds” (n=79). Así también, algunos estudios las clasificaron según su extensión en focales (n=40) o difusas (n=65), siendo difusas si ocupaban más de un cuadrante del ojo. Además, se reportaron 3 ojos con siembras mixtas, y 1 estudio que evaluó siembras subretinales (Francis, Marr, Brodie, Gobin, Dunkel, & Abramson, 2016, p. 357). (Tabla 3)

La fármaco usado mayormente para la QTiv fue el melfalán inyectándose en un rango de 1 a 15 inyecciones por paciente y en un rango de dosis acumuladas que iba de 20 a 420ug. Además, se reportó el uso de topotecán en algunos estudios el cual fue inyectado en un rango de 2 a 14 inyecciones por paciente y a una dosis acumulada que iba de 8 a 180ug. Finalmente, solo 1 estudio reportó el uso de carboplatino como agente quimioterapéutico para la QTiv inyectándose solo una vez a cada paciente en dosis de 3ug y 6ug (Smith, Pulido, Salomao, Smith, & Mohny, 2012, p. 1073). (Tabla 3)

Tabla 3

Características clínicas de los pacientes con retinoblastoma

Primer autor, Año (País)	Nº de pacientes (sexo)	Nº de ojos	Edad (meses)	Clasificación del RB	Tipo de siembras vítreas	Nº de inyecciones	Dosis acumulada de QTiv (ug)	QT previa o concurrente
Solana-Altabella, 2020 (España)	7 (M: NR; F: NR)	7 (OD: 4; OI: 3)	NR	NR	NR	Melfalán: 23 (Media: 3,3; Mediana: 3; Rango: 1 a 8) Topotecán: 4 (Media: 2; Mediana: 2; Rango: 1 a 3) Nota: Solo dos (02) pacientes fueron tratados con topotecán intravítreo	Melfalán: - Rango: 30 a 240 - Media: 98,6 - Mediana: 90 Topotecán: - NR	<u>QT EV sistémica:</u> 4 ojos: VEC (3 a 7 ciclos) 1 ojo: VEC (10 ciclos) + V (1 ciclo) <u>QT EV sistémica + QT IA:</u> 1 ojo: VEC (3 ciclos) + M IA (1 ciclo) 1 ojo: VCD (4 ciclos) + VC (2 ciclos) + M IA (1 ciclo)
Ji, 2016 (China)	17 (M: 10; F: 7)	19 (OD: 12; OI: 7)	- Rango: 11 a 109 - Mediana: 27	IIRC: - Grupo B (n=1) - Grupo C (n=5) - Grupo D (n=11) - Grupo E (n=2)	Según su extensión: - Focales (n=11) - Difusas (n=8) Según su patrón: - Tipo I “dust” (n=5) - Tipo II “spheres” (n=8) - Tipo III “clouds” (n=6)	Melfalán: 123 (Media: 6,5; Mediana: 6; Rango: 1 a 15) Nota: Dos (02) pacientes recibieron inyecciones bilaterales	Melfalán: - Rango: 20 a 300 - Media: 129,5 - Mediana: 120	<u>QT EV sistémica:</u> 1 ojo: QT EV sistémica (4 a 6 ciclos) + RTHE 4 ojos: QT EV sistémica (4 a 6 ciclos) + consolidación local (termoterapia transpupilar, fotocoagulación láser y/o crioterapia) 5 ojos: solo QT EV sistémica (4 a 6 ciclos) <u>QT EV sistémica + QT IA:</u> 8 ojos: QT EV sistémica (4 a 6 ciclos) + QT IA (2 a 3 ciclos) 1 ojo: QT EV sistémica (4 a 6 ciclos) + QT IA (2 a 3 ciclos) + consolidación local
Yousef, 2020 (Jordania)	16 (M: 9; F: 7)	16 (OD: 8; OI: 8)	- Rango: 5 a 48 - Media: 16 - Mediana: 12	IIRC: - Grupo C (n=4) - Grupo D (n=12)	Según su extensión: - Focales (n=9) - Difusas (n=7)	Melfalán: 64 (Media: 4; Mediana: 3; Rango: 3 a 8)	NR	<u>QT EV sistémica:</u> 10 ojos: VEC (6 a 8 ciclos) + consolidación local (crioterapia y/o

					Según su patrón: - Tipo I “dust” (n=4) - Tipo II “sphere” (n=1) - Tipo III “clouds” (n=9) - Tipo I + tipo II (n=1) - Tipo II + tipo III (n=1)			termoterapia transpupilar 2 ojos: VEC (6 a 8 ciclos) + consolidación local + braquiterapia 4 ojos: VEC (6 a 8 ciclos) + consolidación local + QT subconjuntival con carboplatino
Berry, 2018 (EE.UU)	6 (M:3 ; F: 3)	6 (OD: 3; OI: 3)	- Rango: 13 a 28 - Media: 23,5 - Mediana: 25	IIRC: - Grupo C (n=1) - Grupo D (n=5)	Según su patrón: - Tipo I “dust” (n=3) - Tipo III “clouds” (n=3)	Melfalán: 25 (Media: 4,2; Mediana: 3; Rango: 1 a 10)	Melfalán: - Rango: 25 a 282,5 - Media: 103,8 - Mediana: 67,5	<u>QT EV sistémica:</u> 6 ojos: QT EV sistémica (4 a 6 ciclos)
Berry, 2017a (EE.UU)	25 (M: NR; F: NR)	28 (OD: NR; OI: NR)	- Rango: 6 a 72 - Media: 17 - Mediana: 21	IIRC: - Grupo B (n=4) - Grupo C (n=1) - Grupo D (n=22) - Grupo E (n=1)	Según su patrón: - Tipo I “dust” (n=15) - Tipo II “spheres” (n=8) - Tipo III “clouds” (n=5)	Melfalán: 110 (Media: 4; Mediana: 3; Rango: 1 a 10)	Melfalán: - Rango: 25 a 282,5 - Media: 113,2 - Mediana: 85	<u>QT EV sistémica:</u> 28 ojos: VEC (3 a 6 ciclos) + consolidación local
Dalvin, 2019 (EE.UU)	20 (M: 13; F: 7)	20 (OD: 11; OI: 9)	- Rango: 5 a 278 - Media: 50 - Mediana: 36	IIRC: - Grupo D (n=13) - Grupo E (n=7)	Según su extensión: - Sin siembras (n=2) - Focales (n=3) - Difusas (n=15)	Melfalán y/o Topotecán: - Rango: 2 a 14 - Media: 6 - Mediana: 6	Melfalán: - Rango: 20 a 188 - Media: 95 - Mediana: 80	<u>QT EV sistémica + QT IA:</u> 3 ojos: QT EV sistémica + MTC (1 a 6 infusiones) <u>QT IA:</u> 1 ojo: MTC (1 a 6 ciclos) + braquiterapia 16 ojos: MTC (1 a 6 ciclos)
Liang, 2020 (China)	30 (M: 17; F: 13)	30 (OD: NR; OI: NR)	- Rango: 12 a 84 - Mediana: 30	IIRC: - Grupo D (n=23) - Grupo E (n=7)	Según su patrón: - Tipo III “clouds” (n=30)	Melfalán: 175 (Media: 5,8; Mediana: 6; Rango: 1 a 14)	Melfalán: - Rango: 30 a 420 - Media: 175 - Mediana: 180	<u>QT IA:</u> 1 ojo: MT (4 ciclos) 5 ojos: MTC (4 ciclos) 24 ojos: MTC (3 ciclos)

Yu, 2019 (EE.UU)	8 (M: 5; F:3)	8 (OD: 5; OI: 3)	- Rango: 4 a 57 - Media: 21,6 - Mediana: 19	IIRC: - Grupo C (n=1) - Grupo D (n=4) - Grupo E (n=1) - ND (n=2)	Según su patrón: - Tipo I "dust" (n=1) - Tipo II "spheres" (n=5) - Tipo III "clouds" (n=1) - Tipo I + Tipo II + Tipo III (n=1)	Melfalán: 24 (Media: 3,4; Mediana: 3; Rango: 3 a 4) Topotecán: 2 (un ojo)	Melfalán: - Rango: 60 a 80 - Media: 68,6 - Mediana: 60 Topotecán: 60	<u>QT EV sistémica:</u> 3 ojos: VEC (6, 6, y 12 ciclos) <u>QT IA:</u> 5 ojos: QT IA (3 a 6 ciclos)
Berry, 2017b (EE.UU)	ND	22 (OD: ND; OI: ND)	ND	IIRC: - Grupo D (n=22)	Según su patrón: - Tipo I "dust" (n=13) - Tipo II "spheres" (n=6) - Tipo III "clouds" (n=3)	Melfalán: Mediana: 3 Rango: 1 a 10	Melfalán: - Rango: 25 a 282,5 - Mediana: 85	<u>QT EV sistémica:</u> 22 ojos: VEC (6 ciclos) + consolidación local (terapia con láser de diodo o de argón y crioterapia congelación- descongelación)
De Francesco, 2015 (Italia)	6 (M: 5; F: 1)	6 (OD: 4; OI: 2)	- Rango: 19 a 39 - Media: 31,8 - Mediana: 35	Reese-Ellsworth: - Estadío Vb (n=6) IIRC: - Grupo D (n=6)	Según su patrón: - Tipo II "spheres" (n=6)	Melfalán: 45 (Media: 7,5; Mediana: 7; Rango: 6 a 10)	Melfalán: - Rango: 120 a 200 - Media: 150 - Mediana 140	<u>QT IA:</u> 6 ojos: MT (2 ciclos)
Francis, 2017 (EE.UU)	21 (M: 10; F:11)	21 (OD: 5; OI: 16)	- Mediana: 43,9	Reese-Ellsworth: - Estadío Vb (n=21) IIRC: - Grupo D (n=11) - Grupo E (n=10)	Según su patrón: - Tipo III "clouds" (n=21)	Melfalán: 100 (Media: 4,8; Mediana: 4; Rango: 1 a 8) Topotecán (n=2): 10 (Media: 5; Mediana: 5; Rango: 2 a 8)	Melfalán: - Rango: 30 a 240 - Media: 142,9 - Mediana: 120 Topotecán: (n=2) - Rango: 40 a 160 - Media: 100 - Mediana: 100	<u>QT IA:</u> 18 ojos: MTC (2 a 4 ciclos) <u>QT IA + QT periocular:</u> 3 ojos: MTC (3, 3, y 4 ciclos) + Topotecán (3,3, y 6 inyecciones)
Ghassemi, 2012 (EE.UU-Irán)	12 (M: NR; F: NR)	12 (OD: 2; OI: 7; ND: 3)	- Rango: 19 a 156 - Media: 42,2 - Mediana: 31	IIRC: - Grupo C (n=1) - Grupo D (n=11)	NR	Melfalán: 33 (Media: 2,8; Mediana: 2; Rango: 1 a 8)	Melfalán: - Rango: 16 a 70 - Media: 39,2 - Mediana: 45	<u>QT EV sistémica:</u> 10 ojos: VEC (6 a 8 ciclos) 1 ojo: EC (12 ciclos) + RTHE 1 ojo: VEC (9 ciclos) + RTHE

Ghassemi, 2014 (Irán)	9 (M: NR; F: NR)	9 (OD: 4; OI: 5)	- Rango: 16 a 66 - Media: 44,1 - Mediana: 44	IIRC: - Grupo D (n=6) - Grupo E (n=3)	NR	Melfalán: 40 (Media: 4,4; Mediana: 2; Rango: 1 a 8) Topotecán: 17 (Media: 1,9; Mediana: 2; Rango: 1 a 3)	Melfalán: - Rango: 40 a 320 - Media: 177,8 - Mediana: 80 Topotecán: - Rango: 8 a 60 - Media: 36 - Mediana: 40	<u>QT EV sistémica:</u> 3 ojos: VEC (6 ciclos) 1 ojo: VEC (6 ciclos) + RTHE <u>QT EV sistémica + QT IA:</u> 5 ojos: VEC (6 ciclos) + QT IA
Lee, 2016 (Corea del Sur)	8 (M: 1; F: 7)	8 (OD: NR; OI: NR)	- Media: 28	IIRC: - Grupo C (n=2) - Grupo D (n=5) - Grupo E (n=1)	No reportado	Melfalán: 26 (Media: 3,3; Mediana: 3,5; Rango: 2 a 4)	Melfalán: - Rango: 40 a 120 - Media: 76,3 - Mediana: 80	<u>QT EV sistémica + QT IA:</u> - 8 ojos: VECCyp (6 a 13 ciclos) + Melfalán (3 a 7 ciclos)
Munier, 2012 (Suiza)	23 (M: 13; F: 10)	23 (OD: NR; OI: NR)	- Rango: 14 a 71 - Mediana: 29	IIRC: - Grupo B (n=3) - Grupo C (n=9) - Grupo D (n=11)	Según su extensión: - Focales (n=13) - Difusas (n=10)	Melfalán: 122 (Media: 5,3; Mediana: 4; Rango: 2 a 12)	Melfalán: - Rango: 40 a 280 - Media: 117,7 - Mediana: 90	<u>QT EV sistémica:</u> 1 ojo: QT EV sistémica (5 ciclos) 3 ojos: QT EV sistémica (6, 6, y 9 ciclos) + consolidación local (termoterapia, fotocoagulación, y/o crioterapia) 1 ojo: QT EV sistémica (3 ciclos) + consolidación local + braquiterapia 1 ojo: QT EV sistémica (4 ciclos) + QT pericocular (1 ciclo) + consolidación local 1 ojo: QT EV sistémica (3 ciclos) + Quimiotermoterapia (1 ciclo) + consolidación local 1 ojo: QT EV sistémica (4 ciclos) + Quimiotermoterapia (4 ciclos) + consolidación local + braquiterapia <u>QT IA:</u> 4 ojos: QT IA (1 a 3 ciclos) 1 ojo: QT IA (3 ciclos) + consolidación local 2 ojos: QT IA (1 y 6 ciclos) + QT pericocular (1 y 3 ciclos) + consolidación local

