



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANATOMIA PATOLÓGICA
INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO “DR. JOSE ANTONIO O’DALY”

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES CLASIFICACIONES
HISTOPATOLÓGICAS APLICADAS A LOS RETINOBLASTOMAS**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al Título de Especialista en Anatomía
Patológica

Sharía del Valle Hernández Ruiz
Frank Robin Rojas Álvarez

Tutor: María Eugenia Orellana

Caracas, diciembre 2013

Dra. María Eugenia Orellana
Especialista en Anatomía Patológica
Jefe de la Sección de Oftalmopatología
Tutor

Dra. María Eugenia Orellana
Directora del Curso de Especialización en Anatomía Patológica

Dra. Leticia Hamana
Coordinadora del Curso de Especialización en Anatomía Patológica

Lic. Mafalda Da Rocha
Asesor Estadístico

DEDICATORIA

De Frank:

A Dios; todo poderoso que todo lo puede, por hacer de mi vida lo que fue, lo que es y lo que será, su tiempo es perfecto y sus planes también.

A mi madre, Aura; eterna amiga y ángel de la guarda porque tu amor, esfuerzo y sacrificio son la inspiración que me hace querer ser mejor hijo, mejor persona y mejor profesional.

A nuestra tutora, la Dra. María Eugenia Orellana; por tendernos la mano en momentos difíciles, por guiarnos con su ejemplo y responsabilidad, por enseñarnos a ser ordenados y metódicos. Ayer fue nuestra guía, hoy nuestra colega y amiga.

A Fer; por tanto amor y paciencia, por hacerme crecer como persona y enseñarme de la vida con su ejemplo, constancia y dedicación. Solo Dios sabe lo feliz que me haces.

A mi familia, la mejor en la que Dios pudo haberme colocado, siempre unida, siempre amorosa, siempre dispuesta a ayudar en las buenas y en las malas, en especial a mis hermanos Héctor y Gari, los amo.

Al Instituto de Anatomía Patológica y toda su gran familia, docentes, técnicos, secretarias y obreros, en especial el Dr. Pinto: maestro de maestros y al Dr. Mota, siempre ávidos de conocimiento, siempre dispuestos a enseñar y con mucha calidad humana.

Por último pero no menos importante a mis amigos y compañeros residentes de postgrado Sharía, Idania, Rosana, Marihorgen, Eolimel, Adriana y Anita, hermanas de carrera y grandes seres humanos que dejaron grata huella en mi paso por la congestionada Caracas, en especial a Sharía y su esposo David, quienes me abrieron su casa, corazón y amistad sincera haciendo mis días más livianos y gratos, en mí siempre tendrán un amigo.

Dedicado a todos ustedes de corazón.

De Sharía:

A Dios, Allah, Jehovah, o la fuerza invisible que mantiene el universo andando

A mi madre, ejemplo innegable a seguir en academia y corazón

A David, indudablemente no me permitiste dudar

A Frank e Idania, los hermanos que me dio el postgrado

A la Dra. Orellana, las palabras no alcanzan para expresarle el afecto que le tengo

A Rosana, Eolimel, Adriana, Elizve, Melisa, Anita y la Dra. Machado, nunca olvidaré los momentos compartidos.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	24
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	28
REFERENCIAS	33
ANEXOS	37

ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES CLASIFICACIONES HISTOPATOLÓGICAS APLICADAS A LOS RETINOBLASTOMAS

Sharía del Valle Hernández Ruiz, C.I. 15.908.153. Sexo: Femenino, Email: sdvhr@yahoo.com. Telf: 0416-6140746/0212-6053428. Dirección: Ciudad Universitaria, Los Chaguaramos, Caracas. Curso de Especialización en Anatomía Patológica.

Frank Robin Rojas Álvarez, C.I. 15.180.305. Sexo: Masculino. Email: frankrojas10@gmail.com. Telf:0414-5896607/02126053428. Dirección: Ciudad Universitaria, Los Chaguaramos, Caracas. Curso de Especialización en Anatomía Patológica.

Tutor: María Eugenia Orellana, C.I. 6.189.023 Sexo: Femenino. Email: euorellana@gmail.com. Telf:0416-6330249/02126053428. Dirección: Ciudad Universitaria, Los Chaguaramos, Caracas. Especialista en Anatomía Patológica - Oftalmopatología.

RESUMEN

Objetivo: comparar las diferentes clasificaciones aplicadas a los casos de retinoblastoma, recibidos en la Sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly" de la Universidad Central de Venezuela, mediante el criterio de reproducibilidad y la presencia de factores pronósticos reconocidos en la literatura. **Método:** se seleccionaron 119 casos de retinoblastoma que cumplieran con los criterios de inclusión y se aplicó a cada uno las clasificaciones (Grabowski, Howarth e Internacional) por 3 patólogos diferentes. **Resultados:** Aplicando la matriz de cálculo del coeficiente Kappa de Fleiss en los casos evaluados con la clasificación de Howarth, se obtuvo un valor $k = 0,4934$ con la clasificación de Grabowski el valor del Kappa para variabilidad interobservador fue de $k = 0,6025$ y con la clasificación Internacional, el valor de Kappa fue de $k = 0,5306$. **Conclusiones:** La mayoría de casos corresponden al sexo masculino. Más del 50% del total de los casos son menores de 24 meses de edad. El 63,07% de los casos correspondieron al ojo izquierdo. La variabilidad interobservador fue moderada para las tres clasificaciones. La clasificación considerada más adecuada para la Sección de Patología Ocular del Instituto de Anatomía Patológica "Dr. José A. O'Daly" es la Clasificación Internacional.

PALABRAS CLAVE: Retinoblastoma, Clasificación, Variabilidad interobservador.

ABSTRACT

HISTOPATHOLOGICAL CLASSIFICATIONS APPLIED TO RETINOBLASTOMAS: COMPARATIVE STUDY

Objective: To compare different classifications applied to retinoblastoma cases, received at the Ocular Pathology Section of Institute of Pathology "Dr. Jose Antonio O'Daly " in Central University of Venezuela, by the criterion of reproducibility and the presence of recognized prognostic factors in the literature. **Methods:** we selected 119 cases of retinoblastoma that met the inclusion criteria and applied each classification (Grabowski, Howarth and International) by three different pathologists. **Results:** applying the calculation of the coefficient matrix of

Fleiss Kappa evaluated where the classification of Howarth, a value was obtained with $k = 0.4934$ Grabowski classification Kappa value for interobserver variability was $k = 0.6025$ and International classification, the value of Kappa was $k = 0.5306$. **Conclusions:** Most of the patients were males. More than half of the patients were between 0 and 24 months. Left eyes represented the 63.07% of the biopsies. Interobserver variability was “moderate” for all three classifications. We consider the most adequate classification for the Ocular Pathology Section of Institute of Pathology "Dr. Jose Antonio O'Daly" is International Classification.

KEY WORDS: Retinoblastoma, Classification, Interobserver variability.

INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma es un tumor que se origina en la retina. Es el tumor maligno intraocular más común de la infancia y la niñez, con una incidencia mundial de 1 por cada 15.000-20.000 nacidos vivos ⁽¹⁻³⁾, lo cual representa el 11% de todos los cánceres que se desarrollan durante el primer año de vida ⁽⁴⁾. En los Estados Unidos, cerca de 300 niños y adolescentes menores de 20 años son diagnosticados con retinoblastoma cada año ⁽⁴⁻⁷⁾. Aproximadamente el 80% de los niños con retinoblastoma son diagnosticados antes de los 3 años de edad ⁽⁷⁾. La etiología de este tumor se encuentra directamente relacionada con la pérdida o mutación de ambos alelos en el gen del retinoblastoma (RB1), localizados en el cromosoma 13q14, se puede presentar de forma esporádica o hereditaria ^(1,3,6-9), representando el 55% y 45% de los casos, respectivamente. Los casos hereditarios, constituyen el síndrome de predisposición al cáncer, con un riesgo superior al 90% de desarrollar el retinoblastoma, pero también de desarrollar otros tipos de cáncer ^(1,3,7,10).

Los síntomas más frecuentes de la enfermedad son leucocoria y estrabismo. Algunos signos menos frecuentes son la rubeosis del iris, hipopion, hifema, buftalmos, celulitis orbitaria y exoftalmos. El 60% de los retinoblastomas son unilaterales y la mayoría de estas formas no están vinculadas a la herencia, con una edad media de diagnóstico de 2 años. El retinoblastoma es bilateral en el 40% de los casos y la media de edad al momento del diagnóstico es de un año ^(1,3,4,6,7).

El diagnóstico se realiza mediante la observación del fondo de ojo, ultrasonografía, imagen por resonancia magnética nuclear (RMN) o tomografía computarizada (TC). El espécimen quirúrgico intraocular está constituido por una masa tumoral, irregular, blanquecina, de crecimiento exofítico, endofítico, mixto, difuso o en regresión, que puede mostrar necrosis y hemorragia. Histopatológicamente, el tumor está compuesto por células de origen neuroblástico con núcleo grande y basófilo, de forma y tamaño variable, con abundantes figuras mitóticas, formación de rosetas de Flexner - Wintersteiner y floretas ^(1,5,6,11).

El manejo de pacientes con retinoblastoma es multidisciplinario y debe tener en cuenta los diversos aspectos de la enfermedad como el riesgo visual, la naturaleza posiblemente hereditaria de la enfermedad y el riesgo de amenaza a la vida ^(2,3,12). La enucleación sigue

siendo a menudo el tratamiento de elección, sobre todo en la enfermedad unilateral avanzada. La decisión para el tratamiento adyuvante se toma de acuerdo a los factores de riesgo histológicos^(7,12,13). El tratamiento conservador de al menos un ojo es posible en la mayoría de los casos bilaterales e incluye láser, solo o combinado con quimioterapia, crioterapia y braquiterapia, entre otros. La indicación de radioterapia externa debe limitarse a los grandes tumores oculares y siembra vítrea difusa, debido al riesgo de los efectos tardíos y consecuente desarrollo de otros tumores^(1,6,7,14).

El pronóstico de estos pacientes ha mejorado significativamente gracias a los distintos avances en investigación y terapia con una sobrevida libre de recurrencia de la enfermedad del 93% a los 5 años^(2-4,12).

Planteamiento del problema

El retinoblastoma extraocular es más frecuente en países en desarrollo, especialmente en Latinoamérica⁽¹⁵⁾. A pesar de que en los países desarrollados la sobrevida libre de enfermedad para los pacientes con retinoblastoma sin metástasis es de aproximadamente el 95%, algunos sufren de recaídas extraoculares que pueden llevar a la muerte, especialmente cuando el sistema nervioso central se encuentra comprometido. Muchos factores asociados al alto riesgo de recurrencia han sido identificados en base al examen histopatológico de los ojos enucleados y al menos 5 clasificaciones han sido publicadas, siendo las más usadas la de Grabowski-Abramson y la del Hospital St. Jude^(35,37).

Sin embargo, existen muchas diferencias entre los distintos grupos de variables a evaluar como el procesamiento de los ojos enucleados y especialmente el número de cortes histológicos que deben realizarse. Otras controversias, como la definición de invasión coroidea total o parcial, varía entre cada grupo haciendo imposible la comparación de los resultados entre ellos, además otras clasificaciones incluyen datos clínicos oftalmológicos, lo que complica aún más su uso⁽¹⁵⁾.

No existe un sistema de estadiaje histopatológico universalmente aceptado, por esta razón nos planteamos comparar los resultados obtenidos por distintos patólogos en diferentes clasificaciones para todos los casos con diagnóstico histopatológico confirmado de retinoblastoma, recibidos en la Sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” desde el año 2000 hasta el año 2007, a fin de medir la variabilidad interobservador y sugerir la clasificación a ser utilizada en el Instituto, ya que al ser Centro Nacional de Referencia en Anatomía Patológica se deben unificar criterios diagnósticos y de

estadiaje que se traducirán en un mejor, oportuno y adecuado planteamiento terapéutico por parte del médico tratante y cuyo fin único será el beneficio del paciente.

Importancia y justificación

El retinoblastoma es una enfermedad curable si se diagnostica y trata adecuadamente, sin embargo, el pronóstico es sombrío cuando los elementos básicos de diagnóstico y tratamiento son defectuosos. En los países en desarrollo, la educación deficiente, las condiciones socioeconómicas bajas y un sistema de salud con numerosas carencias resulta en el retraso del diagnóstico y tratamiento. Además, la complejidad de la atención multidisciplinaria requerida no siempre es posible, por lo que la muerte por retinoblastoma sigue siendo un problema importante cuando no se dispone de toda la infraestructura y el personal capacitado.

En el caso del estudio anatomopatológico del retinoblastoma, se disponen de varias clasificaciones con diversos criterios morfológicos para definir las características del tumor y establecer un diagnóstico apropiado del mismo, sin embargo; las diferencias entre dichas clasificaciones dificultan la comunicación entre el patólogo y el médico tratante, ya que un mismo caso puede ser incluido en diferentes estadios dependiendo de cómo se evalúe y según la clasificación utilizada. Por lo tanto, siendo el Instituto de Anatomía Patológica “Dr. José A. O’Daly”, Centro Nacional de Referencia en Anatomía Patológica, y la única institución en el país con un Laboratorio de Patología Ocular en funcionamiento, se considera necesaria la sistematización del diagnóstico de los retinoblastomas mediante la propuesta y elección de una de las tres clasificaciones más utilizadas a nivel internacional, basándonos en el criterio de reproducibilidad interobservador, y en el estudio de los factores pronósticos evaluables histológicamente, para en última instancia unificar criterios diagnósticos en nuestro centro, y si es posible, a nivel nacional en pro de la mejora del diagnóstico y tratamiento de los pacientes afectados por esta enfermedad.

Delimitación

La finalidad de este trabajo será realizar un estudio morfológico mediante la revisión de láminas histológicas correspondientes a casos diagnosticados como retinoblastoma en la Sección de Oftalmopatología “Dr. Rafael Cordero Moreno y Dra. Malaquita de Cordero –

Moreno” del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela entre Enero del 2000 y Diciembre del 2007.