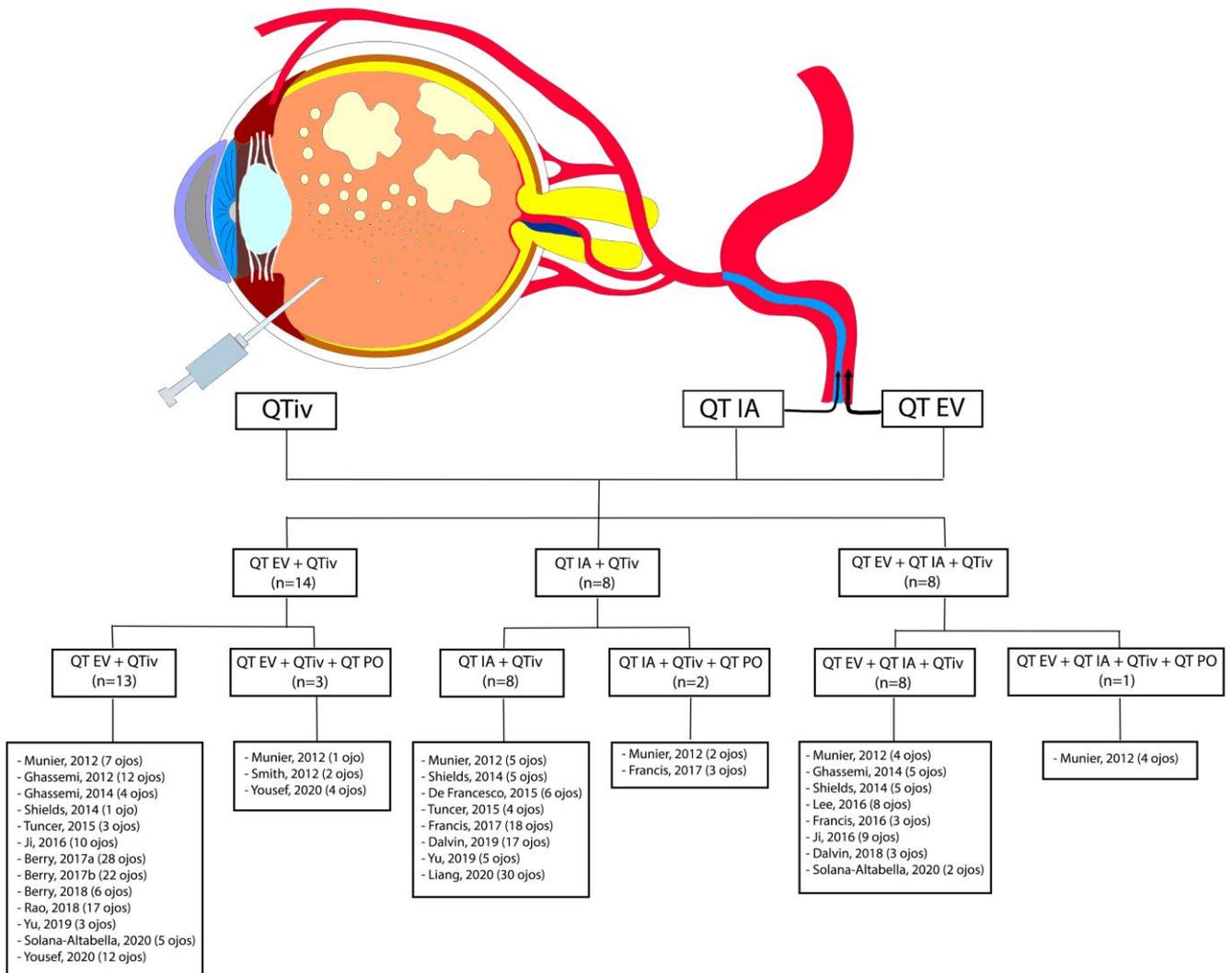
								<p><u>QT EV sistémica + QT IA:</u> 1 ojo QT EV sistémica (6 ciclos) + QT IA (3 ciclos) 3 ojos: QT EV sistémica (3, 6, y 6 ciclos) + QT IA (1, 3, y 4 ciclos) + consolidación local 3 ojos: QT EV sistémica (6,6, y 9 ciclos) + QT IA (3, 3, y 5 ciclos) + QT periocular (1, 1, y 2 ciclos) + consolidación local 1 ojo: QT EV sistémica (6 ciclos) + QT IA (3 ciclos) + QT periocular (3 ciclos) + Quimioteroterapia (1 ciclo) + consolidación local + braquiterapia</p>
Francis, 2016 (EE.UU)	3 (M: 1; F: 2)	3 (OD: 1; OI: 1; ND: 1)	- Rango: 3 a 67 - Media: 25 - Mediana: 5	Reese-Ellsworth: - Iia (n=1) - IIIa (n=1) - Va (n=1) IIRC: - Grupo B (n=1) - Grupo D (n=2)	Siembras subretinales (n=1)	Melfalán: 17 (Media: 5,7; mediana: 7; Rango: 2 a 8)	Melfalán: - Rango: 60 a 240 - Media: 170 - Mediana: 210	<p><u>QT EV sistémica + QT IA:</u> 2 ojos: QT EV sistémica + MT (3 y 3 ciclos) + fotocoagulación láser 1 ojo: : QT EV sistémica + MT (8 ciclos) + fotocoagulación láser + crioterapia</p>
Tuncer, 2015 (Turquía)	7 (M: 2; F: 5)	7 (OD: 6; OI: 1)	- Rango: 18 a 67 - Media: 36,9 - Mediana: 37	IIRC: - Grupo D (n=4) - Grupo E (n=3)	NR	Melfalán: 14 (Media: 2; Mediana: 2; Rango: 1 a 4)	Melfalán: - Rango: 20 a 80 - Media: 40 - Mediana: 40	<p><u>QT EV sistémica:</u> 1 ojo: VEC (6 ciclos) + crioterapia 1 ojo: VEC (6 ciclos) + crioterapia + termoterapia transpupilar 1 ojo: VEC (6 ciclos) + crioterapia + termoterapia transpupilar + braquiterapia</p> <p><u>QT IA:</u> 4 ojos: QT IA (2 a 5 ciclos) + crioterapia</p>
Rao, 2018 (India)	17 (M: 13; F: 4)	17 (OD: 7; OI: 10)	- Rango: 12 a 60 - Media: 35 - Mediana: 31	IIRC: - Grupo C (n=5) - Grupo D (n=12)	Según sus extensión: - Focales (n=4) - Difusas (n=13) Según su patrón:	Topotecán: - Rango: 2 a 6 - Media: 3 - Mediana: 3	Topotecán: - Rango: 60 a 180 - Media: 90 - mediana: 90	<p><u>QT EV sistémica:</u> 17 ojos: VEC (6 ciclos)</p>

					- Tipo I “dust” (n=2) - Tipo II “spheres” (n=14) - Tipo III “clouds” (n=1)			
Shields, 2014 (EE.UU)	11 (M: 6; F: 5)	11 (OD: 6; OI: 5)	- Rango: 16 a 82 - Media: 37 - Mediana: 27	IIRC: - Grupo C (n=1) - Grupo D (n=9) - Grupo E (n=1)	Según su extensión: - Difusas (n=11)	Melfalán: 55 (Media: 5; Mediana: 6; Rango: 2 a 6)	Melfalán: - Rango: 40 a 180 - Media: 127,3 - Mediana: 140	<u>QT EV sistémica:</u> 1 ojo: VEC (6 ciclos) <u>QT IA:</u> 4 ojos: QT IA (3 a 6 ciclos) 1 ojo: QT IA (3 ciclos) + braquiterapia <u>QT EV sistémica + QT IA:</u> 2 ojo: VEC (6 ciclos) + QT IA (4 ciclos) 1 ojo: VEC (6 ciclos) + QT IA (5 ciclos) + braquiterapia 1 ojo: VEC (6 ciclos) + QT IA (3 ciclos) + RTHP 1 ojo: VEC (6 ciclos) + QT IA (3 ciclos) + MtxIVit
Smith, 2012 (EE.UU)	2 (M: NR; F: NR)	2 (OD: 1 ; OI: 1)	- Rango: 3 y 11 - Media: 7 - Mediana: 7	Reese-Ellsworth: - Grupo Vb (n=2)	Según su extensión: - Difusas (n=1) - NR (n=1)	Carboplatino: 2 (Media: 1; Mediana: 1; Rango: 1 y 1)	Carboplatino: - Rango: 3 a 6 - Media: 4,5 - Mediana: 4,5	<u>QT EV sistémica + QT periocular:</u> 2 ojos: VEC (4 y 5 ciclos) + QT subtenoniana (1 ciclo)

En la presente revisión sistemática, se halló que 14 estudios reportaron el empleo de QT EV y QTiv, 8 estudios QT IA y QTiv, y 8 estudios QT EV, QT IA y QTiv. Tres de los 14 estudios que emplearon QT EV + QTiv asociaron QT periorcular (PO) al esquema terapéutico; 2 de los 8 estudios que emplearon QT IA + QTiv asociaron QT PO al esquema; y 1 estudio de los 8 que emplearon QT EV + QT IA + QTiv asoció QT PO a la terapia. (Figura 2).

Figura 2

Distribución de estudios y número de ojos por cada combinación de quimioterapia.



La sobrevida ocular entre los pacientes que recibieron QTiv fue en general del 74,2% (204 ojos salvados de 275 ojos tratados). Se observaron diferencias en las proporciones de ojos salvados según las drogas usadas en el tratamiento con QTiv. Aquellos pacientes que recibieron solo melfalán expresaron una sobrevida ocular de 78,01% en general (149 ojos salvados de 191 ojos tratados) y un rango de sobrevida de 33,3% a 100,0% en cada estudio. Así también, los pacientes tratados con melfalán y topotecán expresaron una sobrevida ocular de 75,4% en general (49 ojos salvados de 65 ojos tratados) y un rango de sobrevida de 42,9% a 100,0% en cada estudio. Solo un estudio evaluó el uso de solo topotecán en la QTiv salvándose 16 de 17 ojos (94,1%) (Rao, Honavar, Sharma, & Reddy, 2018, p. 490). Por otro lado, solo 1 estudio empleó carboplatino como agente quimioterapéutico en la QTiv se tuvo una sobrevida del 0,0% (Smith, Pulido, Salomao, Smith, & Mohny, 2012, p. 1073). (Tabla 4)

Las complicaciones oculares en los pacientes que recibieron QTiv fue del 52,6% (134 ojos de 255 ojos tratados). Se observaron diferencias entre las proporciones de ojos con complicaciones y las drogas usadas. Los pacientes que fueron tratados solo con melfalán intravítreo presentaron complicaciones oculares en el 68,1% de los ojos tratados (130 de 191 ojos tratados). Los pacientes que fueron tratados con melfalán y topotecán presentaron complicaciones oculares en el 53,3% de los ojos tratados (24 ojos de 45 ojos tratados). Solo un estudio utilizó solo topotecán como agente quimioterapéutico intravítreo no reportándose casos de complicaciones ocular (Rao, Honavar, Sharma, & Reddy, 2018, p. 490), y un estudio en el que se usó carboplatino tampoco reportó casos de complicaciones oculares (Smith, Pulido, Salomao, Smith, & Mohny, 2012, p. 1073). (Tabla 4)

Tabla 4

Desenlaces generales y oculares de los pacientes con retinoblastoma tratados con QTiv

Primer autor, Año (País)	Tiempo de seguimiento (meses)	Sobrevida ocular	Extensión extraocular	Regresión de siembras o tumoral	Enucleación	Metástasis	Recurrencia	Complicaciones oculares	Muerte
Solana-Altabella, 2020 (España)	No reportado	3 de 7 ojos (42,9%)	No	3 de 7 ojos (42,9%)	4 de 7 ojos (57,1%)	No	No	7 de 7 ojos (100,0%)	No
					<u>Razón:</u> - Enfermedad progresiva			- Cicatrices en los puntos criogenizados (n=7) - Retinopatía en sal y pimienta (n=2)	
Ji, 2016 (China)	Media: 20,3 Mediana: 24 Rango: 2 a 42	14 de 19 ojos (73,7%)	No	19 de 19 ojos (100,0%)	5 de 19 ojos (26,3%)	No	4 de 19 ojos (21,1%)	11 de 19 ojos (57,9%)	No
				<u>Tipo de regresión de siembras:</u> - Tipo 0 (n=10) - Tipo I (n=3) - Tipo III (n=6)	<u>Razón:</u> - Recurrencia extensa de siembras vítreas (n=3) - Recurrencia de tumor retinal (n=1) - Hipotonía después de la vitrectomía (n=1)		- Recurrencia extensa de siembras (n=3) - Recurrencia de tumor retinal (n=1)	- Hemorragia vítrea (n=2) - Catarata (n=3) - Retinopatía en sal y pimienta (n=8) - Sinequia pupilar posterior (n=1)	
Yousef, 2020 (Jordania)	Mediana: 18 Rango: 3 a 48	14 de 16 ojos (87,5%)	No	16 de 16 ojos (100,0%)	2 de 16 ojos (12,5%)	No	3 de 16 ojos (18,8%)	12 de 16 ojos (75,0%)	No
				<u>Tipo de regresión de siembras:</u> - Tipo 0 (n=8) - Tipo I (n=5) - Tipo II (n=3)	<u>Razón:</u> - Recurrencia masiva de siembras vítreas (n=2)		Se evidenció recurrencia a una mediana de tiempo de seguimiento de 6 meses (Rango: 3 a 9 meses)	- Toxicidad retinal detectada como cambios pigmentarios retinales localizados en el sitio de la inyección (n=10) - Catarata (n=2)	

Berry, 2018 (EE.UU)	Mediana: 11,5 Rango: 6 a 29	4 de 6 ojos (66,7%)	No	6 de 6 ojos (100,0%)	2 de 6 ojos (33,3%)	No	2 de 6 ojos (33,3%)	6 de 6 (100,0%)	No
					<u>Razón:</u> - Recurrencia que involucra el nervio óptico (n=2)			- Toxicidad retinal grado 3 (n=3) - Toxicidad retinal grado 4 (n=2) - Catarata (n=2) - Atrofia de iris (n=2)	
Berry, 2017a (EE.UU)	Mediana: 33 Rango: 9 a 51	19 de 28 ojos (67,9%)	No	28 de 28 ojos (100,0%)	9 de 28 ojos (32,1%)	No	6 de 28 ojos (21,4%)	12 de 28 (42,9%)	No
		Kaplan-Meier para sobrevida ocular general: - A los 2 años: 80,5% (IC95%: 59,3 a 91,4) - A los 5 años: 66,4% (IC95%: 43,5 a 81,8)			<u>Razón:</u> - Recurrencias masivas o recurrencias cerca del nervio óptico que no son candidatas a terapia local (n=6) - Desprendimiento de retina persistente o glaucoma neovascular con muy pobre pronóstico visual (n=3)			- Toxicidad retinal grado 3 o mayor (n=6) - Toxicidad del segmento anterior: catarata, atrofia de iris e inflamación transitoria del segmento anterior (n=7) - Inflamación transitoria del segmento anterior + toxicidad retinal (n=1)	
Dalvin, 2019 (EE.UU)	Media: 24 Mediana: 16 Rango: 4 a 63	13 de 20 (65,0%)	No	16 de 20 (80,0%)	7 de 20 (35,0%)	No	2 de 20 (10,0%)	NR	No
					<u>Razón:</u> - Recurrencia de siembras subretinales (n=2) - Nuevas siembras en cámara anterior (n=2) - Desprendimiento de retina persistente (n=2) - Ptisis bulbi (n=1)		- Recurrencia de siembras subretinales (n=2)		

Liang, 2020 (China)	Media: 27,1 Mediana: 29 Rango: 14 a 36	28 de 30 (93,3)	No	29 de 30 (96,7%)	2 de 30 (6,7%)	No	1 de 30 (3,3%)	15 de 30 (50,0%)	No
				Regresión tanto del tumor retinal y las siembras vítreas	<u>Razón:</u> - Glaucoma neovascular y hemorragia vítrea persistente (n=2)			- Atrofia del epitelio pigmentario de la retina (n=13) - Hemorragia vítrea (n=5) - Atrofia de nervio óptico (n=4) - Catarata (n=7) - Glaucoma neovascular (n=2) - Desprendimiento de retina regmatógeno (n=1)	
Yu, 2019 (EE.UU)	Media: 10 Mediana: 8 Rango: 1 a 26	6 de 8 (75,0%)	No	8 de 8 (100,0%)	2 de 8 (25,0%)	No	No	2 de 8 (25,0%)	
					<u>Razón:</u> - Glaucoma neovascular (n=1) - Tumor primario refractario (n=1)			- Epitelio pigmentario de la retina moteado (n=1) - Glaucoma neovascular (n=1)	
Berry, 2017b (EE.UU)	Mediana: 30,5 DE: 15	14 de 22 (63,6%)	No	22 de 22 (100,0%)	8 de 22 (36,4%)	No	7 de 22 (31,8%)	22 de 22 (100,0%)	No
					<u>Razón:</u> - Recurrencia de tumor retinal (n=7) - Glaucoma neovascular (n=1)		- Recurrencia de tumor retinal (n=7)	- Retinopatía grado 1 (n=9) - Retinopatía grado 2 (n=8) - Retinopatía grado 3 (n=3) - Retinopatía grado 4-5 (n=2) - Catarata (n=5) - Inflamación del segmento anterior (n=5)	

De Francesco, 2015 (Italia)	Media: 24,7 Mediana: 25 Rango: 12 a 33	6 de 6 (100,0%)	No	6 de 6 (100,0%)	No	No	No	2 de 6 (33,3%)	No
				Tipo de regresión de siembras: - Tipo 0 (n=2) - Tipo I (n=2) - Tipo II (n=1) - Tipo III (n=1)				- Trombosis de la vena central de la retina (n=1) - Hipotonía (n=1) - Opacidad de la cápsula posterior (n=1) - Atrofia coriorretinal (n=1) - Hemorragia vítrea (n=1)	
Francis, 2017 (EE.UU)	Mediana: 18,1	21 de 21 (100,0%)	No	21 de 21 (100,0%)	No	No	1 de 21 (4,8%)	13 de 21 (61,9%)	No
		Kaplan Meier para sobrevida ocular global: - A 36 meses: 100% en QT IA+QTiv vs 83,3% (IC95%: 56,7 a 94,3) en solo QT IA (p=0,16)		- El tiempo para la regresión fue de 5,7 meses, mientras que en los tratados solo con QT IA fue de 14,6 meses (p<0,001)			- Recurrencia de siembras vítreas tipo II "spheres"	- Trece ojos tuvieron un cambio de $\pm 25\mu V$ en la electroretinografía	
		Kaplan Meier para sobrevida ocular libre de enfermedad: - A 18 meses: 94,1% (IC95%: 65,0 a 99,1) en QT AI+QTiv vs 67,1% (IC95%: 40,9 a 83,6) en solo QT IA (p=0,05)							
Ghassemi, 2012 (EE.UU-Iran)	Media: 32,3 Mediana: 32,5 Rango: 8 a 66	4 de 12 (33,3%)	No	10 de 12 (83,3%)	8 de 12 (66,7%)	No	4 de 12 (33,3%)	5 de 12 (41,7%)	No
					Razón: - Nuevo retinoblastoma (n=1) - Solo siembras vítreas		- Recurrencia de siembras vítreas (n=4) - Recurrencia de	- Vasculitis retinal (n=1) - Epitelio pigmentario de la	

					recurrentes (n=2) - Recurrencia del tumor sólido y las siembras vítreas (n=2) - Ptisis bulbi (n=2) - Preferencia de la familia (n=1)		tumor retinal (n=2)	retina moteado (n=1) - Ptisis bulbi (n=4) - Catarata (n=1) - Hemorragia vítrea (n=2) - Sinequia posterior (n=1)	
Ghassemi, 2014 (Irán)	Media: 15,2 Mediana: 16 Rango: 7 a 25	6 de 9 (66,7%)	No	9 de 9 (100,0%)	3 de 9 (33,3%)	No	3 de 9 (33,3%)	2 de 9 (22,2%)	No
					<u>Razón:</u> - Retinoblastoma en segmento anterior (n=1) - Retinoblastoma intrarretinal recurrente (n=2)		- Retinoblastoma en segmento anterior (n=1) - Recurrencia de tumor intrarretinal (n=2)	- Hipotonía (n=2) - Defecto epitelial (n=1) - Hemorragia vítrea (n=1)	
Lee, 2016 (Corea del Sur)	Media: 12	7 de 8 (87,5%)	No	7 de 8 (87,5%)	1 de 9 (12,5%)	No	No	6 de 8 (75,0%)	No
					<u>Razón:</u> - Desprendimiento seroso de retina persistente			- Desprendimiento de retina seroso (n=4) - Hemorragia vítrea (n=2) - Atrofia de epitelio pigmentario de la retina (n=1) - Epitelio pigmentario de la retina moteado (n=2)	
Munier, 2012 (Suiza)	Media: 20,4 Mediana: 21 Rango: 9 a 31	20 de 23 (86,9%)	No	21 de 23 (91,3%)	3 de 23 (13,1%)	No	No	12 de 23 (52,2%)	No
		Kaplan-Meier: - 6 meses: 100% (IC95%: 82,19 a 100) - 12 meses: 90,15% (IC95%: 69,48 a 98,15) - 24 meses: 84,14 (IC95%: 62,48 a 95,28)		Tipo de regresión de siembras: - Tipo 0 (n=14) - Tipo I (n=4) - Tipo II (n=1) - Tipo III (n=2)	<u>Razón:</u> - Enfermedad progresiva (n=2) - Ptisis bulbi (n=1)			- Retinopatía en sal y pimienta (n=10) - Hemorragia vítrea (n=2)	

Francis, 2016 (EE.UU)	Media: 13,6 Mediana: 14,2 Rango: 11 a 15,6	2 de 3 (66,7%)	No	3 de 3 (100,0%) - Regresión tumoral retinal (n=2) - Regresión de siembras subretinales (n=1)	1 de 3 (33,3%) <u>Razón:</u> - Hemorragia vítrea que no permite el seguimiento del paciente para la evaluación del tumor retinal	No	No	2 de 3 (66,7%) - Retinopatía severa (n=1) - Hemorragia vítrea (n=1)	No
Tuncer, 2015 (Turquía)	Media: 35,1 Mediana: 30 Rango: 23 a 52	6 de 7 (85,7%)	No	6 de 6 (100,0%)	1 de 7 (14,3%) <u>Razón:</u> - Recurrencia del tumor retinal	No	1 de 7 (14,3%) - Recurrencia del tumor retinal	2 de 7 (28,6%) - Atrofia localizada del epitelio pigmentario de la retina (n=2)	No
Rao, 2018 (India)	Media: 23,8 Mediana: 24 Rango: 15,1 a 34,1	16 a 17 (94,1%)	No	17 de 17 (100,0%) Tipo de regresión de siembras: - Tipo 0 (n=14) - Tipo I (n=3)	1 de 17 (5,9%) <u>Razón:</u> - Recurrencia del tumor retinal	No	1 de 17 (5,9%) - Recurrencia del tumor retinal	No	No
Shields, 2014 (EE.UU)	Media: 9,2 Mediana: 9 Rango: 6 a 16	11 de 11 (100,0%)	No	11 de 11 (100,0%)	No	No	No	3 de 11 (27,3%) - Epitelio pigmentario de la retina moteado (n=2) - Opacidad periférica del cristalino (n=2)	No
Smith, 2012 (EE.UU)	Media: 41,5 Mediana: 41,5 Rango: 37,5 a 45,5	0 de 2 (0,0%)	No	0 de 2 (0,0%)	2 de 2 (100,0%) <u>Razón:</u> - Persistencia de siembras vítreas	No	No	No	No

Se realizó el análisis de riesgo de sesgo utilizando un instrumento para la evaluación de calidad metodológica para series de casos reportada previamente (Murad, Sultan, Haffar, & Bazerbachi, 2018, p. 60). Se encontró que 8 de los 20 estudios incluidos tenían un bajo riesgo de sesgo al tener todos los dominios de evaluación bajo riesgo. (Figura 3)

Figura 3

Riesgo de sesgo para estudios de series de casos

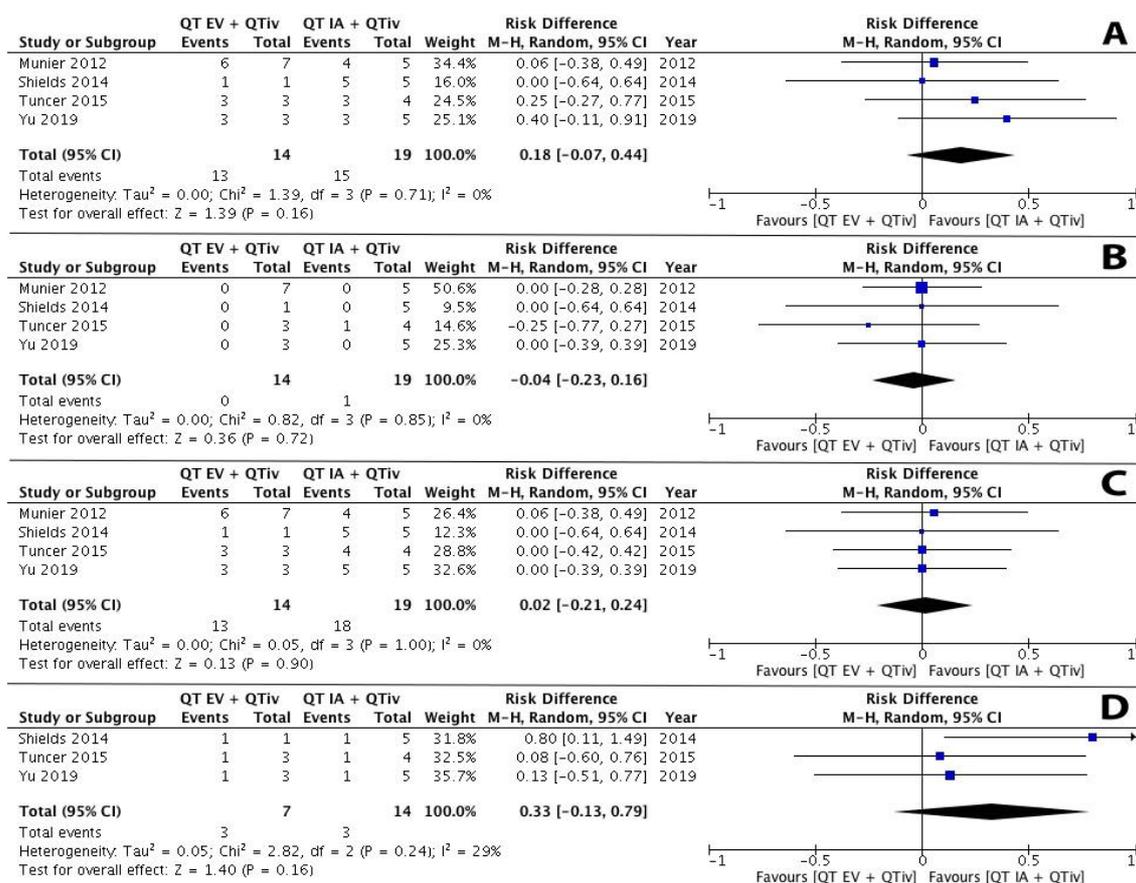
	Selección	Comprobación	Causalidad	Reporte
Ghassemi, 2012	+	+	+	+
Munier, 2012	?	+	+	?
Smith, 2012	-	+	?	+
Ghassemi, 2014	+	?	+	?
Shields, 2014	+	+	+	+
De Francesco, 2015	-	+	+	+
Lee, 2016	+	+	+	+
Tuncer, 2015	+	+	+	+
Francis, 2016	?	+	?	+
Ji, 2016	+	-	+	?
Berry, 2017a	+	+	+	+
Berry, 2017b	+	+	?	+
Francis, 2017	+	+	+	+
Berry, 2018	+	?	+	-
Rao, 2018	?	+	+	+
Dalvin, 2019	+	+	+	-
Yu, 2019	+	+	-	+
Liang, 2020	+	+	+	+
Solana-Altabella, 2020	+	-	-	+
Yousef, 2020	+	+	+	+

+	Bajo riesgo
?	Incierto
-	Alto riesgo

Se meta-analizaron los desenlaces de sobrevida ocular, recurrencia, regresión de siembras y complicaciones oculares comparando la “QT EV + QTiv” versus la “QT IA + QTiv”, y “QT EV + QTiv” versus “QT EV + QT IA + QTiv”. Para la primera comparación de exposiciones se incluyeron 4 estudios al meta-análisis debido a que dichos estudios poseían participantes expuestos a las dos intervenciones terapéuticas (“QT EV + QTiv” y “QT IA + QTiv”). Se realizó el cálculo del riesgo atribuible o diferencia de riesgos a través de la diferencia de la incidencia de los desenlaces en cada grupo de exposición. Se observó mayores incidencias de sobrevida ocular (RA=0,18; IC95%: -0,07 a 0,44) y complicaciones (RA=0,33; IC95%: -0,13 a 0,79) oculares en los pacientes tratados con QT EV + QTiv con respecto a los tratados con QT IA + QTiv. Mientras que se reportaban menores incidencias de recurrencia en un valor de 4% en los pacientes tratados de con QT EV + QTiv (RA= -0,04; IC95%: -0,23 a 0,16). Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas para ningún desenlace. (Figura 4)

Figura 4

Forest plot de QT EV + QTiv versus QT IA + QTiv para cada desenlace evaluable.