Antecedentes

En Venezuela, en 1990, Benguigui estudió 21 pacientes y 23 ojos enucleados con el diagnóstico de retinoblastoma desde el punto de vista clínico, genético e histopatológico, con la finalidad de realizar una correlación anatomoclínica y la demostración inmunohistoquímica de la diferenciación neuronal y glial de dichos tumores. Los hallazgos clínicos coincidieron con los reportados en la literatura. El crecimiento tumoral mixto estuvo presente en el 69,60 % de los casos, el 95,65 % mostró estructuras de diferenciación tumoral, siendo la más frecuente la roseta de Flexner - Wintersteiner con 78,25 %. Todos mostraron necrosis, calcificación y basofilia tumoral ⁽¹⁷⁾. A su vez, Pifano y colaboradores realizaron en 1993 un estudio anatomoclínico del total de casos de retinoblastomas recibidos en 33 años de la Sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico de la Universidad Central de Venezuela, con el objetivo de determinar las características histopatológicas macroscópicas y microscópicas, así como, aspectos clínicos de interés.

Entre los hallazgos más importantes mencionan que existe una tendencia progresiva al aumento del número de casos diagnosticados por año, la leucocoria fue el signo o síntoma más frecuente con 52,89 % y el error clínico diagnóstico sólo correspondió a un 16,12 %. El estudio histopatológico permitió demostrar que el crecimiento tumoral mixto fue el más frecuente. La necrosis, hemorragia y calcificación fueron hallazgos comunes en todos los casos de retinoblastomas estudiados, entre otros. Todos los resultados coincidieron con lo reportado en la literatura revisada ⁽¹⁸⁾.

En 1995, Barreto estudió 46 biopsias de pacientes enucleados con diagnóstico de retinoblastoma del Hospital Rísquez, desde enero de 1985 hasta mayo de 1995; a través del empleo del anticuerpo específico para la P-Glicoproteína C219, determinando la presencia de la misma en el 81% de los casos. Sin embargo, no se estableció relación entre la presencia de ésta y el sexo, la lateralidad del tumor, el estadio y la mortalidad, pero si como factor pronóstico importante en la respuesta a la quimioterapia ⁽¹⁹⁾.

Bermúdez, en 1996, analizó la histopatología y la mortalidad de un grupo de 338 casos de ojos enucleados con diagnóstico de retinoblastoma, de donde se seleccionó una muestra de

35 casos de pacientes fallecidos por este diagnóstico. De los 35 casos seleccionados, 21 (60%) fueron unilaterales y 14 (40%) bilaterales, el tiempo promedio de seguimiento de los casos fue de 13 meses con un rango entre 1-97 meses. La determinación de las características histopatológicas del retinoblastoma tiene excelente valor para el pronóstico de mortalidad por ese tumor, siendo la infiltración al nervio óptico, esclera, coroides y órbita, los factores de mayor importancia ⁽²⁰⁾.

Siguiendo en nuestro país, en 1996 Gutiérrez y colaboradores estudiaron 50 globos oculares enucleados con diagnóstico de retinoblastoma y se les practicó detección inmunohistoquímica y cuantificación de apoptosis con Desoxinucleotidil Transferasa Terminal (TdT). Mediante el análisis estadístico se determinó que la edad tiene una correlación débil positiva, la invasión al nervio óptico, el estadio de la enfermedad y el grado de necrosis tienen una correlación débil negativa ⁽²¹⁾.

Pifano, Duque y Ocando en 1997, realizaron un estudio sobre los hallazgos histopatológicos y ultraestructurales de apoptosis en retinoblastoma, evaluando 53 globos oculares de pacientes con diagnóstico histológico de retinoblastoma, recibidos en la Sección de Oftalmopatología del Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad Central de Venezuela, entre 1990 y 1995, con el objeto de establecer la presencia de apoptosis y la relación que existe entre ella y el grado de evolución del tumor, concluyendo que la evaluación histológica de la apoptosis es esencial para el manejo e interpretación de los casos de retinoblastomas y que los problemas relacionados con su identificación y cuantificación pueden ser superados por la experiencia del observador; además, ésta juega un importante papel en la biología del tumor en procesos como el crecimiento y la diseminación ⁽²²⁾.

Ese mismo año, Pifano y colaboradores analizaron el empleo de la clasificación de Howarth modificada para estudiar los retinoblastomas de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma procesadas en la Sección de Oftalmopatología del Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad Central de Venezuela desde su fundación en 1959 hasta septiembre de 1995. Se empleó la clasificación de Howarth, a la cual se le introdujeron algunas modificaciones, principalmente para el estadio III intentando preservar el valor pronóstico de la misma. De las 366 biopsias revisadas, se recopilaron los datos de 358 biopsias. Del total de ojos clasificados 8% correspondieron al estadio I, 46% al estadio II, 45% al estadio III y 0,6% al estadio IV ⁽²³⁾.

Un estudio clínico-patológico sobre los retinoblastomas realizado por Ciuffi en 1998, con 39 pacientes de la consulta de Oncología Oftalmológica del Hospital F.A. Rísquez de donde se obtuvo toda la información clínica, para estudiar los retinoblastomas se utilizó la clasificación de Howarth modificada. La inmunohistoquímica se realizó mediante la técnica de la inmunoperoxidasa usando anticuerpos contra la Proteína Ácida Fibrilar Glial (GFAP), Enolasa Neuronal Específica (ENE) y Neurofilamentos (NF). Se encontró que el 7,6 % de los casos pertenecían al estadio I, el 56,41 % al estadio II, el 23,07 % al estadio III y el 15,38 % al estadio IV. No se encontró correlación estadística entre los patrones de expresión de los anticuerpos con el estadio, la bilateralidad de la enfermedad, ni con la mortalidad ⁽²⁴⁾.

En cuanto al retinoblastoma y la angiogénesis, en 1999 Barrios realizó un estudio inmunohistoquímico, con el anticuerpo P-Glicoproteína, de materiales de biopsias de 50 ojos enucleados con diagnóstico de retinoblastoma, entre 1985 y 1996, se evaluó la vascularización tumoral para determinar la microdensidad vascular y su importancia como factor pronóstico. Encontrando que la angiogénesis se relaciona con la presencia de enfermedad avanzada en retinoblastomas, aunque no se pudo afirmar que es un factor pronóstico significativo de sobrevida global ⁽²⁵⁾.

En 2010, Areán y colaboradores realizaron la determinación inmunohistoquímica del VEGF, como factor regulador del proceso de angiogénesis, en 47 de 129 casos consecutivos de retinoblastoma, recibidos en la Sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico de la Universidad Central de Venezuela, entre el año 2000 y 2007 con la finalidad de determinar su importancia como factor pronóstico en esta patología. Obteniendo correlación positiva entre la intensidad del marcaje y el tiempo de evolución del tumor, patrón de crecimiento, índice mitótico y el índice apoptótico. La correlación del VEGF con el estadio según la clasificación de Grabowski, Abramson y Ellsworth fue negativa ⁽²⁶⁾.

Más allá de nuestras fronteras, a nivel internacional se han publicado varios artículos sobre el tema, siendo uno relevante el realizado por Krishna et al en 2009, se examinó la incidencia de retinoblastoma según la región y la raza, mediante el estudio de 109 regiones a nivel mundial entre 1993 y 1997. Se determinó que la ubicación geográfica y la raza no son factores de riesgo para el desarrollo de este tumor, la incidencia de la enfermedad fue igual entre la población hispana y la blanca, e incluso entre la población de países desarrollados y

países en vías de desarrollo. El principal factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad sigue siendo la herencia ⁽²⁷⁾.

En 2009, Orellana y colaboradores evaluaron, con el fin de realizar un estudio clínicopatológico de un cohorte de pacientes con retinoblastomas en un país en desarrollo, 109 ojos de 101 pacientes, en cinco años. Los tumores bien diferenciados comprendieron el 8,3%, los moderadamente diferenciados el 23% y los pobremente diferenciados el 60,5%, el patrón de crecimiento más frecuente fue el mixto con el 74,4%. La siembra vítrea, la invasión a la cámara anterior y la invasión al nervio óptico más allá de la lámina cribosa, estuvo presente en el 72,5%, 22% y 44% de los casos respectivamente. En este estudio el porcentaje de pacientes con elementos de peor pronóstico fue mayor que en otras series reportadas ⁽²⁸⁾.

Marco Teórico

El retinoblastoma es un tumor de la niñez que se origina en la retina y representa la neoplasia maligna intraocular más frecuente de la infancia, con una incidencia de 1 de cada 14000 a 20000 nacidos vivos ^(1,4,29). El retinoblastoma es una enfermedad en la cual se describió e identificó, por primera vez, un gen supresor del tumor (RB1). Es necesaria la pérdida o mutación de ambos alelos del gen RB1, localizado en el cromosoma 13q14, para el desarrollo de la enfermedad ⁽¹⁾. Se han descrito dos tipos de retinoblastomas, los relacionados a mutaciones genéticas y los llamados retinoblastomas esporádicos ⁽²⁾.

Los retinoblastomas relacionados con alteraciones genéticas se dividen en dos grupos: Aquellos en los cuales el gen es heredado de uno o ambos padres (retinoblastoma familiar) y aquellos en los que la enfermedad resulta de una nueva mutación, usualmente de los espermatozoides paternos, pero a veces del óvulo materno (retinoblastoma esporádico hereditario). En ambos casos, la enfermedad comúnmente es bilateral y ocurre dentro del primer año de vida ⁽⁴⁾. En la variedad esporádica no hereditaria, los eventos mutagénicos ocurren en las células de la retina después de la fertilización (eventos somáticos) lo que produce un retinoblastoma unilateral, que aparece generalmente posterior al año de vida ^(1,7).

La presentación clínica más común del retinoblastoma es la leucocoria, seguida por el estrabismo. Otros signos menos comunes son rubeosis del iris, hipopion, hifema, buftalmos, celulitis orbitaria, exoftalmia y glaucoma. Entre los métodos de diagnóstico se encuentra el fondo de ojo, el cual revela una lesión blanquecina vascularizada, el ultrasonido que

demuestra la presencia de una masa intraocular heterogénea con calcificaciones y la resonancia magnética computarizada está indicada para observar la extensión extraocular, y provee un mejor detalle del nervio óptico y la glándula pineal. La resonancia magnética también es útil para distinguir el retinoblastoma de condiciones pseudotumorales como son la enfermedad de Coats, la persistencia del vítreo primario hiperplásico u otras patologías intraoculares ^(1, 7).

En el examen macroscópico existen cinco patrones de crecimiento; los tumores endofíticos crecen desde el interior de la retina sensorial hacia el vítreo, habitualmente con vasos sanguíneos dilatados y tortuosos que se dirigen al interior del tumor. El segundo patrón de crecimiento es el exofítico, que se dirige desde la superficie externa de la retina hacia la coroides, puede invadir el espacio subretiniano y causar desprendimiento de retina, que con frecuencia oculta la extensión del tumor en la exploración del fondo de ojo. Los vasos tumorales tienden a atravesar el tumor, invadir la coroides e infiltrar a través de los vasos y nervios ciliares, la órbita y la conjuntiva, y así producir metástasis por vía hematógena o linfática. El tercer patrón es mixto (endofítico y exofítico) y es más común que los previamente mencionados. La cuarta modalidad es difusa, en forma de engrosamiento en placa de la retina y se ve en sólo 1-2% de los retinoblastomas; suelen carecer de depósitos de calcio, lo cual dificulta aún más el diagnóstico. Las células pueden ser descargadas en el humor vítreo y sembrarse en la cámara anterior, simulando un proceso inflamatorio. El quinto patrón de crecimiento, es infrecuente, se caracteriza por una regresión completa y espontánea del tumor cuyo estadio final es una ptisis bulbi ⁽³⁰⁾.

En cuanto al aspecto histopatológico, hay que hacer una primera distinción entre la forma indiferenciada y la forma diferenciada. La primera está compuesta por células de alto grado de inmadurez en las que no es posible reconocer algún parecido con sus progenitoras. Se encuentran dispuestas de una manera desordenada. En este caso, los núcleos son grandes e hipercromáticos, se localizan en la base de la célula, tienen cromatina densa, escaso citoplasma y frecuentes mitosis. En la forma diferenciada, el aspecto de las células es muy maduro, son de forma cilíndrica y se disponen radialmente formando una luz común vacía por el centro y delimitada por una membrana que adopta la figura de rosetas de Flexner-Wintersteiner o las floretas que representan un fotoreceptor abortivo donde las células muestran un citoplasma eosinofílico, disponiéndose en forma de ramillete, de allí su nombre.

La roseta de Homer - Wright, más rara y sin rasgos de diferenciación retiniana, se puede dar en otros tumores neuroblásticos, como el neuroblastoma y el meduloblastoma del cerebelo, además del retinoblastoma. La luz de la roseta de Homer - Wright está llena de un ovillo de prolongaciones citoplásmicas eosinófilas. Referente al resto de características histológicas, son lesiones que tienen una importante vascularización constituyendo pseudorosetas perivasculares, pudiendo los vasos exhibir hiperplasia e hipertrofia endotelial. El tumor muestra además necrosis y calcificación distrófica, que son elementos importantes que definen el diagnóstico ^(29, 31).

El retinoblastoma puede invadir el nervio óptico hacia el quiasma o diseminarse a través del espacio subaracnoideo. Desde el espacio subaracnoideo, las células tumorales se pueden diseminar hacia el cerebro y la médula espinal. Los tumores también pueden invadir la coroides y diseminarse hematógicamente hacia hueso y la médula ósea. Los tumores se pueden diseminar de forma anterior y comprometer los vasos episclerales, conjuntiva y linfáticos o invadir la esclera hacia la órbita con compromiso eventual de los ganglios linfáticos regionales ⁽⁷⁾.

Existen varias clasificaciones para agrupar los retinoblastomas intraoculares. La clasificación de Reese-Ellsworth fue diseñada en los años 60, época en la cual la radiación externa era el tratamiento conservador principal para los retinoblastomas. Dicho sistema estratifica los casos de acuerdo a la presencia o ausencia de variables que complican el tratamiento con radiación, tales como multifocalidad, localización periférica y tamaño. Se asume que los tumores con estos criterios son más agresivos y en consecuencia recibirán mayor grado de clasificación, siendo el grupo I el que tiene el menor riesgo de enucleación y el grupo V el mayor riesgo ⁽³²⁾.