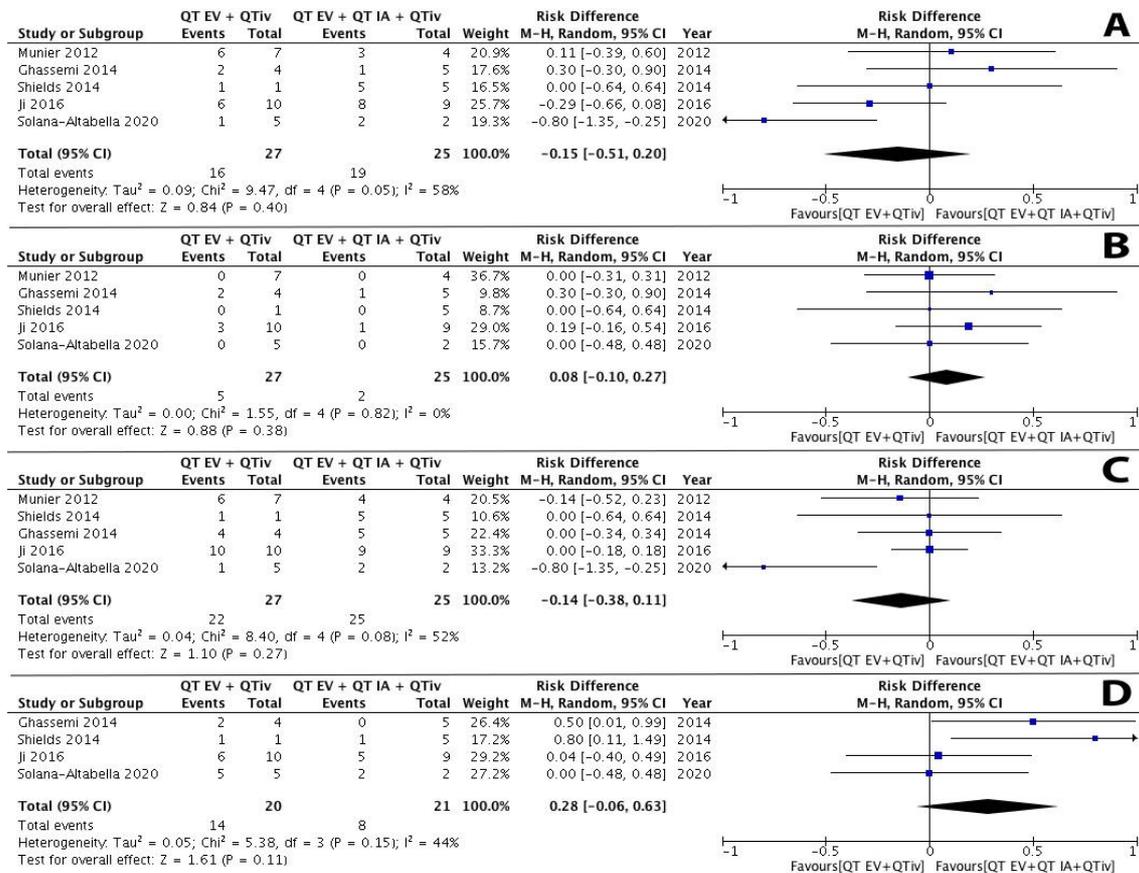


Nota. **A**, Forest plot de QT EV + QTiv versus QT IA + QTiv para sobrevida ocular. **B**, Forest plot de QT EV + QTiv versus QT IA + QTiv para recurrencia. **C**, Forest plot de QT EV + QTiv versus QT IA + QTiv para regresión de siembras intraoculares. **D**, Forest plot de QT EV + QTiv versus QT IA + QTiv para complicaciones oculares.

Así también se evaluó 5 estudios para la estimación de los RA para los desenlaces en estudio a través de la comparación de las exposiciones de QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv. Se obtuvo que las incidencias de recurrencia y complicaciones fueron mayores en los tratados solo con QT EV + QTiv versus los tratados con QT EV + QT IA + QTiv. Por otro lado, las incidencias de sobrevida ocular y de regresión de siembras fueron menores en los tratados solo con QT EV + QTiv versus los tratados con QT EV + QT IA + QTiv. No obstante estas diferencias no fueron significativas para ningún desenlace. (Figura 5)

Figura 5

Forest plot de QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv para cada desenlace evaluable.



Nota. **A**, Forest plot de QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv para sobrevida ocular. **B**, Forest plot de QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv para recurrencia. **C**, Forest plot de QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv para regresión de siembras intraoculares. **D**, Forest plot de QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv para complicaciones oculares.

Finalmente se realizó un análisis de la certeza de la evidencia de los estudios meta-analizados para la toma de decisiones y recomendaciones en la práctica clínica a través de la metodología GRADE expresada en las siguientes tablas SoF. Para los desenlaces en evaluación (sobrevida ocular, recurrencia, regresión de siembras, y complicaciones oculares), la evidencia disponible fue de muy baja calidad. Dicho

resultado se debió al riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, e imprecisión para ambas comparaciones de exposiciones. (Tabla 5 y 6)

Tabla 5

Resumen de hallazgos para evaluar la certeza de la evidencia para QT EV + QTiv versus QT IA + QTiv, usando metodología GRADE.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con QT IA + QTiv	Riesgo con QT EV + QTiv				
Sobrevida ocular seguimiento: rango 1 meses a 52 meses	-	-	-	33 (4 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d	No existe certeza del efecto de la QT EV + QTiv versus QT IA + QTiv en la sobrevida ocular de los pacientes con retinoblastoma
Recurrencia seguimiento: rango 1 meses a 52 meses	-	-	-	33 (4 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d	No existe certeza del efecto de la QT EV + QTiv versus QT IA + QTiv en la recurrencia de la enfermedad en los pacientes con retinoblastoma
Regresión de siembras seguimiento: rango 1 meses a 52 meses	-	-	-	33 (4 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d	No existe certeza del efecto de la QT EV + QTiv versus QT IA + QTiv en la regresión de siembras en los pacientes con retinoblastoma
Complicaciones oculares seguimiento: rango 1 meses a 52 meses	-	-	-	21 (3 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d	No existe certeza del efecto de la QT EV + QTiv versus QT IA + QTiv en las complicaciones oculares de los pacientes con retinoblastoma

Explicaciones

- a. Diseño de estudio sin aleatorización ni grupos de control.
- b. Alta variabilidad en el tiempo de seguimiento de cada paciente que puede afectar la evaluación de los desenlaces en estudio.
- c. Los estudios expresan intervenciones variables entre sus participantes afectando la comparación de los desenlaces entre estudios
- d. Pocos participantes por cada estudio

Tabla 6

Resumen de hallazgos para evaluar la certeza de la evidencia para QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv, usando metodología GRADE.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con QT EV + QT IA + QTiv	Riesgo con QT EV + QTiv				
Sobrevida ocular seguimiento: rango 2 meses a 42 meses	-	-	-	52 (5 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d	No existe certeza del efecto de la QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv en la sobrevida ocular de los pacientes con retinoblastoma
Recurrencia seguimiento: rango 2 meses a 42 meses	-	-	-	52 (5 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d	No existe certeza del efecto de la QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv en la recurrencia en los pacientes con retinoblastoma
Regresión de siembras seguimiento: rango 2 meses a 42 meses	-	-	-	52 (5 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d	No existe certeza del efecto de la QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv en la regresión de siembras en los pacientes con retinoblastoma
Complicaciones oculares seguimiento: rango 2 meses a 42 meses	-	-	-	41 (4 estudios observacionales)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d	No existe certeza del efecto de la QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv en las complicaciones oculares de los pacientes con retinoblastoma

Explicaciones

- a. Diseño de estudio sin aleatorización ni grupos de control.

- b. Alta variabilidad en el tiempo de seguimiento de cada paciente que puede afectar la evaluación de los desenlaces en estudio.
- c. Los estudios expresan intervenciones variables entre sus participantes afectando la comparación de los desenlaces entre estudios
- d. Pocos participantes por cada estudio

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se incluyeron 20 estudios los cuales todos fueron series de casos que evaluaron los efectos de QT EV y/o QT IA en combinación con QTiv en niños con retinoblastoma. Estos estudios eran heterogéneos, tenían un poca cantidad de participantes, y tenían un alto riesgo de sesgo. Los estudios meta-analizados no encontraron beneficios estadísticamente significativos para la sobrevida ocular, recurrencia, regresión de siembras o complicaciones oculares. La certeza de la evidencia evaluada en la presente revisión sistemática fue muy baja para cada desenlace meta-analizado.

Los 4 estudios meta-analizados para sobrevida ocular mostraron una mayor incidencia de sobrevida ocular en los pacientes tratados con QT EV + QTiv versus los tratados con QT IA + QTiv; no obstante, dicho efecto no fue estadísticamente significativo (Figura 4). Por otro lado, en otra revisión sistemática publicada en el 2018 (Chen et al., 2018), se reportaron diferencias entre las proporciones de sobrevida ocular entre los grupos tratados con QT EV versus QT IA a favor de la QT IA (69,5% [IC95%: 51,9% a 82,8%] versus 75,7% [IC95%: 65,7% a 83,6%]). Sin embargo, la comparación de estas proporciones fue realizada de forma indirecta debido a que se meta-analizaron las proporciones de cada evento para exposición por separado y no comparándolas directamente en la meta-regresión. En contraste, al meta-análisis realizado comparando la QT EV + QTiv versus la QT EV + QT IA + QTiv para sobrevida ocular mostró que la combinación de las tres modalidades de QT exponían mayores incidencias de sobrevida ocular (Figura 5).

Con respecto al efecto la QT EV + QTiv versus la QT IA + QTiv se evidenció mayor incidencia ligeramente en el grupo de pacientes tratados con QT IA + QTiv, pero dicha diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 4). En una revisión

sistemática publicada en el 2018 (Chen et al., 2018), se reportó similarmente diferencias sin significancia estadística entre la QT EV y la QT IA en la recurrencia de los pacientes. Por otro lado, al comparar los grupos de QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv, se evidenció mayor incidencia de recurrencia en los niños tratados con QT EV + QTiv, pero sin significancia estadística (Figura 5).

Con respecto al desenlace de regresión de siembras intraoculares, la diferencia entre las incidencias de dicho desenlace entre las exposiciones de QT EV + QTiv y QT IA + QTiv fue mínima calculándose un RA de 0,02 con IC95% de -0,21 a 0,24. Mientras que se detectó una mayor diferencia entre los grupos tratados con QT EV + QTiv versus QT EV + QT IA + QTiv notándose una incidencia mayor en 14% (RA= -0,14; IC95%: -0,38 a 0,11) de regresión de siembras intraoculares a favor del grupo tratado con QT EV + QT IA + QTiv. En la única revisión sistemática previa que evalúa la QT EV versus la QT IA, no se ha estudiado el desenlace de regresión de siembras intraoculares, pese que se ha incluido en su estudio pacientes del grupo C y D de la IIRC y del grupo V de la clasificación R-E.

Se meta-analizaron 3 estudios y 4 estudios al evaluar las comparaciones de QT EV + QTiv versus QT IA + QTiv y QT EV + QT EV + QT IA + QTiv, respectivamente. Se excluyó al estudio de Munier et al. (Munier et al., 2012, p. 1078) de los meta-análisis para el desenlace de las complicaciones oculares debido a que dicho estudio no discernió entre grupos de estudios para el reporte de las complicaciones oculares. En ambas comparaciones de exposiciones se evidenció en los meta-análisis mayores incidencias de complicaciones oculares en los pacientes tratados con QT EV + QTiv. Sin embargo, en la revisión sistemática previa realizada por Chen et al. en el 2018 (Chen et al., 2018), se reportó mayores proporciones de complicaciones en los niños tratados con QT IA. Por otro lado, se publicó una revisión sistemática en el 2014 que

evaluó los efectos adversos de la QTiv en los pacientes con retinoblastoma, donde se evaluó 6 estudios que usaban melfalán y/o carboplatino intravítreo y reportaron bajas proporciones de complicaciones oculares. No obstante, los estudios que evaluaron mostraron tiempos de seguimiento medios variables (2 a 91 meses) y pocos participantes por cada estudio, además se incluyó en el análisis de dicha revisión sistemática a dos estudios que se han incluido en la presente revisión sistemática siendo los realizados por Ghassemi & Shields (Ghassemi & Shields, 2012) y Smith et al. (Smith, Pulido, Salomao, Smith, & Mohny, 2012, p. 1073), no siendo incluido ninguno al meta-análisis debido a que el estudio de Ghassemi & Shields (Ghassemi & Shields, 2012) solo evaluaba pacientes que habían recibido QT EV + QTiv y el estudio de Smith et al. (Smith, Pulido, Salomao, Smith, & Mohny, 2012, p. 1073) solo evaluó 2 pacientes que recibieron QT EV + QTiv + QT PO, no siendo de esta manera válidos para la comparación de exposiciones en el meta-análisis.