Grupo I: muy favorable para el mantenimiento de la vista

- a) Tumor solitario, menor de 4 diámetros de disco, por detrás o en el ecuador.
- b) Tumores múltiples, no mayores de 4 diámetros de disco, todos por detrás o en el ecuador.

Grupo II: favorable para el mantenimiento de la vista

a) Tumor solitario de 4-10 diámetros de disco, por detrás o en el ecuador.

b) Múltiples tumores de 4-10 diámetros de disco, por detrás del ecuador.

Grupo III: posibilidad de conservar la vista

a) Cualquier lesión anterior al ecuador.

b) Tumor solitario mayor de 10 diámetros de disco, por detrás del ecuador.

Grupo IV: desfavorable para conservar la vista

a) Múltiples tumores, algunos mayores de 10 diámetros de disco.

b) Cualquier lesión que se extienda anteriormente a la ora serrata.

Grupo V: muy desfavorable para conservar la vista

a) Tumores masivos que comprometen más de la mitad de la retina.

b) Siembras vítreas ⁽³³⁾.

La clasificación de Reese-Ellsworth es poco efectiva para predecir el resultado del tratamiento ocular con quimioterapia, ocasionando el desarrollo de otros sistemas que utilizan datos para estudiar la respuesta a este tipo de tratamiento. Una de estas clasificaciones, el Sistema Internacional de Estadaje del Retinoblastoma (ICRB) clasifica a los pacientes de acuerdo a la extensión de la resección y a la presencia clínica de enfermedad aparente, siendo el Estadio 0 aquel que incluye pacientes tratados de manera conservadora, el Estadio I el que incluye pacientes con tumores intraoculares completamente resecaados, el Estadio II con pacientes que han sido enucleados pero con enfermedad residual microscópica y el Estadio IV aquellos con enfermedad metastásica ⁽³⁴⁾.

Entre las **clasificaciones postquirúrgicas** tenemos que en 1980, Howarth propuso un sistema de clasificación basado en criterios tanto oftalmológicos, como histológicos, con la finalidad de establecer parámetros de tratamiento para la enfermedad confinada a la retina, al globo ocular, a la órbita o metastásica. Este fue el primer intento de establecer criterios en cuanto a la sobrevida del que se hace referencia en la bibliografía ⁽²³⁾. Se reconocieron cuatro estadios descritos de la siguiente manera:

Estadio I: Tumor confinado a la retina

- Ocupando un cuadrante o menos.
- Ocupando dos cuadrantes o menos.
- Ocupando más del 50% de la superficie retiniana.

Estadio II: Tumor confinado al globo ocular

- Con siembras vítreas.
- Extensión a la cabeza del nervio óptico.
- Extensión a la coroides.
- Extensión a la coroides y a la cabeza del nervio óptico.
- Extensión a emisarias.

Estadio III: Extensión extraocular regional del tumor

- Extensión retrolaminar sin invasión del nervio óptico.
- Extensión a través de la esclera hacia el contenido orbitario.
- Extensión hacia la coroides por detrás del borde de resección del nervio óptico (incluyendo extensión subaracnoidea).
- Extensión a través de la esclera hacia el contenido orbitario y detrás del borde de resección del nervio óptico (incluyendo extensión subaracnoidea).

Estadio IV: Metástasis a distancia

- Extensión vía nervio óptico hacia el cerebro (tumor macroscópico en el SNC o células tumorales en el líquido cefalorraquídeo).
- Metástasis a tejidos blandos, huesos o vísceras por vía sanguínea.
- Metástasis a médula ósea ⁽³³⁾.

En la Sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela, se utilizó durante largo tiempo, una versión modificada de la clasificación anterior:

Clasificación de Howarth modificada

I.- Tumor unifocal o multifocal limitado a la retina:

- a) Ocupa un cuadrante o menos.
- b) Ocupa dos cuadrantes o menos.
- c) Ocupa más de un 50% de la superficie retiniana.

II.- Tumor unifocal o multifocal limitado al globo ocular:

- a) Con siembra vítrea o a cámara anterior.
- b) Extensión al nervio óptico
 - Prelaminar
 - Laminar
- c) Extensión a coroides.
- d) Extensión a la coroides y nervio óptico intraocular.
 - Prelaminar
 - Laminar
- e) Extensión a las emisarias.

III.-Extensión extraocular del tumor (órbita):

- a) Extensión retrolaminar con corte de sección negativo.
- b) Extensión a través de la esclera al contenido orbitario.
- c) Meninges, órbita y/o siembra intravascular (+) con corte de sección negativo.
- d) Extensión retrolaminar con corte de sección positivo.

IV.- Metástasis a distancia:

- a) Extensión intracraneal y/o LCR (+).

b) Metástasis a tejidos blandos y huesos.

Médula ósea (+) ⁽²⁴⁾.

En 1987, Grabowski y Abramson desarrollaron un esquema de clasificación para el retinoblastoma extraocular con parámetros de:

Estadio I (Enfermedad intraocular)

Ia.- Enfermedad limitada a la retina

Ib.- Extensión al nervio óptico prelaminar

Ic.- Extensión uveal (coroidea)

Estadio II (Enfermedad orbitaria)

IIa1.- Células aisladas en la epiesclera

IIa2.- Invasión orbitaria

IIb1.- Extensión al nervio óptico retrolaminar sin invadir la línea de sección quirúrgica.

IIb2.- Extensión al nervio óptico retrolaminar con invasión de la línea de sección.

Estadio III (Metástasis intracraneales)

IIIa.- LCR positivo solamente

IIIb.- Masa en SNC

IIIc.- Ambas manifestaciones

Estadio IV (Metástasis hematógenas)

IVa.- Médula ósea comprometida solamente

IVb.- Lesión ósea focal con o sin médula ósea invadida

IVc.- Invasión de otros órganos ⁽³⁵⁾.

En el 2005, Chantada y colaboradores desarrollaron una clasificación de consenso llamada Sistema Internacional de Estadaje de Retinoblastomas, el cual agrupa los casos según el grado de extensión de la enfermedad de acuerdo al siguiente esquema:

Propuesta de Clasificación del Retinoblastoma:

Estadio 0: Pacientes tratados de forma conservadora

Estadio I: Globo ocular enucleado, resección histológica completa

Estadio II: Globo ocular enucleado, tumor residual microscópico

Estadio III: Extensión regional:

- a. Enfermedad orbitaria
- b. Extensión a ganglios linfáticos preauriculares o cervicales

Estadio IV: Enfermedad metastásica

- a. Metástasis hematogena (Sin compromiso del SNC)
 1. Lesión única
 2. Lesiones múltiples
- b. Extensión al SNC (con o sin otros sitios con enfermedad regional o metastásica)
 1. Lesión pre-quiasmática
 2. Masa en SNC
 3. Enfermedad leptomeníngea o de LCR

Debido a que la determinación de la invasión en las tunicas oculares y el nervio óptico posee significancia terapéutica y pronóstica se propuso a su vez otro sistema que considera los mayores factores pronósticos, subclasificados en los estadios I y II del esquema antes mencionado ⁽³⁴⁾.

Propuesta de Subclasificación de Estadios Extraretinales I y II del Retinoblastoma:

N0: Sin tumor en el nervio óptico

N1: Invasión pre-laminar o intra-laminar

N2: Invasión retro-laminar con margen libre de tumor

N3: Invasión del margen de resección y/o subaracnoidea

NX: No conocido

C0: Coroides Negativa

C1: Invasión coroidea mínima

C2: Invasión coroidea masiva

S0: Sin compromiso de la esclera

S1: Extensión microscópica en la esclera

S2: Extensión microscópica, a través de la esclera, en la órbita ⁽³⁴⁾.

Khelifaoui et al, en base al examen histopatológico y a la evolución clínica de 172 pacientes, propusieron una división en 5 grupos para la invasión de túnicas oculares y para la invasión del nervio óptico, de la lámina cribosa y/o invasión del la coroides:

Invasión de las túnicas oculares:

- I. Sin invasión de la coroides
- II. Invasión focal de la coroides (Membrana de Bruch invadida con 1 a 3 focos de células tumorales)
- III. Invasión masiva de la coroides (cualquier compromiso mayor que focal)
- IV. Compromiso del espesor parcial de la esclera
- V. Extensión extra-escleral

Invasión del nervio óptico:

- I. Sin compromiso del nervio óptico
- II. Invasión sin traspasar la lámina cribosa
- III. Invasión post-laminar sin compromiso del margen de resección
- IV. Margen de resección comprometido, células tumorales en el espacio subaracnoideo ⁽¹¹⁾.

El principal objetivo en el tratamiento del retinoblastoma es curar el paciente con preservación de la visión. El segundo objetivo es minimizar los efectos a largo plazo de la terapia. Con los avances en el tratamiento, la tasa de supervivencia ha aumentado desde un 30% en los años treinta a cerca del 95% en los años noventa para los retinoblastomas sin metástasis. Sin embargo, los tumores no tratados tienen casi siempre un resultado fatal. Las terapias más

importantes que han resultado en dicho aumento en la sobrevida son la enucleación y la radioterapia externa, ambos asociados a morbilidad significativa ⁽³⁶⁾.

La cirugía es un procedimiento común para el tratamiento de retinoblastoma, y de acuerdo al estadiaje clínico, se aplican. Existen varios tipos:

- a. La enucleación es una cirugía en la que se extrae todo el globo ocular. Si sólo se extrae un ojo, la vista en el ojo que queda puede ser normal.
- b. La criocirugía es una cirugía en la que se elimina la lesión por congelación. Este procedimiento se emplea en cánceres de tamaño muy reducido.
- c. La fotocoagulación es una cirugía en la que se emplea un haz de luz muy fuerte para eliminar los vasos sanguíneos que alimentan el tumor ⁽³⁷⁾.

Actualmente, la enucleación que se realiza a través de un procedimiento donde se tracciona la porción anterior del ojo tras cortar los músculos rectos y oblicuos, seccionando la porción del nervio óptico de por menos 10 mm. A las seis semanas aproximadamente de la enucleación se procederá a la colocación de una prótesis. Se recomienda solamente en los siguientes supuestos: a) Aquellos casos en los que el ojo no tiene visión útil o posibilidad de conservarla. b) Cuando fracasa el tratamiento conservador y la recidiva local no puede ser controlada por ningún otro método. c) Presencia de glaucoma neovascular antes o después del tratamiento. d) Imposibilidad de examinar el ojo tras el tratamiento conservador por alteración de los medios transparentes debido a hemorragia vítrea o catarata. e) Invasión del nervio óptico, demostrada radiológicamente. En niños menores de tres años se detiene el crecimiento de la órbita después de la enucleación, por lo que es necesario el ajuste de las prótesis con el crecimiento ⁽³⁷⁾.

Hasta 1970, el tratamiento estándar de retinoblastoma consistía en la enucleación para los casos unilaterales y para el ojo con enfermedad más avanzada en los casos bilaterales, seguido de irradiación u otro tratamiento del ojo contralateral. El tratamiento conservador puede realizarse de forma local con crioterapia, fotocoagulación o placas radiactivas y de forma global con radioterapia externa ⁽³⁷⁾.

La crioterapia con técnica de triple congelación-descongelación, mediante depresión escleral con el crioprobo, está indicada en el tratamiento primario de tumores pequeños, de menos de 6 mm de diámetro y 3 mm de espesor, localizados anterior al ecuador, cerca de la ora serrata y para tumores residuales o recurrentes anteriores al ecuador, después de

erradicación incompleta tras radiación externa. Está contraindicada en casos de siembra vítrea y tumores muy vascularizados, por riesgo de diseminación a distancia ⁽³⁷⁾.

La fotocoagulación se basa en la obliteración de los vasos retinianos que irrigan el tumor, mediante un arco de xenón o de láser argón. Está indicada en tumores pequeños (diámetro de 2DP a 4DP) de localización posterior, como tratamiento primario o complementario tras el fracaso con irradiación externa. Está contraindicada en tumores cercanos a la mácula o papila, o cuando exista siembra vítrea ⁽³⁷⁾.

La radioterapia consiste en el uso de rayos X de alta energía para eliminar células cancerosas y reducir tumores. La radiación puede provenir de una máquina fuera del cuerpo “radioterapia de haz externo” o puede derivarse de materiales que producen radiación “radioisótopos” administrados a través de tubos plásticos delgados al área donde se encuentran las células cancerosas (radioterapia interna) ⁽³⁷⁾.

La irradiación externa fue utilizada en el tratamiento del retinoblastoma por primera vez por Hilgartner en 1903. El objetivo de la radioterapia es administrar una dosis homogénea y tumoricida de 30 a 50 Gy a toda la retina y cuerpo vítreo, respetando la tolerancia de las estructuras normales del ojo y preservando la visión. Existe una gran variedad de técnicas entre las que el oncólogo radioterapeuta puede elegir. La radioterapia externa está indicada en:

- a. Tumores con dm basal mayor de 15 mm o cercanos a mácula o papila, que no son candidatos para el tratamiento local.

b. Tumores múltiples.

c. Siembra vítrea extensa.

d. Afectación residual del nervio óptico tras enucleación y extensión orbitaria.

e. Irradiación cráneo-espinal en los casos de extensión cerebral o meníngea ⁽³⁷⁾.

Como complicaciones frecuentes aparecen cataratas., retinopatía por radiación, neuropatía óptica e hipoplasia ósea orbital. Otras menos importantes son el ojo seco, queratoconjuntivitis, pérdida de las pestañas etc. Como complicación más lejana tenemos la posible aparición de segundos tumores en zonas irradiadas ⁽³⁷⁾.

La plesioterapia consiste en la aplicación en la base del tumor de placas radiactivas suturadas a la esclera. Stallar realizó el primer implante intersticial para el tratamiento del retinoblastoma y posteriormente desarrolló el primer aplicador ocular de placa radiactiva con Cobalto-60. Con este radioisótopo las complicaciones son mayores y más frecuentes,

pudiendo dar lugar a cataratas, retinopatía y queratitis. Con el uso del Iodo-125 o el Rutenio-106 las complicaciones son menores, por eso actualmente la mayoría de los autores recomiendan el uso de Iodo 125 para el tratamiento del retinoblastoma mediante placas oftálmicas. El uso del Rutenio 106 se ha visto impulsado en los últimos años en Europa. Las dosis tumorocidas suelen ser de 40 Gy en el ápex del tumor y 150 Gy en la base ⁽³⁷⁾.

Están indicadas en:

- a) En el tratamiento primario de tumores solitarios en niños con enfermedad unilateral, cuyo tumor tenga un dm máximo de 15 mm de ancho por 10 mm de alto, y esté situado a más de 3 mm de la fovea o papila.
- b) Como complementario después de la irradiación externa y
- c) En recidivas pequeñas y localizadas tras otros tratamientos ⁽³⁷⁾.

Los patrones de regresión después del tratamiento son similares a los vistos con irradiación externa ⁽³⁷⁾.

La quimioterapia es una de las posibles modalidades de tratamiento libre de los efectos secundarios de la radiación. Las drogas usualmente usadas en el retinoblastoma son la vincristina, cisplatino, carboplatino y etopósido. El carboplatino es preferido sobre el cisplatino debido a su ototoxicidad y nefrotoxicidad reducidas. Actualmente la combinación preferida es de vincristina, etopósido y carboplatino. El carboplatino tiene una buena penetración en el ojo, cerebro, médula ósea, siendo los dos últimos sitios potenciales de enfermedad metastásica. La quimioterapia es usada en los retinoblastomas en tres estadios: Intraocular, micrometastásico y diseminado ⁽³⁶⁾.

Quimioterapia en retinoblastomas intraoculares (Quimiorreducción):

La quimiorreducción es el uso de quimioterapia para reducir el tumor con la finalidad de que se pueda administrar tratamiento local causando menor morbilidad. Esta técnica ha sido empleada en un esfuerzo por evitar o por lo menos retrasar la radioterapia externa y la enucleación en niños con retinoblastoma, especialmente en aquellos con enfermedad bilateral. La gran ventaja de la quimiorreducción parece ser la habilidad de alejar los márgenes del tumor de estructuras visuales vitales tales como el disco óptico y la foveola ⁽³⁶⁾.

Los tumores de la retina generalmente responden rápido a la quimiorreducción, por lo tanto los tumores residuales pueden ser destruidos sin pérdida de la visión usando braquiterapia adyuvante local, fotocoagulación, criocoagulación, y/o terapia láser. Los globos

oculares con siembras vítreas adicionales o siembras subretinianas son manejados de forma distinta con tratamientos quimiorreducción, sin tratamientos locales de consolidación, ya que el número de siembras usualmente es mayor que la capacidad del tratamiento local y en su gran mayoría responden con regresión, calcificación y usualmente desaparecen después de meses de tratamiento ⁽³⁶⁾.

A pesar de los recientes avances en el tratamiento del retinoblastoma y la corriente actual en pro de medidas para salvar la visión, la enucleación sigue siendo una opción terapéutica válida primaria en el tratamiento del retinoblastoma avanzado. La enucleación primaria realizada bajo esas circunstancias ofrece un alto porcentaje de curación de un 90% a un 95%. Las metástasis se pueden presentar en un 5% a 10% de los pacientes posterior a una enucleación en países desarrollados, y la tasa aumenta notablemente en los países en vías de desarrollo. Pudiera ser posible prevenir las metástasis identificando los pacientes con factores de riesgo predictivos y administrándoles tratamiento adyuvante. La identificación de la frecuencia y significancia de los factores de riesgo histopatológicos que producen metástasis de forma probable es vital para la selección de pacientes con indicación de terapia neoadyuvante ⁽¹⁶⁾.

Se han realizado numerosos estudios sobre este tema, reportando la importancia de: siembras en la cámara anterior, infiltración masiva de la coroides, invasión de la lámina cribosa del nervio óptico, invasión retrolaminar del nervio óptico, invasión del borde de resección del nervio óptico, infiltración escleral y extensión extraescleral, los cuales varían enormemente en los países en desarrollo. Actualmente, se ha acordado de forma general que la infiltración masiva de la coroides, la invasión retrolaminar del nervio óptico, invasión del borde de resección del nervio óptico, infiltración escleral y extensión extraescleral son factores de riesgo predictivos de metástasis. Sin embargo las siembras en la cámara anterior, la infiltración del iris, infiltración del cuerpo ciliar y la invasión laminar del nervio óptico permanecen como factores pronósticos debatibles ⁽¹⁶⁾.

En el caso de los retinoblastomas intraoculares, se usa como quimioprevención: 6 ciclos de terapia combinada para prevenir metástasis, las cuales se han visto reducidas en el grupo que recibe tratamiento en comparación con aquellos que no lo reciben (4% vs 24%).

En cuanto a los retinoblastomas extraoculares se pueden presentar dos casos:

- a) Enfermedad extraocular limitada a la órbita (invasión más allá del corte de sección o a través de la esclera hacia la órbita) con o sin compromiso de ganglios linfáticos concomitantes. Estos pacientes tienen una progresión de 5 años libre de enfermedad usando exenteración más quimioterapia intensiva más radioterapia.
- b) Aquellos con diseminación sistémica y/o del SNC (hueso, médula ósea, LCR positivo, o lesión tumoral en encéfalo) son tratados con quimioterapia convencional. Sin embargo, el uso de combinaciones de carboplatino, etopósido y ciclofosfamida es efectivo en pacientes con retinoblastomas quimiosensitivos, aún con enfermedad metastásica excepto en SNC. Las metástasis en SNC son de mal pronóstico. Actualmente se usa radioterapia la cual no es curativa y el rol de la terapia intratecal con metrotexate, citosina, arabinosida, e hidrocortisona es debatible ⁽³⁶⁾.

Objetivo General

Comparar las diferentes clasificaciones aplicadas a los casos de retinoblastoma, recibidos en la Sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela, mediante el criterio de reproducibilidad y la presencia de factores pronósticos reconocidos en la literatura.

Objetivos Específicos

1. Distribuir los casos de retinoblastoma según edad y sexo.
2. Identificar la lateralidad del ojo afectado por el retinoblastoma.
3. Determinar el estadio de la enfermedad según las distintas clasificaciones aplicadas a cada caso.
4. Medir la variabilidad interobservador de los estadios de las enfermedades según las distintas clasificaciones aplicadas a cada caso.
5. Caracterizar en base a criterios de reproducibilidad e inclusión de factores pronósticos la clasificación a ser usada en la Sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” en un futuro.

Aspectos Éticos:

En el manejo de las biopsias se tuvieron presentes tres leyes fundamentales:

LOPD o Ley Orgánica de Protección de datos (LO 15/1999) y los reglamentos que la desarrollan (RD 994/1999 sobre medidas de seguridad y su última modificación en el año 2007, el RD-1720/2007).

LAP o Ley Orgánica de Autonomía del paciente (LO 41/2002).

LIB o Ley de Investigación Biomédica (LO 14/2007) que viene a definir y a determinar cómo manejar las biomuestras.

Se tuvieron en cuenta todos los principios fundamentales considerados en dichas leyes tales como:

- Calidad de los datos: Adecuados, pertinentes, no excesivos
- Información en la recolección de datos: Expresa, precisa e inequívoca
- Datos protegidos: Ideología, religión, creencias
- Seguridad de los datos: Adopción de medidas técnicas y organizativas
- Deber de secreto

Todas las piezas estudiadas proceden de la actividad asistencial de hospitales de nuestro país. Al ser un estudio retrospectivo, no se comprometió de ninguna manera el correcto diagnóstico de las muestras. Los datos clínicos fueron tomados de las solicitudes de biopsia, manteniendo en completo anonimato la identidad de los pacientes. La metodología de la investigación fue cumplida tal y como fue descrita en el trabajo. Todas estas medidas hacen innecesaria la obtención de consentimientos informados.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Descriptivo, retrospectivo y comparativo.

Población y muestra

La población estuvo conformada por todos los casos de retinoblastomas, recibidos en la Sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela entre el año 2000 y 2007 (132 casos).

Se realizó la selección de casos que cumplían los criterios de inclusión hasta completar la muestra de 119 casos. En todos los casos se contó con las boletas de solicitud de biopsia con la información clínica pertinente y láminas histológicas, a fin de establecer las características clínicas, epidemiológicas y morfológicas necesarias para la realización del estudio. Se determinaron las variables involucradas en el mismo y se procedió a su sistematización (ver anexo 1).

Criterio de inclusión

- Todos los casos de retinoblastoma recibidos, analizados y diagnosticados en la Sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela, con informe de solicitud de biopsia y láminas histológicas.

Criterio de exclusión

- Todos los casos de retinoblastoma recibidos, analizados y diagnosticados en la Sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela, sin informe de solicitud de biopsia o láminas histológicas.

Procedimientos y Tratamiento Estadístico

Mediante la revisión del archivo de la Sección, se identificaron todos aquellos casos correspondientes a biopsias recibidas en la Sección de Oftalmopatología y que fueron concluidas con el diagnóstico de retinoblastoma. Se analizaron todas las boletas de solicitud de biopsia a fin de obtener la información clínica y epidemiológica necesaria, así como para reforzar los hallazgos morfológicos pertinentes al estudio. Para el estudio histopatológico, se revisaron las láminas histológicas coloreadas con Hematoxilina-Eosina (HE), coloraciones especiales: ácido periódico de Schiff (PAS) y Tricrómico de Gomori, archivadas en la Sección de Oftalmopatología, para confirmar el diagnóstico, determinar las características morfológicas de los casos y aplicar las distintas clasificaciones que fueron objeto del estudio por tres patólogos diferentes, dos patólogos generales y un patólogo ocular para establecer la reproducibilidad de dichas clasificaciones entre distintos observadores.

La recolección de datos se llevó a cabo a través de la utilización de un formulario que contuvo todos los datos concernientes a las variables que fueron objeto de estudio, tales como identificación de la biopsia, edad, sexo y estadiaje correspondiente a las distintas clasificaciones propuestas (ver Anexo 2).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de la variabilidad interobservador de las clasificaciones de Grabowski, Howarth e Internacional; se utilizó el coeficiente Kappa de Fleiss aplicando las siguientes fórmulas a las matrices de contingencia realizadas con los datos obtenidos, utilizando el programa Excel® 2007. Dichos valores fueron catalogados según la tabla de Landis y Koch en: Poco acuerdo, acuerdo leve, acuerdo aceptable, acuerdo moderado, acuerdo substancial y acuerdo casi perfecto ⁽³⁸⁾.

Valor de Kappa	Grado de acuerdo
<0,00	Poco
0,00-0,20	Leve
0,21-0,40	Aceptable
0,41-0,60	Moderado
0,61-0,80	Substancial
0,81- 1,00	Perfecto

$$k = \frac{\bar{P} - \bar{P}_e}{1 - \bar{P}_e} \quad \bar{P} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N P_i$$

$$P_i = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{j=1}^k n_{ij}(n_{ij} - 1) \quad \bar{P}_e = \sum_{j=1}^k P_j^2$$

Se calculó la frecuencia y porcentaje de las variables nominales y ordinales. Los datos fueron resumidos en gráficos de frecuencias relativas y porcentuales (gráficos de barras y de sectores).

Recursos humanos:

- Oftalmopatólogo.
- Patólogo residente del Curso de Ampliación en Oftalmopatología.
- Médicos residentes del Curso de Especialización en Anatomía Patológica.
- Biólogo con entrenamiento en técnicas histológicas en el área de patología ocular.
- Secretaria.

Equipos y materiales:

- Microscopio trilocular con cámara digital incorporada.
- Preparados histológicos teñidos con H-E, PAS y tricrómico de Gomori.
- Boletas de solicitud de biopsia y lamineros.
- Computadora, impresora y papelería (papel bond tipo carta, hojas para impresión de calidad fotográfica, lápices, bolígrafos, marcadores de acetato, clips, engrapadora, grapas, carpetas manila, tinta negra y de color para la impresora).

RESULTADOS

En cuanto a las variables clínicas, 63 casos (52,94%) correspondieron al sexo masculino, mientras que 52 (43,69%) fueron del sexo femenino. Sólo en 4 casos (3,37%) no se encontraba referido el sexo del paciente en la información clínica (Gráfico 1).

Más del 50% del total de los casos son menores de 24 meses de edad, el grupo con mayor número de casos corresponde al grupo entre 19 y 24 meses (24 pacientes), seguido por el grupo entre 7 y 12 meses de edad (22 casos). La frecuencia de casos diagnosticados disminuye a medida que avanza la edad (Gráfico 2).

En cuanto a la lateralidad del tumor, 50 casos (44,25%) correspondieron al ojo derecho, mientras que 48 casos (42,48%) correspondieron al ojo izquierdo, en el restante 13,25% (15 casos) no se encontraba referida la lateralidad, ni se pudo definir mediante evaluación **macroscópica** (Gráfico 3). Los seis casos restantes correspondieron a pacientes con enucleación bilateral. (5%).

El mayor porcentaje de los casos representaban tumores poco diferenciados (76 casos, 63,86%), seguidos por moderadamente diferenciados (25 casos, 21%). Los casos poco diferenciados correspondieron a 11 pacientes (9,24%) y 7 biopsias (5,90%) eran no evaluables por extensa necrosis. (Gráfico 4) (Figura 1).

La frecuencia de casos poco diferenciados aumenta con la edad mientras que la frecuencia de casos bien diferenciados disminuye. Aquellos casos correspondientes a un grado de diferenciación moderado muestran una distribución más variable sin embargo, se observa que la mayoría de estos tiende a agruparse en los primeros meses de vida, antes de los 30 meses de edad (Gráfico 5).

Se aplicó el coeficiente Kappa de Fleiss para evaluar la variabilidad interobservador entre los tres patólogos que evaluaron los casos, con cada una de las clasificaciones antes mencionadas.

Aplicando la matriz de cálculo en los casos evaluados con la clasificación de Howarth, se obtuvo un valor $k = 0,4934$. En cuanto a la clasificación de Grabowski el valor del Kappa para variabilidad interobservador fue de $k = 0,6025$. En los casos evaluados con la clasificación Internacional, el valor de Kappa fue de $k = 0,5306$.

DISCUSIÓN

Al analizar la distribución por sexo de los casos, observamos el predominio del sexo masculino. Sin embargo debemos recordar que Barreto y col en 1995 concluyeron que no hay relación entre el desarrollo de la enfermedad y el sexo, por su parte Krishna et al en 2009 concluyen que el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad sigue siendo la herencia ^(19,27).