La mayor incidencia de sobrevida ocular y regresión de siembras y menor incidencia de recurrencia y complicaciones oculares de los niños tratados con QT EV + QT IA + QTiv sobre los tratados solo con QT EV + QTiv, podría deberse a la mayor cantidad de ciclos de QT EV (máximo 10 ciclos) reportada en un estudio meta-analizado en el esquema de solo QT EV + QTiv (Solana-Altabella et al., 2020), y a una mayor frecuencia del empleo de tratamientos complementarios como el empleo de radioterapia de haz externo (RTHE), terapia de consolidación local (termoterapia transpupilar, fotocoagulación láser y/o crioterapia), y braquiterapia (Ghassemi, Shields, Ghadimi, Khodabandeh, & Roohipoor, 2014; Ji, Hua, Li, Ji, Zhao, & Zhao, 2016; Munier et al., 2012, p. 1078), los cuales se han visto asociados a complicaciones tales como atrofia de iris, cataratas, fibrosis retinal, desprendimiento de retina y atrofia coriorretinal, además del reporte de siembras vítreas en los casos tratados con estas

terapias posteriormente al tratamiento reportado también como un efecto adverso en el caso de la termoterapia transpupilar y la fotocoagulación láser (Mendoza & Grossniklaus, 2016, p. 99), pudiéndose atribuirse así en cierta medida la menor incidencia de regresión de siembras y la mayor incidencia de complicaciones oculares a los pacientes que fueron tratados con QT EV + QTiv.

Con el propósito de llegar a la recomendación a partir de la evidencia, se explora los determinantes de recomendaciones basadas en evidencia propuestas por la metodología GRADE: balance entre los desenlaces deseados e indeseados, certeza de la evidencia, preferencias de los pacientes y sus familiares, y uso de recursos. (Andrews et al., 2013, p. 726)

Con respecto al balance entre los desenlaces deseados e indeseados, los estudios meta-analizados no mostraron un efecto significativo a favor de alguna exposición en estudio. Sin embargo, se observa la mejoría en los desenlaces evaluados en comparación a los esquemas anteriores de tratamiento conservador que involucraban a la radioterapia reportados previamente, y disminuyendo el riesgo de sufrir de neoplasias secundarias por radioterapia. (Munier et al., 2019)

Con respecto a la certeza de la evidencia, los estudios incluidos tuvieron en su mayoría un alto riesgo de sesgo. Además, los estudios evaluados mostraban tiempos de seguimiento altamente variables, metodologías y exposiciones variables en su mayoría que no permitió meta-analizar a la mayoría incrementando su inconsistencia y evidencia indirecta. Finalmente, todos los estudios incluidos tuvieron poca cantidad de participantes (<100 participantes) generando imprecisión en la medición del efecto de las exposiciones en estudio.

Con respecto a las preferencias de los pacientes y familiares, se publicó un estudio cualitativo que evaluaba la perspectiva de los pacientes que habían tenido

enucleación por retinoblastoma en su niñez (Banerjee et al., 2019, p. 1). Dichos pacientes ya en su vida adulta reportaron diversas dificultades siendo las asociadas con significancia estadística en dicho estudio los problemas físicos y sociales. Los problemas físicos más frecuentes que reportaron fueron las dificultades visuales, visión periférica limitada e insuficiente percepción de profundidad, así como limitaciones en varias esferas de la vida diaria como el transporte, realizar deportes, opciones de carrera profesionales, y otras actividades (leer, salidas sociales, y realizar compras). Por el lado de los problemas sociales se reportaron mayores impactos negativos que positivos, siendo estos disconformidad al hablar con otras personas, oportunidades limitadas para encontrar pareja y sobreprotección de los padres. Por lo tanto, se puede observar que la conservación del globo ocular como parte del objetivo en tratamiento del retinoblastoma puede afectar positivamente en la calidad de vida de los pacientes a largo plazo evitando que experimenten las dificultades anteriormente mencionadas por los pacientes tratados con enucleación.

Con respecto al uso de recursos, el tratamiento que involucra QT EV se estima en promedio tener un costo de 253000 dólares, la QT IA tiene un costo que varía de 60000 a 430000 dólares, solo la enucleación tiene un precio promedio de 48000 dólares, y la QT EV más enucleación un promedio de 281000 dólares (Aziz et al, 2012, p. 1601). Cabe mencionar que la QT IA necesita de equipo especializado para su realización estimándose un precio promedio del sistema de angiografía necesario en 1,5 millones de dólares (Lee, 2014). Por otro lado, el costo de vida de un paciente que haya sido sometido a enucleación será distinto al de un paciente que conserve sus dos ojos, las prótesis oculares cuestan de 2000 a 8000 dólares aproximadamente, la solución para limpiar la prótesis ocular cuesta 5 a 10 dólares, las gotas para los usuarios de prótesis oculares cuesta alrededor de 15 dólares. Además, los pacientes con prótesis ocular

requieren seguimiento cada 6 meses y cada cita cuesta mínimo 100 dólares. Así también, las prótesis oculares deben de cambiarse cada 4 a 7 años, y también si la cavidad ocular se ha modificado en tamaño (Costhelper, 2016), y posibles costos adicionales por infecciones orbitarias en pacientes enucleados (Mourits, Hartong, Budding, Bosscha, Tan, & Moll, 2017, p. 465). Por lo tanto, aunque un paciente sometido a enucleación gasta menos solo en la enucleación como tratamiento, se adicionan costos adicionales propios del mantenimiento de la prótesis, seguimiento médico, y visitas médicas y medicinas para infecciones orbitarias.

VI. CONCLUSIONES

- En conclusión, las combinaciones de las diferentes modalidades de entrega de quimioterapia no exponen diferencias estadísticamente significativas con respecto a los desenlaces de estudio.
- Los estudios incluidos en la síntesis cualitativa fueron realizados en EE.UU, Europa y Asia, incluyeron niños con diagnóstico de retinoblastoma y siembras vítreas, y emplearon el IIRC para la clasificación de sus pacientes.
- Los estudios incluidos emplearon diversas combinaciones de las diferentes modalidades de quimioterapia, empleándose en su mayoría vincristina, etopósido y carboplatino en la QT EV, más frecuentemente melfalán, topotecán y carboplatino en la QT IA, y solo melfalán en su mayoría de estudios para la QTiv.
- Ningún paciente en estudio presentó metástasis ni se presentaron muertes. Así también, bajas proporciones de recurrencia se reportaron en cada estudio encontrándose en un rango de 3,3% a 33,3%, siendo la mayoría menor al 20%.
- Ningún paciente reportó extensión extraocular de la enfermedad. Además, se reportó una sobrevida ocular global de 74,2% sin diferencias significativas entre los grupos tratados solo con melfalán y con melfalán + topotecán intravítreo. Por otro lado, se reportaron 52,6% de pacientes que desarrollaron complicaciones oculares, siendo estas más frecuentes en los niños tratados solo con melfalán intravítreo. Mientras que la regresión de siembras en general fue de 94,2%, siendo mayor en el grupo tratado solo con melfalán intravítreo.
- Los estudios incluidos en la presente revisión sistemática presentaban un alto riesgo de sesgo en su mayoría.

- Solo se meta-analizó el desenlace de recurrencia observándose una menor incidencia de recurrencia en los pacientes tratados con QT EV + QT IA + QTiv, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.
- Los desenlaces meta-analizados fueron sobrevida ocular, regresión de siembras y complicaciones oculares los cuales se exponían mejores efectos en los niños tratados con QT EV + QT IA + QTiv, aunque no se observó significancia estadística.

VII. RECOMENDACIONES

- Ante la evidencia disponible en la literatura y los resultados expuestos en la presente revisión sistemática con meta-análisis, se recomienda continuar con el empleo de la QT EV y/o QT IA en combinación con QTiv como primera opción en el tratamiento conservador del retinoblastoma con especial consideración en los casos que presenten siembras intraoculares, tomando en consideración la infraestructura de los sistemas de salud y la disponibilidad económica para la elección entre alguna o ambas.
- Se recomienda optar por el tratamiento conservador en niños con retinoblastoma independientemente del estadio del tumor intraocular si el paciente no tiene metástasis al momento del diagnóstico ni altas probabilidades de metástasis, para así tratar de conservar el globo ocular y brindar una mejor calidad de vida al paciente a largo plazo.
- Se recomienda diseñar y ejecutar ensayos clínicos aleatorizados que aborden esta temática ya que en la actualidad se carece de estos estudios.
- Se recomienda realizar estudios que involucren una mayor cantidad de participantes y diseños que involucren mayor control de las variables en la población de estudio como estudios de casos y controles y de cohortes en el caso de estudios observacionales.

VIII. REFERENCIAS

- Andreoli, M.T., Chau, F.Y., Shapiro, M.J., & Leiderman, Y.I. (2017). Epidemiological trends in 1452 cases of retinoblastoma from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. *Canadian journal of ophthalmology*, 52(6), 592-598.
- Aziz, H.A., Lasenna, C.E., Vigoda, M., Fernandes, C., Feuer, W., Aziz-Sultan, M.A., ... Murray, T.G. (2012). Retinoblastoma treatment burden and economic cost: impact of age at diagnosis and selection of primary therapy. *Clinical ophthalmology*, 6, 1601-1606.
- Banerjee, S.C., Pottenger, E., Petriccione, M., Chou, J.F., Ford, J.S., Sklar, C.A., ... Friedman, D.N. (2019). Impact of enucleation on adult retinoblastoma survivors' quality of life: A qualitative study of survivors' perspectives. *Palliative & supportive care*, 1-10. 10.1017/S1478951519000920.
- Beck, M.N., Balmer, A., Dessing, C., Pica, A., & Munier, F. (2000). First-line chemotherapy with local treatment can prevent external beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. *Journal of clinical oncology*, 18(15), 2881-2887.
- Berry, J.L., Bechtold, M., Shah, S., Zolfaghari, E., Reid, M., Jubran, R., ... Kim, J.W. (2017). Not all seeds are created equal: Seed classification is predictive of outcomes in retinoblastoma. *Ophthalmology*, 124(12), 1817-1825.
- Berry, J.L., Kogachi, K., Aziz, H.A., McGovern, K., Zolfaghari, E., Murphree, A.L., ... Kim, J.W. (2017). Risk of metastasis and orbital recurrence in advanced retinoblastoma eyes treated with systemic chemoreduction versus primary enucleation. *Pediatric blood & cancer*, 64(4). 10.1002/pbc.26270.

- Berry, J.L., Shah, S., Bechtold, M., Zolfaghari, E., Jubran, R., & Kim, J.W. (2017). Long-term outcomes of group D retinoblastoma eyes during the intravitreal melphalan era. *Pediatric blood & cancer*, 64(12). 10.1002/pbc.26696.
- Berry, J.L., Shah, S., Kim, F., Jubran, R., & Kim, J.W. (2018). Integrated treatment during the intravitreal melphalan era: concurrent intravitreal melphalan and systemic chemoreduction. *Ocular oncology and pathology*, 4(6), 335-340.
- Broaddus, E., Topham, A., & Singh, A.D. (2009). Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *British journal of ophthalmology*, 93(1), 21-23.
- Canturk, S., Qaddoumi, I., Khetan, V., Ma, Z., Furmanchuk, A., Antoneli, C.B., ... Chantada, G.L. (2010). Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socioeconomic and Health-related indicators. *British journal of ophthalmology*, 94(11), 1432-1436.
- Chantada, G.L., Fandiño, A.C., Gutter, M.R., Raslawski, E.C., Dominguez, J.L., Manzitti, J., ... Scopinaro, M. (2010). Results of a prospective study for the treatment of unilateral retinoblastoma. *Pediatric blood & cancer*, 55(1), 60-66.
- Chen, Q., Zhang, B., Dong, Y., Mo, X., Zhang, L., Huang, W., ... Zhang, S. (2018). Comparison between intravenous chemotherapy and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 18(1), 486. 10.1186/s12885-018-4406-6.
- Cohen, V.M., Shields, C.L., Furuta, M., & Shields, J.A. (2008). Vitreous seeding from retinal astrocytoma in three cases. *Retina*, 28(6), 884-888.
- Costhelper. (2016). Prosthetic Eye Cost. How much does a prosthetic eye cost?
- Dalvin, L.A., Kumari, M., Essuman, V.A., Shohelly Shipa, S., Ancona-Lezama, D., Lucio-Alvarez, J.A., ... Shields, C.L. (2019). Primary intra-arterial

- chemotherapy for retinoblastoma in the intravitreal chemotherapy era: Five years of experience. *Ocular oncology and pathology*, 5(2), 139-146.
- De Francesco, S., Galluzzi, P., Bracco, S., Menicacci, F., Motolese, E., & Hadjistilianou, T. (2015). Alternated intra-arterial and intravitreal chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: preliminary successful results without systemic chemotherapy. *International Ophthalmology*, 35(6), 887-895.
- de Jong, M.C., Kors, W.A., de Graaf, P., Castelijns, J.A., Moll, A.C., & Kivela, T. (2015). The incidence of trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *American journal of ophthalmology*, 160(6), 1116-1126.
- Fabian, I.D., Johnson, K.P., Stacey, A.W., Sagoo, M.S., & Reddy, M.A. (2017). Focal laser treatment in addition to chemotherapy for retinoblastoma. *Cochrane database systematic reviews*, 6, CD012366. 10.1002/14651858.CD012366.pub2.
- Francis, J.H., Iyer, S., Gobin, Y.P., Brodie, S.E., & Abramson, D.H. (2017). Retinoblastoma vitreous seed clouds (class 3): A comparison of treatment with ophthalmic artery chemosurgery with or without intravitreal and periocular chemotherapy. *Ophthalmology*, 124(10), 1548-1555.
- Francis, J.H., Levin, A.M., Zabor, E.C., Gobin, Y.P., & Abramson, D.H. (2018). Ten-year experience with ophthalmic artery chemosurgery: ocular and recurrence-free survival. *PLoS One*, 13(5), e0197081.
- Francis, J.H., Marr, B.P., Brodie, S.E., Gobin, P., Dunkel, I.J., & Abramson, D.H. (2016). Intravitreal melphalan as salvage therapy for refractory retinal and subretinal retinoblastoma. *Retinal cases & brief reports*, 10(4), 357-360.

- Friedrich, P., Itriago, E., Rodriguez-Galindo, C., & Ribeiro, K. (2017). Racial and ethnic disparities in the incidence of pediatric extracranial embryonal tumors. *Journal of the national cancer institute*, 109(10). 10.1093/jnci/djx050.
- Ghassemi, F., & Shields, C.L. (2012). Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Archives of ophthalmology*, 130(10), 1268-1271.
- Ghassemi, F., Shields, C.L., Ghadimi, H., Khodabandeh, A., & Roohipoor, R. (2014). Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *JAMA ophthalmology*, 132(8), 936-941.
- Halperin, E.C. (2000). Neonatal neoplasms. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 47(1), 171-178.
- Higgins, J.P.T., & Green, S. (2011). Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones versión 5.1.0. *The Cochrane collaboration*.
- Jaradat, I., Mubiden, R., Salem, A., Abdel-Rahman, F., Al-Ahmad, I., & Almousa, A. (2012). High-dose chemotherapy followed by stem cell transplantation in the management of retinoblastoma: a systematic review. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 5(2), 107-117.
- Ji, X., Hua, P., Li, J., Ji, J., Zhao, J., & Zhao, P. (2016). Intravitreal melphalan for vitreous seeds: Initial experience in China. *Journal of ophthalmology*, 2016, 4387286. 10.1155/2016/4387286.
- Kaliki, S., Patel, A., Iram, S., & Palkonda, V.A.R. (2017). Clinical presentation and outcomes of stage III or stage IV retinoblastoma in 80 asian Indian patients. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*, 54(3), 177-184.

- Kaliki, S., Shields, C.L., Eagle Jr., R.C., Vemuganti, G.K., Almeida, A., Majandavida, F.P., ... Shields, J.A. (2013). Ciliary body medulloepithelioma: analysis of 41 cases. *Ophthalmology*, 120(12), 2552-2559.
- Kivela, T. (2009). The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *British journal of ophthalmology*, 93(9), 1129-1131.
- Kivela, T.T., & Hajistilianou, T. (2017). Neonatal retinoblastoma. *Asia-Pacific journal of oncology nursing*, 4(3), 197-204.
- Lee, J. (2014). Average cost of angiography system up 26% in June. *Modern healthcare*.
- Lee, J.H., Han, J.W., Hahn, S.M., Lyu, C.J., Kim, D.J., & Lee, S.C. (2016). Combined intravitreal melphalan and intravenous/intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma with vitreous seeds. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 254(2), 391-394.
- Li, S.Y., Chen, S.C., Tsai, C.F., Sheu, S.M., Yeh, J.J., & Tsai, C.B. (2016). Incidence and survival of retinoblastoma in Taiwan: a nationwide population-based study 1998-2011. *British journal of ophthalmology*, 100(6), 839-842.
- Liang, T.Y., Zhu, X.Y., Hua, X.M., Ji, X.D., & Zhao, P.Q. (2020). Combined intra-arterial chemotherapy and intravitreal melphalan for the treatment of advanced unilateral retinoblastoma. *International journal of ophthalmology*, 13(2), 257-262.
- MacCarthy, A., Birch, J.M., Draper, G.J., Hungerford, J.L., Kingston, J.E., Kroll, M.E., ..., Murphy, M.F. (2009). Retinoblastoma in great Britain 1963-2002. *British journal of ophthalmology*, 93(1), 33-37.

- Mattosinho, C.C.S., Moura, A.T.M.S., Oigman, G., Ferman, S.E., & Grigorovski, N. (2019). Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: A systematic review. *Pediatric hematology and oncology*, 36(2), 55-72.
- Metz, C.H., Bornfeld, N., Metz, K.A., & Gok, M. (2016). Suspected vitreous seeding of uveal melanoma: relevance of diagnostic vitrectomy. *British journal of ophthalmology*, 100(5), 660-664.
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., ... Stewart, L.A. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*, 4, 1.
- Moreno, F., Sinaki, B., Fandiño, A., Dussel, V., Orellana, L., & Chantada, G. (2014). A population-based study of retinoblastoma incidence and survival in Argentine children. *Pediatric blood & cancer*, 61(9), 1610-1615.
- Moroy, J.E., Orbach, D.B., & VanderVeen, D. (2014). Complications of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Seminars in ophthalmology*, 29(5-6), 429-433.
- Mourits, D.L., Hartong, D.T., Budding, A.E., Bosscha, M.I., Tan, H.S., & Moll, A.C. (2017). Discharge and infection in retinoblastoma post-enucleation sockets. *Clinical ophthalmology*, 11, 465-472.
- Munier, F.L., Beck-Popovic, M., Chantada, G.L., Cobrinik, D., Kivela, T.T., Lohmann, D., ... Stathopoulos, C. (2019). Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. "Alive, with good vision and no comorbidity". *Progress in retinal and eye research*, 73, 100764. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.05.005.
- Munier, F.L., Gaillard, M.C., Balmer, A., Soliman, S., Podilsky, G., Moulin, A.P., ... Beck-Popovic, M. (2012). Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in

- retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *British journal of ophthalmology*, 96(8), 1078-1083.
- Munier, F.L., Mosimann, P., Puccinelli, F., Gaillard, M.C., Stathopoulos, C., Houghton, S., ... Beck-Popovic, M. (2017). First-line intra-arterial versus intravenous chemotherapy in unilateral sporadic group D retinoblastoma: evidence of better visual outcomes, ocular survival and shorter time to success with intra-arterial delivery from retrospective review of 20 years of treatment. *British journal of ophthalmology*, 101(8), 1086-1093.
- Murad, M.H., Sultan, S., Haffar, S., & Bazerbachi, F. (2018). Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ evidence-based medicine*, 23(2), 60-63.
- Navo, E., Teplisky, D., Albero, R., Fandino, A.C., Demirdjian, G., & Chantada, G.L. (2012). Clinical presentation of retinoblastoma in a middle-income country. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 34(3), e97-e101. 10.1097/MPH.0b013e31821d18f9.
- Pant, G., Verma, N., Kumar, A., Pooniya, V., & Gupta, S.K. (2017). Outcome of extraocular retinoblastoma in a resource limited center from low middle income country. *Pediatric hematology and oncology*, 34(8), 419-424.
- Park, S.J., Woo, S.J., & Park, K.H. (2014). Incidence of retinoblastoma and survival rate of retinoblastoma patients in Korea using the Korean National Cancer Registry database (1993-2010). *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(5), 2816-2821.
- Posner, M., Jaulim, A., Vasalaki, M., K., Rantell, M.S., Sagoo, M.S., & Reedy, M.A. (2017). Lag time for retinoblastoma in the UK revisited: a retrospective analysis. *BMJ Open*, 7(7), e015625. 10.1136/bmjopen-2016-015625.

- Rangamani, S., SathishKumar, K., Manoharan, N., Julka, P.K., Rath, G.K., Shanta, V., ... Nandakumar, A. (2015). Paediatric retinoblastoma in India: evidence from the National Cancer Registry Programme. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 16(10), 4193-4198.
- Rao, R., Honavar, S.G., Sharma, V., & Reddy, V.A.P. (2018). Intravitreal topotecan in the management of refractory and recurrent vitreous seeds in retinoblastoma. *British journal of ophthalmology*, 102(4), 490-495.
- Ravindran, K., Dalvin, L.A., Pulido, J.S., & Brinjikji, W. (2019). Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of neurointerventional surgery*, 11(12), 1266-1272.
- Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., ... Stewart, L.A. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*, 350, g7647. [10.1136/bmj.g7647](https://doi.org/10.1136/bmj.g7647).
- Shields, C.L., Manjandavida, F.P., Arepalli, S., Kaliki, S., Lally, S.E., & Shields, J.A. (2014). Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: preliminary results. *JAMA ophthalmology*, 132(3), 319-325.
- Shields, J.A., Demirci, H., Mashayekhi, A., Eagle Jr., R.C., & Shields, C.L. (2019). Melanocytoma of the optic disk: a review. *Indian journal of ophthalmology*, 67(12), 1949-1958.
- Smith, S.J., & Smith, B.D. (2013). Evaluating the risk of extraocular tumour spread following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *British journal of ophthalmology*, 97(10), 1231-1236.

- Smith, S.J., Pulido, J.S., Salomao, D.R., Smith, B.D., & Mohny, B. (2012). Combined intravitreal and subconjunctival carboplatin for retinoblastoma with vitreous seeds. *British journal of ophthalmology*, 96(8), 1073-1077.
- Smith, S.J., Smith, B.D., & Mohny, B.G. (2014). Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *British journal of ophthalmology*, 98(3), 292-297.
- Solana-Altabella, A, Valero, S., Balaguer, J., Escobar-Cava, P., Barranco, H., López, E., ... Poveda, J.L. (2020). Intravitreal melphalan therapy for vitreous seeds in retinoblastoma: Implementation and outcomes of a new chemotherapy protocol. *Journal of oncology pharmacy practice*, 1078155220904410. 10.1177/1078155220904410.
- Steliarova-Foucher, E., Colombet, M., Ries, L.A.G., Moreno, F., Dolya, A., Bray, F., ... Stiller, C.A. (2017). International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *The Lancet, Oncology*, 18(6), 719-731.
- Stroup, D.F., Berlin, J.A., Morton, S.C., Olkin, I., Williamson, G.D., Rennie, D., ... Thacker, S.B. (2000). Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*, 283(15), 2008-2012.
- Temming, P., Arendt, M., Viehmann, A., Eisele, L., Le Guin, C.H., Schundeln, M.M., ... Lohmann, D.R. (2017). Incidence of second cancers after radiotherapy and systemic chemotherapy in heritable retinoblastoma survivors: A report from the German reference center. *Pediatric blood & cancer*, 64(1), 71-80.
- Tuncer, S., Balci, O., Tanyildiz, B., Kebudi, R., & Shields, C.L. (2015). Intravitreal lower-dose (20ug) Melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*, 46(9), 942-948.

- Tuncer, S., Sencer, S., Kebudi, R., Tanyildiz, B., Cebeci, Z., & Aydin, K. (2016). Superselective intra-arterial chemotherapy in the primary management of advanced intra-ocular retinoblastoma: first 4-year experience from a single institution in Turkey. *Acta ophthalmologica*, 94(7), e644-e651.
- Vasilatou-Kosmidis, H. (2003). Cancer in neonates and infants. *Medical and pediatric oncology*, 41(1), 7-9.
- Yanuzzi, N.A., Francis, J.H., Marr, B.P., Belinsky, I., Dunkel, I.J., Gobin, Y.P., ... Abramson, D.H. (2015). Enucleation versus ophthalmic artery chemosurgery for advanced intraocular retinoblastoma: a retrospective analysis. *JAMA Ophthalmology*, 133(9), 1062-1066.
- Yousef, Y.A., Noureldin, A.M., Sultan, I., Deebajah, R., Al-Hussaini, M., Shawagfeh, M., ... AlNawaiseh, I. (2020). Intravitreal melphalan chemotherapy for vitreous seeds in retinoblastoma. *Journal of ophthalmology*, 2020, 8628525. 10.1155/2020/8628525.
- Yu, M.D., Dalvin, L.A., Welch, R.J., & Shields, C.L. (2019). Precision intravitreal chemotherapy for localized vitreous seeding of retinoblastoma. *Ocular oncology and pathology*, 5(4), 284-289.
- Zhu, D., Berry, J.L., Ediriwickrema, L., Wong, K., Lee, T.C., Murphree, A.L., ... Jubran, R. (2015). Long-term outcomes of group B eyes in patients with retinoblastoma treated with short-course chemoreduction: experience from children's hospital Los Angeles/University of Southern California. *Ocular oncology and pathology*, 2(2), 105-111.

IX. ANEXOS

Anexo 1: Formato de extracción de datos para revisiones sistemáticas Cochrane

Cochrane **QT-Rb** Group

Data collection form for intervention reviews: RCTs and non-RCTs

Version 3, April 2014 *Replace or delete all text in pink. Modify as necessary before use.*

This form can be used as a guide for developing your own data extraction form. Sections can be expanded and added, and irrelevant sections can be removed. It is difficult to design a single form that meets the needs of all reviews, so it is important to consider carefully the information you need to collect, and design your form accordingly. Information included on this form should be comprehensive, and may be used in the text of your review, 'Characteristics of included studies' table, risk of bias assessment, and statistical analysis.

Using this form, or an adaptation of it, will help you to meet [MECIR standards](#) for collecting and reporting information about studies for your review, and analysing their results (see MECIR standards C43 to C55; R41 to R45).

Notes on using data extraction form:

- Be consistent in the order and style you use to describe the information for each report.
- Record any missing information as unclear or not described, to make it clear that the information was not found in the study report(s), not that you forgot to extract it.
- Include any instructions and decision rules on the data collection form, or in an accompanying document. It is important to practice using the form and give training to any other authors using the form.