En el presente estudio, 26,04% de los casos ocurrió antes del primer año de vida, según Young, Smith et al por cifras obtenidas en el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos en 2010, estos casos pudieran corresponder a la variedad hereditaria. Gutiérrez y colaboradores en 1996 coinciden en que la edad tiene una correlación débil positiva con el diagnóstico de retinoblastoma. Se observó además que en nuestra casuística, 74,76% fueron diagnosticados antes de los 3 años de edad, 5,24 puntos porcentuales por debajo del 80%, referido por Chintagumpala et al en 2007 ^(1,3,7,10).

La frecuencia de los tumores estudiados aumenta a medida que disminuye el grado de diferenciación de los mismos; cerca de 2/3 de los casos, es decir, 63,86% corresponden a tumores poco diferenciados. Los resultados coinciden con los resultados encontrados por Orellana y col en 2009 ⁽²⁸⁾.

Al comparar los valores de Kappa de Fleiss para cada clasificación, encontramos que los tres resultados (Howarth **k = 0,4934**; Grabowski **k = 0,6025** e Internacional **k = 0,5306**) entran en el rango de acuerdo moderado según la tabla de Landis y Koch, a pesar de que el valor según la clasificación de Grabowski se ubica en el límite superior del rango y la clasificación de Howarth se ubica más hacia el límite inferior ⁽³⁸⁾. Estas pequeñas diferencias se podrían explicar al analizar las variables de cada clasificación.

La clasificación de Howarth modificada, en su primer apartado (I) describe la presencia de tumor unifocal o multifocal limitado a la retina, separando en a, b y c aquellos tumores que ocupan un cuadrante o menos, dos cuadrantes o menos y más del 50% de la superficie retiniana respectivamente ⁽²⁴⁾. La clasificación de Grabowski contempla sólo un apartado de enfermedad limitada a la retina (Ia) (Figura 2) y la clasificación Internacional no toma en cuenta estas características tumorales ^(34,35). En adición, las siembras vítreas o en la cámara anterior (Figura 3) variable contemplada también en la clasificación de Howarth en el

apartado II a, no se toman en cuenta en las otras clasificaciones estudiadas. Con lo anterior podemos inferir que la clasificación de Howarth presenta un valor Kappa menor debido a que contempla variables que no se observan en las demás clasificaciones, lo que aumenta las probabilidades de desacuerdo al ser estudiada por varios observadores. Sin embargo, la descripción de la presencia de tumor unifocal o multifocal no fue tomada por Howarth de forma arbitraria, y trata de hacer una equivalencia con la clasificación de Reese-Ellsworth en la que se estandariza el pronóstico del tratamiento según la presencia de uno o varios tumores y según su tamaño ⁽³³⁾. Actualmente la multifocalidad del tumor no entra en la lista de factores de alto riesgo para metástasis, y las siembras en la cámara anterior se consideran como factores de riesgo predictivos de metástasis debatibles ⁽¹⁶⁾.

Al estudiar la invasión del nervio óptico, observamos en la clasificación de Howarth modificada, que se toma en cuenta en los apartados IIb, IId, IIIa y IIIId; subclasificándose en prelaminar, laminar y retrolaminar con y sin corte de sección negativos. Al referirse a la invasión prelaminar y laminar se separan en IIb y IId al referirse a la presencia o no de invasión coroidea simultánea ⁽²⁴⁾. La clasificación de Grabowski se refiere a la invasión del nervio óptico en el estadio Ib (extensión prelaminar), IIb1 (extensión retrolaminar sin invadir línea de sección) y IIb2 (extensión retrolaminar con invasión de la línea de sección) ⁽³⁵⁾. La clasificación Internacional separa los estadios de invasión en N0, N1, N2, N3 y NX de forma ascendente desde: sin invasión hasta invasión retrolaminar con margen de sección positivo (Figuras 4-6).

Cabe destacar que es la única clasificación que hace posible acotar la imposibilidad de determinar la invasión del nervio óptico bajo el apartado de NX, lo cual sucedió con uno de los casos el cual fue no evaluable con las demás clasificaciones y fue descrito como NX en la clasificación Internacional ⁽³⁴⁾. Al comparar estas variables con la clasificación de Khelifaoui et al, quien propuso una división para invasión uveal y del nervio óptico mediante el estudio histopatológico de 175 pacientes comparándolos con su evolución clínica, en dicha clasificación, la invasión del nervio óptico se separa de forma ascendente del I al IV, siendo el I sin compromiso y el IV margen quirúrgico comprometido o células tumorales subaracnoideas. Según estos autores, la invasión del nervio óptico más allá de la lámina cribosa estaría asociada a una mayor frecuencia de metástasis post enucleación. Podemos

observar que en la misma no se separa la invasión pre laminar de la invasión laminar, al igual que las clasificaciones de Grabowski e Internacional, y a diferencia de la Howarth ^(11,34,35).

Al estudiar la invasión de la coroides, todos los autores concuerdan en que es un factor pronóstico de alto riesgo para el desarrollo de metástasis a distancia. En la clasificación de Howarth se describe la invasión a la coroides en el punto IIc refiriéndose sólo a la extensión a la coroides y en el ítem IId en combinación con la invasión al nervio óptico prelaminar y laminar. En la clasificación de Grabowski se indica dicha extensión en el apartado Ic separado de la invasión del nervio óptico en sus diferentes presentaciones y en la clasificación Internacional se describe como C0, C1 y C2, siendo C0 invasión coroidea no observada, C1 mínima y C2 masiva. Es llamativo que la clasificación Internacional es la única de las tres que separa la invasión en mínima (Figura 7) y masiva (Figura 8), y la clasificación de Howarth la separa según si se acompaña o no de invasión del nervio óptico, por lo que la clasificación de Grabowski sería la más sencilla en este aspecto y la que daría lugar a menor variabilidad interobservador, como se demostró en los resultados obtenidos ^(24, 34,35).

En nuestro estudio, se encontró un caso particular en el que la invasión se limitaba al iris sin compromiso de la coroides (Figura 9). En las clasificaciones descritas, no se encuentra un ítem que describa la invasión al iris, ni del cuerpo ciliar, limitándose a nombrar específicamente la coroides. Sin embargo existen trabajos que catalogan la invasión del iris como factor de riesgo, como el de Gupta et al, en el cual estudiaron 142 globos oculares enucleados encontrando invasión del iris en el 7% y del cuerpo ciliar en un 9%. En dicho trabajo se estableció la relación estadística de los factores de riesgo (también se consideró la invasión del nervio óptico, coroides, esclera y estructuras extraesclerales) con la progresión de la enfermedad ⁽³⁹⁾.

En el trabajo de Honavar et al, en el que se estudiaron 1020 pacientes, también se relacionaron los factores de riesgo observados en los cortes histológicos de los globos oculares con la progresión de la enfermedad, y, aunque se nombra la infiltración del iris entre dichos factores, se agrupa con las siembras en la cámara anterior, infiltración del cuerpo ciliar y/o la invasión de la lámina cribosa; encontrándose estos hallazgos en 24 pacientes, de los cuales 12 no recibieron terapia adyuvante, desarrollando un paciente metástasis ⁽⁴⁰⁾.

La invasión a la esclera es una variable considerada en las tres clasificaciones aunque de forma distinta. En la clasificación de Howarth se nombra en el punto IIIb como extensión a

través de la esclera al contenido orbitario, sin hacer referencia a los casos en los que la invasión no compromete todo el espesor de la esclera hacia la órbita. En la clasificación de Grabowski se hace la diferenciación entre la invasión de células aisladas en la epiesclera (IIa1) y la invasión orbitaria (IIa2), dejando una zona gris en la cual no se nombra la invasión de la esclera sin llegar a la invasión orbitaria. Se considera de forma más práctica esta característica histopatológica en la clasificación Internacional, en donde se cataloga como S0, S1 y S2, siendo S0 ausente, S1 invasión microscópica de la esclera (Figura 10) y S2 extensión a través de la esclera en la órbita (Figura 11) ^(24,34,35).

En todas las clasificaciones se describen variables clínicas, tales como: extensión extracraneal y/o LCR, metástasis a tejidos blandos y huesos, y médula ósea positiva. Tales condiciones son de peor pronóstico para el paciente. En uno de nuestros casos se recibió de forma simultánea la biopsia de médula ósea (Figura 12), la cual se encontraba comprometida por la neoplasia, pudiendo reportarla según los últimos apartados de la clasificación de Howarth y Grabowski. En la clasificación Internacional se contemplan estas características en la tabla I, lo que permite su descripción ^(24, 34,35).

Considerando que la variabilidad interobservador entre las tres clasificaciones es moderada, convendría elegir la más adecuada para la Sección de Patología Ocular del IAP según la presencia de los factores de mayor riesgo para desarrollar metástasis a distancia y a la sencillez de la misma. Creemos que ésta sería la clasificación Internacional, debido a que evalúa todos los factores antes mencionados, de forma práctica, comprensible y fácil de reproducir; además de que contempla la posibilidad de que algunas estructuras pudieran no ser evaluables, posibilidad que siempre está presente al realizar cualquier estudio histopatológico.

Como conclusiones tenemos que el predominio de pacientes corresponden al sexo masculino. Más del 50% son menores de 24 meses de edad. El 44,25% de los casos correspondieron al ojo derecho, representando la mayoría. La variabilidad interobservador fue moderada para las tres clasificaciones. La clasificación considerada más adecuada para la Sección de Patología Ocular del Instituto de Anatomía Patológica “Dr. José A. O’Daly” es la Clasificación Internacional.

En cuanto a las recomendaciones consideramos que sería de gran utilidad unificar tanto el iris, como el cuerpo ciliar y la coroides en un apartado denominado úvea, ya que la presencia tumoral en las tres estructuras, al constituir la capa vascular, representa un factor de

riesgo para el desarrollo de metástasis a distancia. Si se toma la clasificación Internacional como referencia, se podría cambiar el apartado C (Coroides) por U (Úvea). Quedarían por realizar estudios posteriores para evaluar la utilidad de dicha modificación.

A pesar de que en nuestra Institución siempre se intenta integrar alguna de las clasificaciones con el diagnóstico de retinoblastoma en las biopsias de globos oculares, es importante que vayan acompañadas por una minuciosa descripción microscópica, ya que si los clínicos manejan parámetros de evaluación distintos a la clasificación usada, siempre pueden contar con las descripciones realizadas por los patólogos.

Las descripciones microscópicas y los diagnósticos acertados se logran gracias al estudio de las biopsias en cortes histológicos seriados, que representan a su vez distintos niveles de la pieza, acompañados por coloraciones especiales de PAS y Tricrómico de Gomori; herramientas de gran utilidad en el estudio morfológico de estas lesiones. Es necesario siempre contar con un buen procesamiento y los recursos necesarios para lograr el máximo aprovechamiento del material en estudio, siendo la sección de Patología Ocular del Instituto de Anatomía Patológica “Dr. José A. O’Daly” pionera en su estudio a nivel nacional.

AGRADECIMIENTOS

- Al Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly” por brindarnos una excelente formación tanto como profesional como humana.
- A la Sección de Oftalmopatología “Dr. Rafael Cordero Moreno y Dra. Malaquita de Cordero – Moreno” por abrirnos sus puertas para realizar este trabajo, especialmente a la Dra. María Eugenia Orellana, Jefa de Sección.
- A la Dra. Carolina Areán, por su aporte invaluable como conocedora del tema estudiado.
- A la Licenciada Mafalda Da Rocha y el Criminólogo David Benavides por su apoyo en la realización de la metodología estadística.

REFERENCIAS

1. Aerts I, Lumbroso L, Gautier M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 25: 1-31.
2. Schiavetti A, Hadjistilianou T, Clerico A, Bonci E, Ragni G, Castello MA. Conservative Therapy in Intraocular Retinoblastoma: Response/Recurrence Rate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(1): 3-6.
3. Deegan W. Emerging strategies for the treatment of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14: 291-295.
4. Young J, Smith M, Roffers S, Liff J, Bunin G. Retinoblastoma. [en línea]. Estados Unidos: National Cancer Institute; 2010 [accesado 29 Sep 2011].
5. Chong E, Coffee R, Chintagumpala M, Hurwitz R, Hurwitz M, Chevez P. Extensively Necrotic Retinoblastoma Is Associated With High-Risk Prognostic Factors. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1669-1672.
6. Scheffler A, Abramson D. Retinoblastoma: What is new in 2007-2008. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 526-534.
7. Chintagumpala M, Chevez P, Paysse E, Plon S, Hurwitz R. Retinoblastoma: Review of Current Management. *The Oncologist*. 2007; 12(10): 1237-1246.
8. Macpherson D, Dyer M. Retinoblastoma: from the Two-Hit Hypothesis to Targeted Chemotherapy. *Cancer Res* 2007; 67(16): 7547-7550.
9. DiCiommo D, Gallie B, Bremner R. Retinoblastoma: the disease, gene and protein provide critical leads to understand cancer. *Semin Cancer Biol* 2000; 10: 255-269.
10. Chantada GL, Casco F, Fandiño AC, Galli S, Manzitti J, Scopinaro M. et al. Outcome of Patients with Retinoblastoma and Postlaminar Optic Nerve Invasion. *Ophthalmology* 2007; 114(11): 2083-2089.
11. Pessoa de Souza J, Martins M, Torres V, Toledo A, Serva M, Pires L, et al. Achados Histopatológicos em retinoblastoma. *Arq Bras Oftalmol* 2005; 68(3): 327-31.
12. Rodriguez C, Wilson M, Chantada G, Fu I, Qaddoumi I, Antoneli C. et al. Retinoblastoma: One World, One Vision. *Pediatrics* 2008; 122: 763-770.
13. Chantada G, Gutter M, Fandiño A, Raslawski E, Davila M, Vaiani E. et al. Treatment Results in Patients With Retinoblastoma and Invasion to the Cut End of the Optic Nerve. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 218-222.