Review title or ID	
Study ID (<i>surname of first author and year first full report of study was published e.g. Smith 2001</i>)	
Report ID	
Report ID of other reports of this study including errata or retractions	
Notes	

General Information

Date form completed (<i>dd/mm/yyyy</i>)	
Name/ID of person extracting data	
Reference citation	
Study author contact details	

Publication type (e.g. full report, abstract, letter)	
Notes:	

Study eligibility

Study Characteristics	Eligibility criteria (Insert inclusion criteria for each characteristic as defined in the Protocol)	Eligibility criteria met?			Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)
		Yes	No	Unclear	
Type of study	Randomised Controlled Trial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Quasi-randomised Controlled Trial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Controlled Before and After Study Contemporaneous data collection Comparable control sites At least 2 x intervention and 2 x control clusters	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Interrupted Time Series At least 3 time points before and 3 after the intervention Clearly defined intervention point	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Other design (specify):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Participants		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Types of intervention		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Types of comparison		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Types of outcome measures		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
INCLUDE <input type="checkbox"/>		EXCLUDE <input type="checkbox"/>			
Reason for exclusion					
Notes:					

DO NOT PROCEED IF STUDY EXCLUDED FROM REVIEW

Characteristics of included studies

Methods

	Descriptions as stated in report/paper	Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)
Aim of study (e.g. efficacy, equivalence, pragmatic)		
Design (e.g. parallel, crossover, non-RCT)		
Unit of allocation (by individuals, cluster/ groups or body parts)		
Start date		
End date		
Duration of participation (from recruitment to last follow-up)		
Ethical approval needed/ obtained for study	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear	
Notes:		

Participants

	Description <i>Include comparative information for each intervention or comparison group if available</i>	Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)
Population description (from which study participants are drawn)		
Setting (including location and social context)		
Inclusion criteria		
Exclusion criteria		
Method of recruitment of participants (e.g. phone, mail, clinic patients)		
Informed consent obtained	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear	
Total no. randomised (or total pop. at start of study for NRCTs)		
Clusters (if applicable, no., type, no. people per cluster)		
Baseline imbalances		
Withdrawals and exclusions (if not provided below by outcome)		
Age		
Sex		
Race/Ethnicity		
Severity of illness		
Co-morbidities		
Other relevant sociodemographics		
Subgroups measure		
Subgroups reported		

Notes:

Intervention groups

Copy and paste table for each intervention and comparison group

Intervention Group 1

	Description as stated in report/paper	Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)
Group name		
No. randomised to group (specify whether no. people or clusters)		
Theoretical basis (include key references)		
Description (include sufficient detail for replication, e.g. content, dose, components)		
Duration of treatment period		
Timing (e.g. frequency, duration of each episode)		
Delivery (e.g. mechanism, medium, intensity, fidelity)		
Providers (e.g. no., profession, training, ethnicity etc. if relevant)		
Co-interventions		
Economic information (i.e. intervention cost, changes in other costs as result of intervention)		
Resource requirements (e.g. staff numbers, cold chain, equipment)		
Integrity of delivery		
Compliance		
Notes:		

Outcomes

Copy and paste table for each outcome.

Outcome 1

	Description as stated in report/paper	Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)
Outcome name		
Time points measured (specify whether from start or end of intervention)		
Time points reported		
Outcome definition (with diagnostic criteria if relevant)		
Person measuring/reporting		
Unit of measurement (if relevant)		
Scales: upper and lower limits (indicate whether high or low score is good)		
Is outcome/tool validated?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear	
Imputation of missing data (e.g. assumptions made for ITT analysis)		
Assumed risk estimate (e.g. baseline or population risk noted in Background)		
Power (e.g. power & sample size calculation, level of power achieved)		
Notes:		

Other

Study funding sources (including role of funders)		
---	--	--

Possible conflicts of interest <i>(for study authors)</i>		
Notes:		

Data and analysis

Copy and paste the appropriate table for each outcome, including additional tables for each time point and subgroup as required.

For RCT/CCT

Dichotomous outcome

	Description as stated in report/paper				Location in text or source (pg & ¶/fig/table/other)
Comparison					
Outcome					
Subgroup					
Time point (specify from start or end of intervention)					
Results	Intervention		Comparison		
	No. with event	Total in group	No. with event	Total in group	
Any other results reported (e.g. odds ratio, risk difference, CI or P value)					
No. missing participants					
Reasons missing					
No. participants moved from other group					
Reasons moved					
Unit of analysis (by individuals, cluster/groups or body parts)					
Statistical methods used and appropriateness of these (e.g. adjustment for correlation)					
Reanalysis required? (specify, e.g. correlation adjustment)	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Unclear		
Reanalysis possible?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Unclear		

Reanalysed results		
Notes:		

For RCT/CCT
Continuous outcome

	Description as stated in report/paper						Location in text or source (<i>pg & ¶/fig/table/other</i>)
Comparison							
Outcome							
Subgroup							
Time point (<i>specify from start or end of intervention</i>)							
Post-intervention or change from baseline?							
Results	Intervention			Comparison			
	Mean	SD (<i>or other variance, specify</i>)	No. participants	Mean	SD (<i>or other variance, specify</i>)	No. participants	
Any other results reported (<i>e.g. mean difference, CI, P value</i>)							
No. missing participants							
Reasons missing							
No. participants moved from other group							
Reasons moved							
Unit of analysis (<i>individuals, cluster/ groups or body parts</i>)							
Statistical methods used and appropriateness of these (<i>e.g. adjustment for correlation</i>)							

Reanalysis required? (<i>specify</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Yes	No	Unclear		
Reanalysis possible?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Yes	No	Unclear		
Reanalysed results					
Notes:					

**For RCT/CCT
Other outcome**

	Description as stated in report/paper				Location in text or source (<i>pg & ¶/fig/table/other</i>)
Comparison					
Outcome					
Subgroup					
Time point (<i>specify from start or end of intervention</i>)					
No. participant	Intervention		Control		
Results	Intervention result	SE (or other variance)	Control result	SE (or other variance)	
	Overall results		SE (or other variance)		
Any other results reported					
No. missing participants					
Reasons missing					
No. participants moved from other group					
Reasons moved					
Unit of analysis (<i>by individuals, cluster/groups or body parts</i>)					

Statistical methods used and appropriateness of these		
Reanalysis required? <i>(specify)</i>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear	
Reanalysis possible?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear	
Reanalysed results		
Notes:		

For Controlled Before-and-After study (CBA)

	Description as stated in report/paper				Location in text or source (<i>pg & ¶/fig/table/other</i>)
Comparison					
Outcome					
Subgroup					
Time point (<i>specify from start or end of intervention</i>)					
Post-intervention or change from baseline?					
No. participants	Intervention		Control		
Results	Intervention result	SE (<i>or other variance, specify</i>)	Control result	SE (<i>or other variance, specify</i>)	
	Overall results		SE (<i>or other variance, specify</i>)		
Any other results reported					
No. missing participants					
Reasons missing					

No. participants moved from other group			
Reasons moved			
Unit of analysis (<i>individuals, cluster/groups or body parts</i>)			
Statistical methods used and appropriateness of these			
Reanalysis required? (<i>specify</i>)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear		
Reanalysis possible?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear		
Reanalysed results			
Notes:			

For Interrupted Time Series study (ITS)

	Description as stated in report/paper	Location in text or source (<i>pg & ¶/fig/table/other</i>)
Comparison		
Outcome		
Subgroup		
Length of time points measured (<i>e.g. days, months</i>)		
Total period measured		
No. participants measured		
No. missing participants		
Reasons missing		
	Pre-intervention	Post-intervention
No. time points measured		
Mean value (<i>with variance measure</i>)		

Any other results reported				
Unit of analysis <i>(individuals or cluster/groups)</i>				
Statistical methods used and appropriateness of these				
Reanalysis required? <i>(specify)</i>	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Unclear	
Reanalysis possible?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Unclear	
Individual time point results				
Read from figure?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No		
Reanalysed results	Change in level	SE	Change in slope	SE
Notes:				

Other information

	Description as stated in report/paper	Location in text or source <i>(pg & ¶/fig/table/other)</i>
Key conclusions of study authors		
References to other relevant studies		
Correspondence required for further study information <i>(from whom, what and when)</i>		
Notes:		

Definitions

Assumed risk estimate	An estimate of the risk of an event or average score without the intervention, used in Cochrane 'Summary of findings tables'. If a study provides useful estimates of the risk or average score of different subgroups of the population, or an estimate based on a representative observational study, you may wish to collect this information.
Bias	A systematic error or deviation in results or inferences from the truth. In studies of the effects of health care, the main types of bias arise from systematic differences in the groups that are compared (selection bias), the care that is provided, exposure to other factors apart from the intervention of interest (performance bias), withdrawals or exclusions of people entered into a study (attrition bias) or how outcomes are assessed (detection bias). Reviews of studies may also be particularly affected by reporting bias, where a biased subset of all the relevant data is available.
Change from baseline	A measure for a continuous outcome calculated as the difference between the baseline score and the post-intervention score.
Clusters	A group of participants who have been allocated to the same intervention arm together, as in a cluster-randomised trial, e.g. a whole family, town, school or patients in a clinic may be allocated to the same intervention rather than separately allocating each individual to different arms.
Co-morbidities	The presence of one or more diseases or conditions other than those of primary interest. In a study looking at treatment for one disease or condition, some of the individuals may have other diseases or conditions that could affect their outcomes.
Compliance	Participant behaviour that abides by the recommendations of a doctor, other health care provider or study investigator (also called adherence or concordance).
Contemporaneous data collection	When data are collected at the same point(s) in time or covering the same time period for each intervention arm in a study (that is, historical data are not used as a comparison).
Controlled Before and After Study (CBA)	A non-randomised study design where a control population of similar characteristics and performance as the intervention group is identified. Data are collected before and after the intervention in both the control and intervention groups
Exclusions	Participants who were excluded from the study or the analysis by the investigators.
Imputation	Assuming a value for a measure where the true value is not available (e.g. assuming last observation carried forward for missing participants).
Integrity of delivery	The degree to which the specified procedures or components of an intervention are delivered as originally planned.

Interrupted Time Series (ITS)	A research design that collects observations at multiple time points before and after an intervention (interruption). The design attempts to detect whether the intervention has had an effect significantly greater than the underlying trend.
Post-intervention	The value of an outcome measured at some time point following the beginning of the intervention (may be during or after the intervention period).
Power	In clinical trials, power is the probability that a trial will obtain a statistically significant result when the true intervention effect is a specified size. For a given size of effect, studies with more participants have greater power. Note that power should not be considered in the risk of bias assessment.
Providers	The person or people responsible for delivering an intervention and related care, who may or may not require specific qualifications (e.g. doctors, physiotherapists) or training.
Quasi-randomised controlled trial	A study in which the method of allocating people to intervention arms was not random, but was intended to produce similar groups when used to allocate participants. Quasi-random methods include: allocation by the person's date of birth, by the day of the week or month of the year, by a person's medical record number, or just allocating every alternate person.
Reanalysis	Additional analysis of a study's results by a review author (e.g. to introduce adjustment for correlation that was not done by the study authors).
Report ID	A unique ID code given to a publication or other report of a study by the review author (e.g. first author's name and year of publication). If a study has more than one report (e.g. multiple publications or additional unpublished data) a separate Report ID can be allocated to each to help review authors keep track of the source of extracted data.
Sociodemographics	Social and demographic information about a study or its participants, including economic and cultural information, location, age, gender, ethnicity, etc.
Study ID	A unique ID code given to an included or excluded study by the review author (e.g. first author's name and year of publication from the main report of the study). Although a study may have multiple reports or references, it should have one single Study ID to help review authors keep track of all the different sources of information for a study.
Theoretical basis	The use of a particular theory (such as theories of human behaviour change) to design the components and implementation of an intervention
Unit of allocation	The unit allocated to an intervention arm. In most studies individual participants will be allocated, but in others it may be individual body parts (e.g. different teeth or joints may be allocated separately) or clusters of multiple people.
Unit of analysis	The unit used to calculate N in an analysis, and for which the result is reported. This may be the number of individual people, or the number of body parts or clusters of people in the study.

Anexo 2: Estrategia de búsqueda

Pubmed	((retinoblastoma[MeSH Terms] OR retinal neuroblastoma[Title/Abstract] OR retinal glioma[Title/Abstract] OR retinal glioblastoma[Title/Abstract] OR sporadic retinoblastoma[Title/Abstract] OR familial retinoblastoma[Title/Abstract] OR hereditary retinoblastoma[Title/Abstract]) AND (drug therapy[MeSH Terms] OR chemotherapy[Title/Abstract] OR pharmacotherapy[Title/Abstract] OR consolidation chemotherapy[MeSH Terms] OR consolidation chemotherapy[Title/Abstract] OR drug therapy, combination[MeSH Terms] OR combination chemotherapy[Title/Abstract] OR combination drug therapy[Title/Abstract] OR drug polytherapy[Title/Abstract] OR polychemotherapy[Title/Abstract]))
Scopus	(INDEXTERMS (retinoblastoma AND (“drug therapy” OR “consolidation chemotherapy” OR “drug therapy, combination”)) OR (TITLE-ABS-KEY(("retinal neuroblastoma" OR "retinal glioma" OR "retinal glioblastoma" OR "hereditary retinoblastoma" OR "familial retinoblastoma" OR "sporadic retinoblastoma") AND (chemotherapy OR pharmacotherapy OR "consolidation chemotherapy" OR "combination chemotherapy" OR "combination drug therapy" OR "drug polytherapy" OR "polychemotherapy"))))
CENTRAL	<ol style="list-style-type: none"> 1. MeSH descriptor: [Retinoblastoma] this term only 2. (retinal neuroblastoma):ti,ab,kw OR (retinal glioma):ti,ab,kw OR (retinal glioblastoma):ti,ab,kw OR (hereditary retinoblastoma):ti,ab,kw OR (familial retinoblastoma):ti,ab,kw 3. (sporadic retinoblastoma):ti,ab,kw 4. MeSH descriptor: [Drug therapy] this term only 5. MeSH descriptor: [Consolidation chemotherapy] this term only 6. MeSH descriptor: [Drug therapy, combination] this term only 7. (chemotherapy):ti,ab,kw OR (pharmacotherapy):ti,ab,kw OR (consolidation chemotherapy):ti,ab,kw OR (combination chemotherapy):ti,ab,kw OR (combination drug therapy):ti,ab,kw 8. (drug polytherapy):ti,ab,kw OR (polychemotherapy):ti,ab,kw 9. #1 OR #2 OR #3 10. #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 11. #9 AND #10