14. Shields C, Honavar S, Shields J, Demirci H, Meadows A, Naduvilath J. Factors Predictive of Recurrence of Retinal Tumors, Vitreous Seeds, and Subretinal Seeds Following Chemoreduction for Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 460-464.
15. Chantada G. La Clasificación Internacional para el Retinoblastoma. *SLAOP Jornal* 2005 5:2.
16. Chantada G, Dunkel I, de Dávila M, Abramson M. Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy?. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:1069–1073.
17. Benguigui A. Retinoblastoma. Correlación Anatomoclínica. Demostración Inmunohistoquímica de Diferenciación Neuronal y Glial. [Tesis de Especialización]. Venezuela: Hospital Rísquez, Servicio de Oftalmología; 1990.
18. Pifano I, Sesma G, Totah A, Márquez I, Sucre M, Cordero R, Retinoblastoma. Estudio anatomoclínico del total de casos recibidos en 33 años de la Sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico de la Universidad Central de Venezuela. *Rev Oftalmol Venez* 1993; 49(3): 22-28.
19. Barreto J, Totah A. Presencia de P-Glicoproteína en Retinoblastomas del Hospital Rísquez. [Tesis de Especialización]. Venezuela: Hospital Rísquez, Servicio de Oftalmología; 1995.
20. Bermúdez I. Retinoblastoma, Histopatología y Mortalidad. [Tesis de Especialización]. Venezuela: Universidad Central de Venezuela, Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”, Servicio de Oftalmología; 1996.
21. Gutiérrez V, Verdugo A. Retinoblastoma y Apoptosis. Estudio Inmunohistoquímico. [Tesis de Especialización]. Venezuela: Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina; 1996.
22. Pifano I, Duque M, Ocando A. Hallazgos Histopatológicos y Ultraestructurales de Apoptosis en Retinoblastoma. *Rev Oftalmol Venez* 1997; 53(1): 5-12.
23. Pifano I, Baldó M, Ciuffi J, Cordero R. Empleo de la Clasificación de Howarth Modificada para Estudiar los Retinoblastomas en la Sección de Oftalmología del Hospital F.A. Rísquez. Junio 1994 a Junio 1995. *Rev Oftalmol Venez* 1997; 53(2): 14-20.
24. Ciuffi J, Pifano I. Retinoblastoma. Estudio Clínico Patológico. [Tesis de Especialización]. Venezuela: Hospital Rísquez, Servicio de Oftalmología; 1998.

25. Barrios G, Giral C. Retinoblastoma y Angiogénesis. Estudio Inmunohistoquímico. [Tesis de Especialización]. Venezuela: Universidad Central de Venezuela, Hospital General de Este “Dr. Domingo Luciani”, Servicio de Oftalmología; 1999.
26. Areán C, Orellana ME, Abourbih D, Abreu C, Pifano I, Burnier MN Jr. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2010; 128; (2): 223-229.
27. Krishna S, Yu G, Finger P. The Effect of Race on the Incidence of Retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009; 46: 288-293.
28. Orellana ME, Fernandes B, Areán C, Pifano I, Al-Kandari A, Burnier M. Clinical Pathologic Study of a Cohort of Patients With Retinoblastoma from a Developing Country. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009; 46: 294-299.
29. American Academy of Ophthalmology. Anatomía Patológica Oftalmológica y Tumores Intraoculares. Curso de Ciencias Básicas y Clínicas. Madrid: Elsevier. 2007-2008: 173-174.
30. Herrera I, Cuevas M, Flores M, Dies P, Valadez MT, Romero BL. Utilidad de la Tomografía Para Detectar Invasión del Nervio Óptico en pacientes con Retinoblastoma. *An Radiol Mex* 2010; 4: 168-173.
31. Fontanela JR, Massana A, Pelegrín L, Aranda A, Burés A, Ferrán M et al. Retinoblastoma. *JANO* 2005; 68: 33-44.
32. Novetsky D, Abramson D, Kim J, Dunkel I. Published International Classification of Retinoblastoma (ICRB) Definitions Contain Inconsistencies an Analysis of Impact. *Ophthalmic Genet* 2009; 30(1): 40-44.
33. Howarth C, Meyer D, Hustu O, Johnson WW, Shanks E, Pratt C. Stage-Related Combined Modality Treatment of Retinoblastoma, Results of a Prospective Study. *Cancer* 1980; 45: 851-858.
34. Chantada G, Doz F, Antoneli C, Grundy R, Clare F, Dunkel I, et al. A Proposal for an International Retinoblastoma Staging System. *Pediatric Blood Cancer* 2005; 47: 801-805.
35. Grabowski E, Abramson D. Intraocular and extraocular retinoblastoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 1987;1:721-735.
36. Bahkshi S, Bahkshi R. Genetics and Management of Retinoblastoma. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2007; 12:109-115.
37. De Paz M. El Retinoblastoma en el Lactante [Tesis de Doctorado]. España: Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid; 1998.

38. Cunningham M. More than just the kappa coefficient: A program to fully characterize inter-rater reliability between two raters. Pittsburg PA: University of Pittsburg. SAS Global Forum 2009.
39. Gupta R, Vemuganti G, Reddy V, Honavar S. Histopathologic Risk Factors in Retinoblastoma in India. Archives of Pathology & Laboratory Medicine: August 2009, Vol. 133, No. 8, pp. 1210-1214.
40. Honavar S, Singh A, Shields C, Meadows A, Demirci H, Cater J et al. Postenucleation Adjuvant Therapy in High-Risk Retinoblastoma. Arch Ophthalmol. 2002;120(7):923-931.

ANEXOS

ANEXO 1

Sistematización de las variables:

VARIABLES	TIPO	ESCALA
Edad	Cuantitativa- Discreta	Meses: 0-3; 4-6; 7-9; 10-12; 13-15; 16-18; 19-21; 22-24;>24.
Género	Cualitativa- Nominal	Femenino, Masculino, Desconocido
Lateralidad	Cualitativa- Nominal	Derecho, Izquierdo, Ambos ojos; Desconocido
Tiempo de evolución	Cuantitativa- Discreta	Meses: 0-6; 7-12; 13-24; >24.
Estadio tumoral según la clasificación de Grabowski- Abramson- Ellsworth	Cualitativa- Ordinal	Ia1; Ib; Ic; IIa1; IIa1; IIa2; IIb1; IIb2; IIIa; IIIb; IIIc; IVa; IVb; IVc.
Estadio tumoral según la clasificación de Howarth	Cualitativa- Ordinal	I, II, III y IV
Estadio tumoral según la clasificación Internacional	Cualitativa- Ordinal	N0, N1, N2, N3, NX, C0, C1, C2, S0, S1, S2

ANEXO 3

TABLAS DE CONTINGENCIA:

BIOP SIA	Howarth	Howarth	Howarth
421-00	II c	II c	II b 1
2178-00	III b	III c	III c
3260-00	II a	II a	II b 1
6022-00	IV c	III d	IV c
6374-00	II c	II a	II d 2
7085-00	II d 1	II d 1	II c
7604-00	I a	I c	II a
8334-00	II d 1	II d 1	II d 2
8228-00	I c	II c	II c
8318-00	III a	III a	III a
8648-00	I c	II a	II a
10042-00	III a	III a	III a
10242-00	II b 2	III a	II b 2
10882-00	II d 2	III a	II b 2
12668-00	III c	III d	III c
382-01	III d	III d	III c
1868-01	III a	III a	II b 2
3242-01	III d	III d	III d
4084-01	II b 1	II d 2	II b 1
4314-01	III a	III a	III a
4688-01	II d 1	II d 1	II b 1
6422-01	II d 1	I b	III d
7841-01	III d	III d	III d
8432-01	III d	III d	III d
8488-01	III a	III a	III b
8738-01	II c	I c	I c
10072-01	II b 1	II c	II c
11324-01	III a	III a	II b 1
12841-01	II d 1	II d 2	II d 1
12817-01	III d	III d	III d
222-02	II c 1	II c	III d
1188-02	II c	II c	II c
2822-02	II b 1	II b 1	II a
3208-02	II b 1	II d 1	III b
4002-02	II b 1	II b 1	II b 1
4284-02	II b 1	II b 1	II b 1
4471-02	II c	II c	II b 1
6218-02	II c	II c	II c
6785-02	II d 2	III a	II d 2
6678-02	I c	II c	II c
7187-02	III d	III d	III d
7282-02	I c	II c	II c
8014-02	II d 2	II c	II d 2
8088-02	II d 1	II d 2	II d 1
8218-02	II d 2	III a	III a
8318-02	III a	III a	III a
10328-02	III a	III a	III a
10461-02	II b 1	II b 1	II b 2
10872-02	III d	III d	III d
11420-02	III a	III b	III b
11421-02	I a	II c	II c
11422-02	II c 2	II c	I b
11422-02	II c	II c	I a
11822-02	III d	III d	III d
1224-00	II c	II c	II c
1422-00	I a	II a	II a
1627-00	II b 1	II a	II a
1888-00	II d 1	II d 2	II d 1
2488-00	II d 1	III a	III a
2888-00	II d 1	II d 2	II d 1
3871-00	II d 2	II b 2	I b
3872-00	III d	III d	III d
4801-00	II b 1	II d 1	I b
8068-00	II c	II d 1	II d 1
8067-00	III a	III a	II d 2
8112-00	III a	III a	II d 2
8881-00	II b 1	II b 1	II b 1
8714-00	II c	II c	II d 1
8748-00	I c	II c	I c
8064-00	II c	II c	II c
8062-00	II d 1	II d 1	II d 1
8886-00	II d 1	II b 1	II c 1
11488-00	II c	II c	I a
11682-00	II c	I c	II c
12188-00	II c	II d 1	II d 1
12878-00	II c	II c	II c
(Izq) 15211-00	III c	III c	III c
(Der) 15211-00	III a	III a	III a
618-04	II d 1	II b 1	II b 1
3307-04	II d 1	II c	II c
3828-04	III d	III d	III d
(Izq) 3877-04	II c	II c	II c
(Der) 3877-04	II d 2	II d 2	II d 2
4682-04	II c	II c	II c
6082-04	II d 1	II c	II c
(Izq) 8860-04	II d 1	II c	II c
(Der) 8860-04	III d	III d	III d
8787-04	II c	II c	II c
10882-04	II d 1	II b 1	II b 1
12242-04	II d 2	II d 2	II d 2
2018-06	III d	III d	III d
6431-06	III a	III a	III a
8112-06	II c	II c	II d 1
7408-06	III d	III c	III c
7410-06	II c	II c	II c
7912-06	III b	I c	III b
8027-06	II d 2	II d 2	II d 2
18800-06	II d 2	II d 1	II d 2
17128-06	I a	I c	I a
14202-06	II d 2	III a	II d 2
15707-06	I a	I c	I a
15801-06	II c	II c	II c
12868-06	II c	II d 1	II a
11612-06	II d 2	II d 1	II d 2
11617-06	II a	III a	II a
7468-08	III d	III d	III d
6812-08	II a	II c	II a
4432-08	II b 1	II d 1	II b 1
4002-08	II b 1	II b 1	II b 1
3222-08	III c	III d	III d
1882-08	II d 2	III a	III a
1668-08	II d 1	II b 1	II b 1
1300-08	II b 1	II c	II c
1078-08	II c	II c	II c
2482-07	II d 1	III a	II d 1
7072-07	II d 1	II d 1	II d 1
7267-07	II d 1	II d 1	II d 1
7887-07	III a	II b 1	III a
8667-07	III b	III d	III b

BIOPSIA	la	lb	lc	II a	II b1	II b2	II c	II d1	II d2	II e	III a	III b	III c	III d	IV a	IV b	IV c	pl
421-00	0	0	0	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
2179-00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0.3333
3350-00	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
5022-00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4	0.3333
5374-00	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0000
7095-00	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
7504-00	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0000
8334-00	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
9239-00	0	0	1	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
9316-00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
9549-00	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
10042-00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
10248-00	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.3333
10982-00	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0.0000
12559-00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	1.0000
383-01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0.3333
1959-01	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0.3333
3243-01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	1.0000
4084-01	0	0	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
4314-01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
4585-01	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
5483-01	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0000
7641-01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	1.0000
8432-01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	1.0000
9489-01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0.3333
9738-01	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
10073-01	0	0	0	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
11384-01	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0.3333
12641-01	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
12917-01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	1.0000
22-02	0	0	0	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
1168-02	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
2823-02	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
3208-02	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0.0000
4002-02	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
4294-02	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
4471-02	0	0	0	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
5216-02	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
5795-02	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0.3333
6579-02	0	0	1	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
7167-02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	1.0000
7263-02	0	0	1	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
8014-02	0	0	0	0	0	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
8069-02	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
8218-02	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0.3333
9319-02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
10329-02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
10451-02	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
10672-02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	1.0000
11420-02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0.3333
11421-02	1	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
11422-02	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0000
11423-02	1	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
11628-02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	1.0000
1224-03	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
1433-03	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
1537-03	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
1989-03	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
2489-03	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0.3333
2688-03	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
3971-03	0	1	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
3972-03	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	1.0000
4901-03	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0000
6059-03	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
6057-03	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0.3333
6113-03	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0.3333
6661-03	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
6714-03	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
8749-03	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
9054-03	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
9053-03	0	0	0	0	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
9085-03	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
11489-03	1	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
11582-03	0	0	1	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
12188-03	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
12979-03	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
(Izq) 13311-03	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	1.0000
(Der) 13311-03	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
519-04	0	0	0	0	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
3307-04	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
3629-04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	1.0000
(Izq) 3977-04	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
(Der) 3977-04	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0.3333
4583-04	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
5082-04	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
(Izq) 6650-04	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
(Der) 6650-04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	1.0000
9767-04	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
10688-04	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
12243-04	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
2019-05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	1.0000
5431-05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
6118-05	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
7409-05	0	0	0	0	0													

BIOPSIA	International	International	International
421-00	N0/C2/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
2179-00	N2/C2/S2	N2/C2/S2	N1/C1/S2
3350-00	N0/C0/S1	N0/C0/S1	N0/C0/S1
5022-00	N3/C2/S1	N3/C2/S1	N3/C2/S2
5374-00	N0/C2/S0	N0/C0/S0	N1/C2/S0
7085-00	N1/C2/S0	N1/C2/S1	N1/C2/S0
7504-00	N0/C0/S0	N0/S0/C0	N0/C0/S0
7832-12	NX/CX/S0	NX/CX/S0	NX/CX/S0
8334-00	N1/C2/S1	N1/C2/S1	N1/C2/S0
9239-00	N0/C0/S0	N0/C1/S0	N1/C2/S0
9316-00	N2/C2/S0	N2/C2/S0	N2/C2/S0
9549-00	NX/C0/S0	NX/C0/S0	NX/C0/S0
10042-00	N2/C2/S0	N2/C2/S0	N2/C0/S0
10248-00	N1/C0/S0	N2/C0/S0	N1/C0/S0
10982-00	N1/C2/S0	N2/C2/S0	N1/C2/S0
12559-00	N3/C0/S0	N3/C2/S0	N3/C0/S0
383-01	N3/C2/S2	N3/C2/S2	N2/C0/S0
1959-01	N2/C2/S0	N2/C2/S0	N1/C2/S0
3243-01	N3/C2/S1	N3/C2/S1	N3/C1/S1
4084-01	N1/C0/S0	N1/C2/S0	N1/C0/S0
4314-01	N2/C2/S0	N2/C2/S0	N2/C2/S0
4585-01	N1/C0/S0	N2/C0/S0	N1/C0/S0
5483-01	N0/C2/S0	N0/C0/S0	N1/C2/S0
7641-01	N3/C2/S2	NX/C2/S2	N3/C2/S2
8432-01	N3/C2/S1	N3/C2/S1	N3/C2/S2
9489-01	N2/C2/S0	N2/C2/S1	N3/C2/S1
9738-01	N0/C2/S0	N0/C0/S0	N0/C0/S0
10075-01	N1/C0/S0	N0/C1/S0	N0/C1/S0
11384-01	N2/C2/S0	N2/C2/S0	N1/C0/S0
12641-01	N1/C2/S0	N1/C2/S1	N1/C2/S0
12917-01	N3/C2/S2	N2/C2/S2	N3/C2/S2
22-02	N1/C0/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
1168-02	N0/C2/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
2823-02	N1/C0/S0	N1/C0/S0	N0/C0/S0
3208-02	N1/C0/S0	N1/C2/S0	N1/C2/S0
4095-02	N1/C0/S0	N1/C0/S0	N1/C0/S0
4294-02	N1/C0/S0	N1/C0/S0	N1/C0/S0
4471-02	N0/C2/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
5216-02	N0/C2/S0	N0/C2/S1	N0/C2/S1
5795-02	N1/C0/S0	N2/C2/S1	N1/C2/S0
6579-02	N0/C2/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
7167-02	N3/C2/S2	N3/C2/S2	N3/C2/S2
7263-02	N0/C2/S0	N0/C2/S1	N0/C2/S0
8014-02	N1/C2/S0	N1/C1/S0	N1/C1/S0
8069-02	N1/C2/S0	N1/C2/S0	N1/C2/S0
8218-02	N1/C2/S0	N2/C2/S0	N2/C2/S0
9319-02	N2/C2/S2	N2/C2/S1	N2/C2/S1
10329-02	N2/C0/S0	N2/C2/S0	N2/C0/S0
10451-02	N1/C0/S0	N1/C1/S0	N1/C0/S0
10672-02	N3/C2/S2	N3/C2/S1	N3/C2/S2
11420-02	N2/C2/S0	N2/C2/S1	N2/C2/S2
11421-02	N0/C0/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
11422-02	N1/C0/S0	N0/C2/S0	N0/C0/S0
11423-02	N0/C2/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
11628-02	N3/C2/S2	N3/C2/S2	N3/C2/S2
1224-03	N0/C2/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
1433-03	N0/C0/S0	N0/C0/S0	N0/C0/S0
1537-03	N1/C0/S0	N0/C0/S0	N0/C0/S0
1989-03	N1/C2/S0	N1/C2/S0	N1/C2/S0
2489-03	N1/C2/S0	N2/C2/S0	N0/C2/S0
2688-03	N1/C2/S0	N1/C2/S1	N1/C2/S0
3971-03	N1/C0/S0	N1/C0/S0	N1/C0/S0
3972-03	N3/C2/S1	N3/C2/S1	N3/C2/S2
401-03	N1/C0/S0	N1/C1/S0	N1/C0/S0
6056-03	N1/C2/S0	N1/C2/S0	N1/C2/S0
6057-03	N2/C2/S0	N2/C2/S0	N2/C1/S0
6113-03	N2/C1/S0	N2/C1/S0	N2/C1/S0
6661-03	N1/C0/S0	N1/C0/S0	N1/C0/S0
6714-03	N1/C2/S0	N1/C2/S1	N1/C2/S0
8749-03	N0/C0/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
9054-03	N0/C2/S0	N1/C2/S0	N0/C2/S0
9053-03	N0/C2/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
9685-03	N1/C0/S0	N1/C0/S0	N1/C0/S0
11499-03	N0/C2/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
11582-03	N0/C0/S0	N0/C0/S0	N0/C0/S0
12188-03	N0/C2/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
12979-03	N0/C2/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
(Izg) 13311-03	N2/C2/S2	N2/C2/S2	N2/C2/S2
(Der) 13311-03	N2/C2/S0	N2/C2/S0	N2/C2/S0
1519-04	N1/C0/S0	N1/C1/S0	N1/C0/S0
3307-04	N1/C2/S1	N0/C2/S0	N0/C2/S0
3629-04	N3/C2/S2	N3/C2/S2	N3/C2/S2
(Izg) 3977-04	N0/C2/S0	N0/C1/S0	N0/C1/S0
(Der) 3977-04	N1/C0/S0	N1/C1/S0	N1/C1/S0
4583-04	N0/C2/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
5092-04	N1/C2/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S1
(IZO) 6650-04	N1/C2/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
(DER) 6650-04	NX/C2/S2	N3/C2/S2	N3/C2/S2
9767-04	NX/C2/S1	NX/C2/S1	NX/C2/S1
10688-04	N1/C0/S0	N1/C0/S0	N1/C0/S0
12243-04	N1/C2/S0	N1/C2/S0	N1/C2/S0
2019-05	N3/C2/S2	N3/C2/S1	N3/C2/S2
5431-05	N2/C1/S0	N2/C1/S0	N2/C1/S0
6115-05	N0/C2/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
7409-05	N3/C2/S2	N3/C2/S2	N3/C2/S2
7410-05	N0/C2/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
7813-05	N1/C2/S1	N0/C2/S1	N0/C2/S1
9027-05	N1/C1/S0	N1/C0/S0	N1/C0/S0
16630-06	N1/C1/S0	N1/C2/S0	N1/C1/S0
17136-06	N0/C0/S0	N0/C0/S0	N0/C0/S0
14202-06	N1/C1/S0	N2/C2/S0	N1/C1/S0
13707-06	N0/C0/S0	N0/C0/S0	N0/C0/S0
13601-06	N0/C2/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
12955-06	N0/C2/S0	N1/C2/S0	N0/C1/S0
11518-06	N1/C2/S1	N1/C0/S1	N1/C2/S1
11517-06	N0/C0/S0	N2/C2/S0	N0/C0/S0
7459-06	N3/C2/S1	N3/C2/S1	N3/C2/S1
5812-06	N0/C1/S0	N0/C2/S0	N0/C1/S0
4432-06	N1/C0/S0	N1/C1/S0	N1/C0/S0
4002-06	N1/C0/S0	N1/C0/S0	N1/C0/S0
3278-06	N3/C2/S0	N3/C2/S0	N3/C2/S0
1692-06	N1/C2/S1	N2/C2/S1	N2/C2/S1
1556-06	N1/C2/S0	N1/C0/S0	N1/C0/S0
1300-06	N1/C0/S0	N0/C1/S0	N0/C1/S0
1079-06	N0/C2/S0	N0/C2/S0	N0/C2/S0
2480-07	N1/C2/S0	N2/C0/S0	N0/C2/S0
7072-07	N1/C2/S0	N1/C2/S0	N1/C2/S0
7357-07	N1/C2/S0	N1/C2/S0	N1/C2/S0
7887-07	N2/C0/S0	N1/C0/S0	N2/C0/S0
8557-07	N3/C2/S0	N3/C0/S0	N3/C1/S0

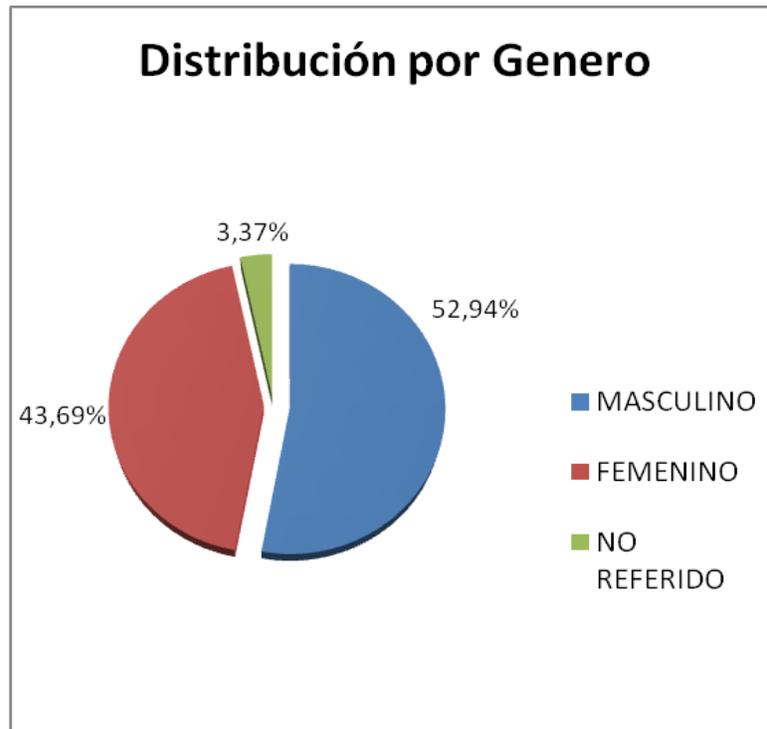
BIOPSIA	Grabowski	Grabowski	Grabowski
421-00	Ic	Ic	Ic
2179-00	II b1	II b 1	II b 1
3350-00	II a1	Ic	Ic
5022-00	IV a	II b 2	II b 2
5374-00	Ic	Ia	Ic
7085-00	II a 1	Ic	Ic
7504-00	Ia	Ia	Ia
8334-00	II a 1	Ic	II b 1
9239-00	Ia	Ic	Ic
9316-00	II b 1	II b 1	II b 1
9549-00	Ia	Ia	Ia
10042-00	II b 1	II b 1	II b 1
10248-00	Ic	II b 1	II b 1
10982-00	Ic	II b 1	II b 1
12559-00	II b 2	II b 2	II b 2
383-01	II b 2	II b 2	II b 2
1959-01	II b 1	II b 1	II b 1
3243-01	II b 2	II b 2	II b 2
4084-01	Ib	Ic	Ic
4314-01	II b 1	II b 1	II b 1
4585-01	Ib	III a	Ib
5483-01	Ic	Ia	Ia
7641-01	II b 2	II b 2	II b 2
8432-01	II b 2	II b 2	II b 2
9489-01	II b 1	II b 1	II b 1
9738-01	Ic	Ia	Ia
10073-01	Ib	Ic	Ic
11384-01	II b 1	II b 1	II b 1
12641-01	Ic	Ic	II b 1
12917-01	II b 2	II b 2	II b 2
22-02	Ib	Ic	Ia
1168-02	Ic	Ic	Ia
2823-02	II b 1	Ib	Ia
3208-02	Ib	Ic	Ic
4002-02	Ib	Ib	Ib
4294-02	Ib	Ib	Ib
4471-02	Ic	Ic	Ic
5216-02	Ic	Ic	Ic
5795-02	Ic	II b 1	II b 1
6579-02	Ic	Ic	Ic
7167-02	II b 2	II b 2	II b 2
7263-02	Ic	Ic	Ic
8014-02	Ic	Ic	Ic
8069-02	Ic	Ic	Ic
8218-02	Ic	II b 1	II b 1
9319-02	II b 1	II b 1	II b 1
10329-02	II b 1	II b 1	II b 1
10451-02	Ib	Ic	Ic
10672-02	II b 2	II b 2	II b 2
11420-02	II b1	II b 1	II b 1
11421-02	Ia	Ic	Ia
11422-02	Ib	Ic	Ic
11423-02	Ic	Ic	Ic
11628-02	II b 2	II b 2	II b 2
1224-03	Ic	Ic	Ic
1433-03	Ia	Ia	Ia
1537-03	Ib	Ia	Ic
1989-03	Ic	Ic	Ic
2489-03	Ic	II b 1	II b 2
2688-03	Ic	Ic	Ic
3971-03	Ib	Ib	II b 1
3972-03	II b 2	II b 2	II b 2
4901-03	Ib	Ic	Ic
6056-03	Ic	Ic	Ic
6057-03	II b 1	II b 1	II b 1
6113-03	II b 1	II b 1	II b 1
6661-03	Ib	Ib	II b 1
6714-03	Ic	Ic	Ic
8749-03	Ia	Ic	Ic
9054-03	Ic	Ic	Ic
9933-03	Ib	Ic	Ic
9685-03	Ib	Ib	Ib
11499-03	Ic	Ic	Ic
11582-03	Ic	Ia	Ic
12188-03	Ic	Ic	Ic
12979-03	Ic	Ic	Ic
(Izq) 13311-03	II b 1	II b 1	II b 1
(Der) 13311-03	II b 1	II b 1	II b 1
519-04	Ib	Ib	Ib
3307-04	II a 1	Ic	Ic
3629-04	II b 2	II b 2	II b 2
(Izq) 3977-04	Ic	Ic	Ic
(Der) 3977-04	Ib	Ic	Ic
4583-04	Ic	Ic	Ic
5092-04	Ic	Ic	Ic
(Izq) 6650-04	II b 1	II b 1	Ic
(Der) 6650-04	II b 1	II b 2	II b 2
9767-04	Ic	Ic	Ic
10688-04	Ib	Ib	Ib
12243-04	II b 1	Ic	Ic
2019-05	II b 2	II b 2	II b 2
5431-05	II b 1	II b 1	II b 1
6118-05	Ic	Ic	Ic
7409-05	II b 2	II b 2	II b 2
7416-05	Ic	Ic	Ic
7813-05	Ic	Ic	Ic
9027-05	Ic	Ib	Ib
16630-06	Ic	Ic	Ic
17136-06	Ia	Ia	Ia
14202-06	Ic	II b 1	Ic
13707-06	Ia	Ia	Ia
13601-06	Ic	Ic	Ic
12955-06	Ic	Ic	Ic
11518-06	Ic	Ib	Ic
11517-06	Ia	II b 1	Ia
7459-06	II b 2	II b 2	II b 2
5812-06	Ic	Ic	Ic
4432-06	Ib	Ic	Ib
4902-06	Ib	Ib	Ib
3276-06	II b 2	II b 2	II b 2
1692-06	II b 1	II b 1	Ic
1556-06	Ic	Ib	Ib
1300-06	Ib	Ic	Ic
1079-06	Ic	Ic	Ic
2480-07	Ib	II b 1	Ic
7072-07	Ib	Ic	Ic
7367-07	Ib	Ic	Ic
7887-07	III a	Ib	II b 1
8557-07	III b	II b 2	II b 2