Anexo 3: Estudios excluidos durante la fase de revisión a texto completo

N	Autor	Año	Título	Motivo de exclusión
1	Murphree	1996	Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma	No emplea quimioterapia intravítrea
2	Greenwald	1998	Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma	Carta al editor sin datos originales
3	Beck	2000	First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma	No emplea quimioterapia intravítrea
4	Friedman	2000	Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma	No emplea quimioterapia intravítrea
5	Yoo	2002	Chemoreduction followed by local therapy and adjuvant chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: a pilot study in a single center	No emplea quimioterapia intravítrea
6	Balasubramanya	2002	A perspective on chemoreduction and focal therapy for retinoblastoma	Carta al editor comentando un artículo
7	Brichard	2002	Combined chemotherapy and local treatment in the management of intraocular retinoblastoma	No emplea quimioterapia intravítrea
8	Yanagisawa	2004	Systemic chemotherapy s a new conservative treatment for intraocular retinoblastoma	Artículo de revisión narrativa
9	Abramson	2005	Systemic carboplatin for retinoblastoma: change in tumor size over time	No especifica la terapia local dada
10	Chantada	2005	Experience with chemoreduction and focal therapy for intraocular retinoblastoma in a developing country	No emplea quimioterapia intravítrea
11	Demerci	2005	Long-term visual outcome following chemoreduction for retinoblastoma	No emplea quimioterapia intravítrea
12	Desjardins	2005	Résultats fonctionnels du traitement du rétinoblastome par les traitements locaux en utilisation isolé ou associés à une chimiothérapie	No emplea quimioterapia intravítrea
13	Wilson	2005	Effect on ocular survival of adding early intensive focal treatments to a two-drug chemotherapy regimen in patients with retinoblastoma	No emplea quimioterapia intravítrea
14	Antoneli	2006	Treatment of retinoblastoma patients with chemoreduction plus local therapy: experience of the AC Camargo Hospital, Brazil	No emplea quimioterapia intravítrea
15	Antoneli	2007	The addition of ifosfamide/etoposide to cisplatin/teniposide	No emplea quimioterapia intravítrea

			improves the survival of children with retinoblastoma and orbital involvement	intravítrea
16	Atchaneeyasakul	2009	Prognostic factors and treatment outcomes of retinoblastoma in pediatric patients: a single-institution study	No emplea quimioterapia intravítrea
17	Cohen	2009	The succes of primary chemotherapy for group D heritable etinoblastoma	No emplea quimioterapia intravítrea
18	Abramson	2010	Super selective ophthalmic artery delivery of chemotherapy for intraocular retinoblastoma: 'chemosurgery' the first Stallard lecture	Artículo editorial
19	Abramson	2010	Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery)	No emplea quimioterapia intravítrea
20	Abramson	2010	Bilateral superselective ophthalmic artery chemotherapy for bilateral retinoblastoma: Tandem therapy	No emplea quimioterapia intravítrea
21	Kim	2010	Visual prognosis of retinoblastoma in the posterior pole treated with primary chemotherapy plus local treatments	No emplea quimioterapia intravítrea
22	Shin	2010	Eye-preserving therapy in retinoblastoma: prolonged primary chemotherapy alon or combined with local therapy	No emplea quimioterapia intravítrea
23	Abramson	2011	Chemosurgery for retinoblastoma: what we know after 5 years	Artículo de revisión narrativa
24	Gao	2011	Clinical characteristics and treatment outcome of children with intraocular retinoblastoma: a report from a Chinese cooperative group	No emplea quimioterapia intravítrea
25	Abramson	2012	Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma	Carta al editor dando un comentario de un articulo
26	Abramson	2012	Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in eyes with vitreous and/or subretinal seeding: 2-year results	No se especifica el tipo de tratamiento local
27	Carrim	2012	First-year experience of chemotherapy for advanced retinoblastoma in Tanzania: disease profile, outcomes, and challenges in 2008	No emplea quimioterapia intravítrea
28	Francis	2012	Experience of intra-arterial chemosurgery with single agent carboplaton for retinoblastoma	No emplea quimioterapia intravítrea
29	Qaddoumi	2012	Topotecan and vincristine combination is effective against advanced bilateral intraocular retinoblastoma and has manageable toxicity	No emplea quimioterapia intravítrea
30	Abramson	2013	Ophthalmic artery chemosurgery for retinoblastoma	No diferencia desenlaces

			prevents new intraocular tumors	según combinaciones terapéuticas.
31	Bracco	2013	Intra-arterial chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma	No diferencia desenlaces según combinaciones terapéuticas.
32	Venturi	2013	Superselective ophthalmic artery infusion of melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results from 140 treatments	No diferencia desenlaces según combinaciones terapéuticas.
33	Shields	2013	Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy	Artículo de revisión narrativa
34	Padrón-Pérez	2014	Chimiothérapie supersélective intra-artérielle avec melphalan dans le rétinoblastome	Imagen médica
35	Bartuma	2014	A 10-year experience of outcome in chemotherapy-treated hereditary retinoblastoma	No emplea quimioterapia intravítrea
36	Chantada	2014	Impact of chemoreduction for conservative therapy for retinoblastoma in Argentina	No emplea quimioterapia intravítrea
37	Francis	2014	Local and systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: a preclinical and clinical study	Solo emplea quimioterapia intravítrea
38	Ong	2015	Selective ophthalmic arterial injection of melphalan for intraocular retinoblastoma: a 4-year review	No emplea quimioterapia intravítrea
39	Akyuz	2015	Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: A single-center experience	No emplea quimioterapia intravítrea
40	Chung	2015	Retinoblastoma: evidence for stage-based chemotherapy	Artículo de revisión narrativa
41	Meel	2015	Trial Comparing Two Carboplatin Doses in Groups C and D Intraocular Retinoblastoma	No emplea quimioterapia intravítrea
42	Yannuzzi	2015	Enucleation vs ophthalmic artery chemosurgery for advanced intraocular retinoblastoma: a retrospective analysis	No emplea quimioterapia intravítrea
43	Suzuki	2015	Intravitreal injection of melphalan for intraocular retinoblastoma	No diferencian desenlaces por tipo de tratamiento
44	Abramson	2016	Intra-arterial chemotherapy (Ophthalmic Artery Chemotherapy) for group D retinoblastoma	No diferencia desenlaces según combinaciones terapéuticas.
45	Abramson	2016	Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma	Carta al editor de opinión

46	Abramson	2016	Simultaneous bilateral ophthalmic artery chemosurgery for bilateral retinoblastoma (tandem therapy)	No emplea quimioterapia intravítrea
47	Batra	2016	Long-term visual outcomes in intraocular retinoblastoma with eye preservation	No emplea quimioterapia intravítrea
48	Lumbroso-Le Rouic	2016	Conservative treatment of retinoblastoma a prospective phase II randomized trial of neoadjuvant chemotherapy followed by local treatments and chemothermotherapy	No emplea quimioterapia intravítrea
49	Shields	2016	Intravitreal chemotherapy for active vitreous seeding from retinoblastoma: Outcomes after 192 consecutive injections. The 2015 Howard Naquin Lecture	Solo emplea quimioterapia intravítrea
50	Munier	2017	First-line intra-arterial versus intravenous chemotherapy in unilateral sporadic group D retinoblastoma: evidence of better visual outcomes, ocular survival and shorter time to succes with intra-arterial delivery from retrospective review of 20 years of treatment	No diferencia desenlaces según combinaciones terapéuticas.
51	Abramson	2017	Ophthalmic artery chemosurgery for eyes with advanced retinoblastoma	No diferencia desenlaces según combinaciones terapéuticas.
52	Brennan	2017	Ocular salvage and vision preservation using a topotecan-based régimen for advanced intraocular retinoblastoma	No emplea quimioterapia intravítrea
53	Chen	2017	Outcome of intra-arterial hemotherapy for retinoblastoma and its influencing factors: a retrospective study	No emplea quimioterapia intravítrea
54	Francis	2017	Efficacy and toxicity of intravitreal chemotherapy for retinoblastoma: Four-year experience	No diferencia desenlaces según combinaciones terapéuticas.
55	Kiratli	2017	Intravitreal chemotherapy in the management of vitreous disease in retinoblastoma	No diferencia desenlaces según tratamiento
56	Abramson	2018	Choroidal invasion in retinoblastoma treated with intrarterial chemotherapy	Imagen médica
57	Francis	2018	Ten-year experience with ophthalmic artery chemotherapy: Ocular and recurrence-free survival	No diferencia desenlaces según combinaciones terapéuticas.
58	Zhang	2018	RCT of Ballon Technique VS Selective Ophthalmic Artery Infusion For the Retinoblastoma Patients	El ensayo clínico aun no cuenta con resultados disponibles
59	Radros	2018	Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in Sweden –	Carta al editor sobre

			evaluation of treatment efficacy and complications	complicaciones de solo quimioterapia intraarterial
60	Abramson	2019	Intravitreal chemotherapy in retinoblastoma: expanded use beyond intravitreal seeds	No diferencia los desenlaces según las combinaciones de tratamiento
61	Buaboonnam	2019	Outcomes of pediatric retinoblastoma treated with ICEV regimen: A single-center study	No emplea quimioterapia intravítrea
62	Guasti	2019	Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a dosimetric impact	No emplea quimioterapia intravítrea

Anexo 4: Matriz de consistencia

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables y dimensiones	Metodología
<p><u>Problema general</u></p> <p>¿Es la quimioterapia intraarterial más quimioterapia intravítrea mejor que la quimioterapia endovenosa más quimioterapia intravítrea para el manejo del retinoblastoma?</p> <p><u>Problemas específicos:</u></p> <p>¿Cuáles son las características generales de los estudios a incluirse en la presente revisión sistemática?</p> <p>¿Cuáles son las</p>	<p>Objetivo general:</p> <ul style="list-style-type: none"> Determinar si la quimioterapia intrarterial más quimioterapia intravítrea es mejor que la quimioterapia endovenosa más quimioterapia intravítrea para el manejo del retinoblastoma. <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sintetizar las características generales de los 	<p>H₁: La quimioterapia intraarterial combinada con quimioterapia intravítrea tiene mejores desenlaces terapéuticos que la quimioterapia endovenosa combinada con la quimioterapia intravítrea en el manejo del retinoblastoma.</p> <p>H₀: La quimioterapia intraarterial combinada con quimioterapia intravítrea no tiene mejores desenlaces terapéuticos que la quimioterapia endovenosa</p>	<p>La presente revisión sistemática recopilará características generales y terapéuticas de las poblaciones de los estudios a incluirse siendo estas: Autores, año de publicación, edad de los pacientes, sexo de los pacientes, número de pacientes, número de ojos, tiempo de seguimiento por paciente, clasificación del retinoblastoma según Reese-Ellsworth y/o la clasificación internacional del retinoblastoma intraocular</p>	<p>Tipo de investigación</p> <p>Revisión sistemática con meta-análisis.</p> <p>Ámbito temporal y espacial</p> <p>La presente revisión sistemática tendrá lugar en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus y CENTRAL. Se tomaron todos los artículos científicos disponibles sin restricción de fechas, ni idiomas que cumplieren con los criterios de inclusión y exclusión</p> <p>Población y muestra:</p> <p>La población de la presente revisión sistemática consistió de</p>

<p>características del tratamiento instaurado en los estudios a incluirse en la presente revisión sistemática?</p> <p>¿Cuáles son los desenlaces relacionados a la quimioterapia reportados en los estudios a incluirse en la presente revisión sistemática?</p> <p>¿Cuáles son los desenlaces oncológicos oculares reportados en los estudios a incluirse en la presente revisión sistemática?</p> <p>¿Existe sesgo de publicación en los estudios</p>	<p>estudios incluidos en la presente revisión sistemática.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sintetizar las características del tratamiento instaurado en los estudios incluidos en la presente revisión sistemática. • Sintetizar las variables referentes a los desenlaces oncológicos relacionados a la quimioterapia reportadas en los estudios incluidos en la presente revisión sistemática. 	<p>combinada con la quimioterapia intravítrea en el manejo del retinoblastoma.</p>	<p>(IIRC), número de inyecciones intravítreas totales, media de inyecciones intravítreas por paciente, número de ciclos de quimioterapia intraarterial/endovenosa en total, media de ciclos de quimioterapia intraarterial/endovenosa por paciente, fármacos usados en la quimioterapia intraarterial/endovenosa/intravítrea.</p> <p>Se planteó como desenlace principal la sobrevida ocular ya que es el objetivo del manejo del conservador en retinoblastoma.</p>	<p>todos los estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) disponibles en las bases de datos Pubmed, Scopus y CENTRAL que evalúen la QT IA y/o QT EV en combinación con la QTiv para el manejo conservador de pacientes con RB. No se realizó algún cálculo de tamaño muestral debido a que el diseño de estudio incluye a todos los estudios que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión para la presente revisión sistemática.</p> <p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudios observacionales
---	---	--	--	---

<p>a incluirse en la presente revisión sistemática?</p> <p>¿Qué tipo de quimioterapia favorecerán los estimadores meta-analizados de las variables referentes a los desenlaces relacionados a la quimioterapia?</p> <p>¿Qué tipo de quimioterapia favorecerán los estimadores meta-analizados de las variables referentes a los desenlaces oncológicos oculares?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sintetizar las variables referentes a desenlaces oncológicos oculares reportadas en los estudios incluidos en la presente revisión sistemática. • Evaluar el riesgo de sesgo de publicación de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática. • Meta-analizar los estimadores de las variables referentes a los desenlaces oncológicos relacionados a la 		<p>Se plantearon como desenlaces secundarios la metástasis, recurrencia, sobrevida del paciente, regresión de siembras, extensión extraocular de la enfermedad, y complicaciones oculares relacionadas al tratamiento.</p>	<p>y ECA que incluyan niños que hayan sido tratados con QT EV y/o QT IA en combinación con QTiv.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudios observacionales y ECA que puedan ser evaluados a texto completo por el investigador de la presente revisión sistemática. <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudios observacionales y ECA que hayan sido retractados. • Estudios observacionales y ECA que incluyan
--	---	--	--	---

	<p>quimioterapia reportados en los estudios incluidos en la presente revisión sistemática.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meta-analizar los estimadores de las variables referentes a los desenlaces oncológicos oculares reportados en los estudios incluidos en la presente revisión sistemática. 			<p>pacientes con metástasis y/o diseminación extraocular al inicio de su estudio.</p>
--	--	--	--	---