CLASIFICACIÓN DE GRABOWSKI

BIOPSIA	Ia	Ib	Ic	II a1	II a2	II b1	II b2	III a	III b	III c	IV a	IV b	IV c	
421-00	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2179-00	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	
3350-00	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
5022-00	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	
5374-00	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7085-00	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7504-00	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8334-00	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
9239-00	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9316-00	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	
9549-00	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10042-00	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	
10248-00	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
10982-00	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
12559-00	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
383-01	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
1959-01	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	
3243-01	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
4084-01	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4314-01	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	
4585-01	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
5483-01	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7641-01	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
8432-01	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
9489-01	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	
9738-01	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10073-01	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
11384-01	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	
12641-01	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
12917-01	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
22-02	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1168-02	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2823-02	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
3208-02	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4002-02	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4294-02	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4471-02	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5216-02	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5795-02	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
6579-02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7167-02	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
7263-02	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8014-02	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8069-02	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8218-02	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
9319-02	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	
10329-02	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	
10451-02	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10672-02	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
11420-02	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	
11421-02	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
11422-02	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
11423-02	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
11628-02	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
1224-03	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1433-03	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1537-03	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1989-03	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2489-03	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
2688-03	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3971-03	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
3972-03	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
4901-03	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
6056-03	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
6057-03	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	
6113-03	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	
6661-03	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
6714-03	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8749-03	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9054-03	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9053-03	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9685-03	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
11499-03	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
11582-03	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
12188-03	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
12979-03	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
(tzq) 13311-03	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	
(Der) 13311-03	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	
519-04	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3307-04	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3629-04	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	
(tzq) 3977-04	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
(Der) 3977-04	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4583-04	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8092-04	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
(tzq) 6650-04	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
(der) 6650-04	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	
9767-04	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10688-04	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
12343-04	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
2019-05	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
5431-05	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	
6118-05	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7409-05	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
7410-05	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7813-05	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9027-05	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
16630-06	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
17136-06	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
14302-06	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
13707-06	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
13601-06	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
12955-06	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
11518-06	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
11517-06	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
7459-06	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
5812-06	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4432-06	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4002-06	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3278-06	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
1692-06	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
1556-06	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1300-06	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1079-06	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2480-07	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
7072-07	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7357-07	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7887-07	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
8557-07	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	
TOTAL	31	47	150	5	1	69	52	2	1	1	1	0	0	357
pi	0.087	0.132	0.420	0.008	0.003	0.193	0.146	0.006	0.003	0.000	0.003	0.000		

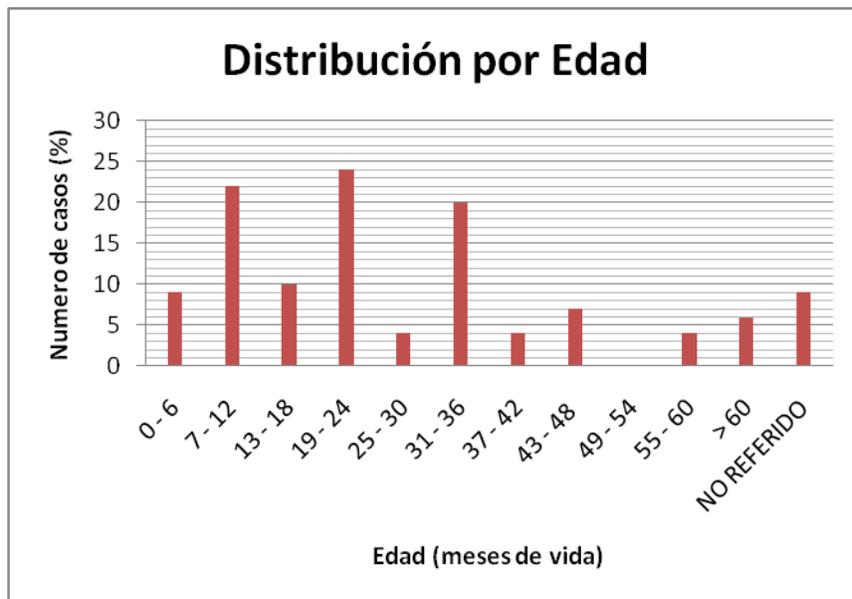
BIOPSIA	Ia	Ib	Ic	II a1	II a2	II b1	II b2	III a	III b	III c	IV a	IV b	IV c	pi
421-00	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
2179-00	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
3350-00	0	0	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
5022-00	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0.3333
5374-00	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
7085-00	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
7504-00	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
8334-00	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0000
9239-00	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
9316-00	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
9549-00	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
10042-00	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
10248-00	0	0	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
10982-00	0	0	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
12559-00	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
283-01	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
1959-01	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
3243-01	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
4084-01	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
4314-01	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
4585-01	0	4	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0.3333
5483-01	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
7641-01	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
8432-01	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
9489-01	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
9738-01	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
10073-01	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
11384-01	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
12641-01	0	0	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
12917-01	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
22-02	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0000
1168-02	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
2823-02	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.0000
3268-02	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
4002-02	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
4294-02	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
4471-02	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
5216-02	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
5795-02	0	0	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
6579-02	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
7167-02	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
7263-02	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
8014-02	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
8069-02	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
8218-02	0	0	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
9319-02	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
10329-02	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
10451-02	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
10672-02	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
11420-02	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
11421-02	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
11422-02	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
11423-02	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
11628-02	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
1224-03	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
1433-03	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
1537-03	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0000
1989-03	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
2489-03	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.0000
2688-03	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
3971-03	0	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
3972-03	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
4901-03	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
6056-03	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
6057-03	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
6113-03	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
6661-03	0	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
6714-03	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
8749-03	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
9054-03	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
9053-03	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
9685-03	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
11499-03	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
11582-03	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
12188-03	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
12979-03	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
(Izq) 13311-03	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
(Der) 13311-03	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
519-04	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
3397-04	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
3629-04	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
(Izq) 3977-04	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
(Der) 3977-04	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
4583-04	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
5992-04	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
(Izq) 6650-04	0	0	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
(der) 6650-04	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0.3333
9767-04	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
10688-04	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
12243-04	0	0	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
2019-05	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
5431-05	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
6118-05	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
7409-05	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
7410-05	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
7813-05	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
9027-05	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
16630-06	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
17136-06	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
14202-06	0	0	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
13707-06	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
13601-06	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
12955-06	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
11518-06	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
11517-06	4	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
7459-06	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
5812-06	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
4432-06	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
4002-06	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
3278-06	0	0	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	1.0000
1692-06	0	0	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
1556-06	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
1300-06	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.3333
1079-06	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0000
2480-07	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0				

GRAFICO 1: Distribución de casos por género



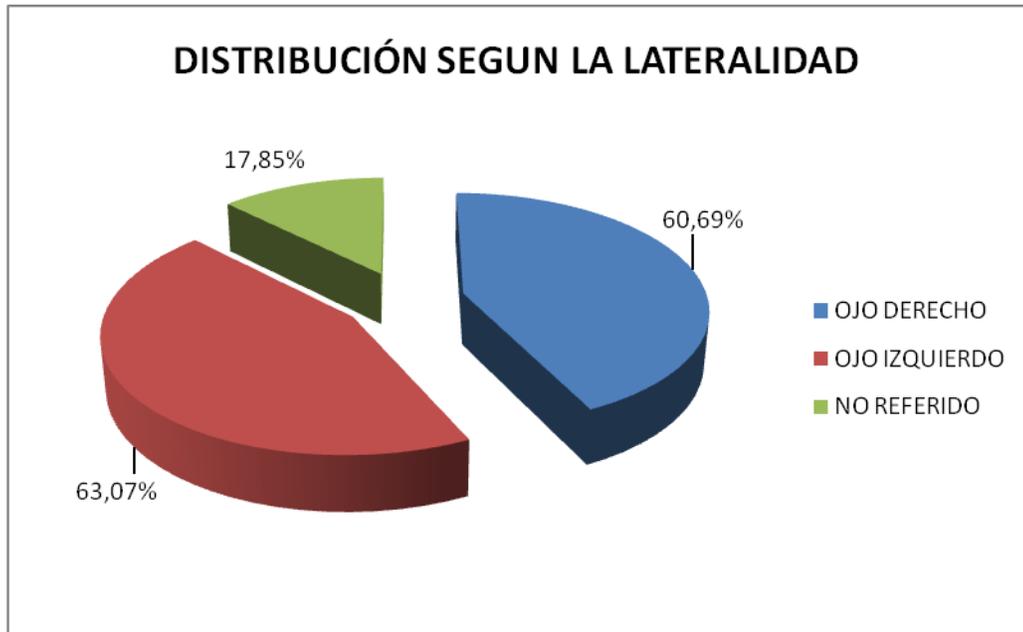
Fuente: Archivo de solicitud de biopsias y láminas histológicas de la Sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly". Universidad Central de Venezuela. 2000-2007.

GRAFICO 2: Distribución de casos por edad en meses



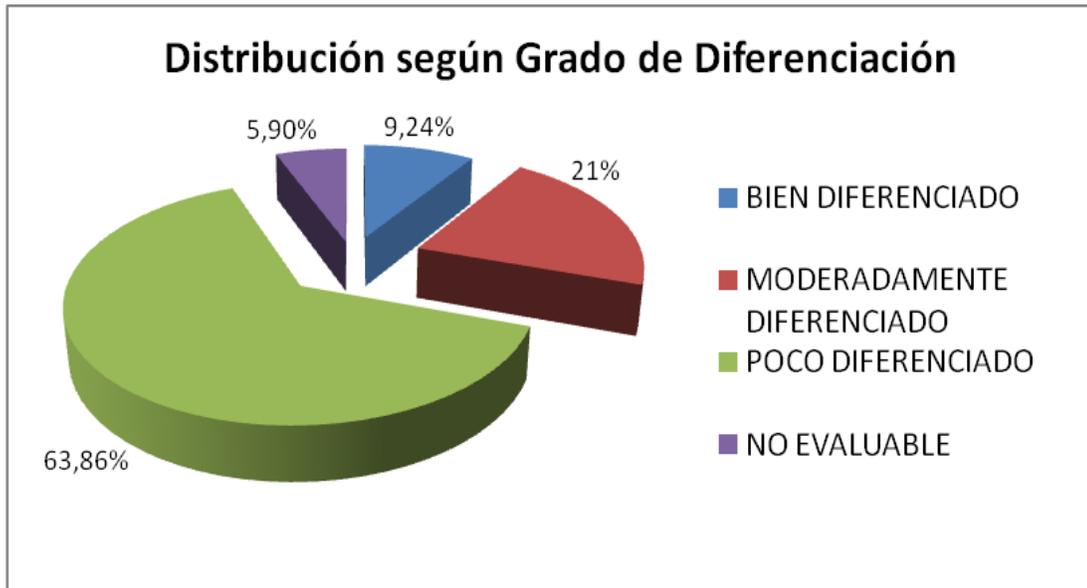
Fuente: Archivo de solicitud de biopsias y láminas histológicas de la Sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly". Universidad Central de Venezuela. 2000-2007

GRÁFICO 3: Distribución de casos según la lateralidad del globo ocular afectado



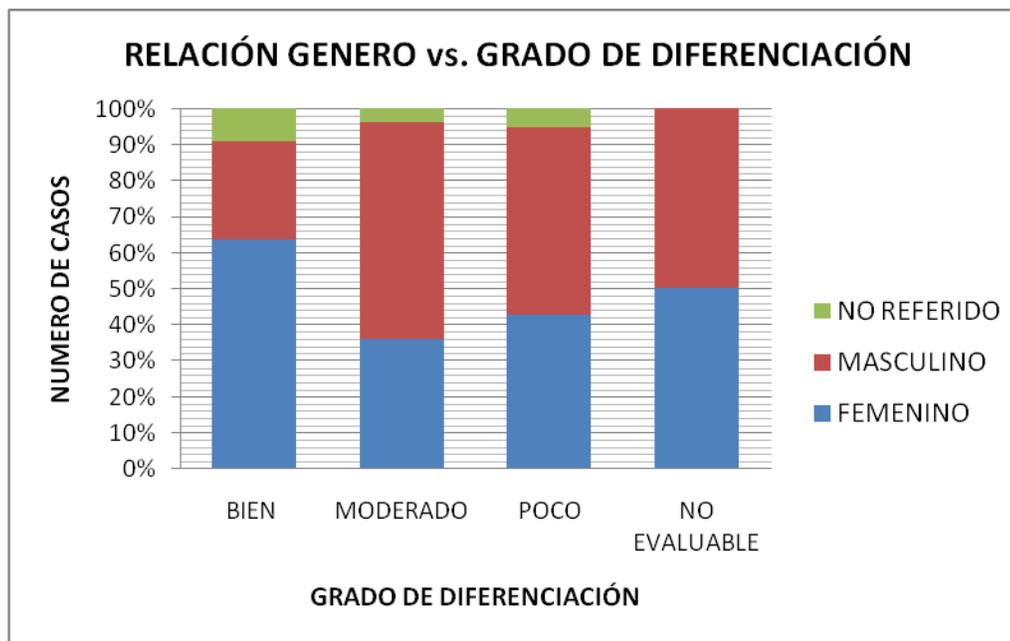
Fuente: Archivo de solicitud de biopsias y láminas histológicas de la Sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly". Universidad Central de Venezuela. 2000-2007.

GRÁFICO 4: Distribución de casos según grado de diferenciación



Fuente: Archivo de solicitud de biopsias y láminas histológicas de la Sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly". Universidad Central de Venezuela. 2000-2007.

GRAFICO 5: Relación del grado de diferenciación Vs la edad de los pacientes



Fuente: Archivo de solicitud de biopsias y láminas histológicas de la Sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly”. Universidad Central de Venezuela. 2000-2007.

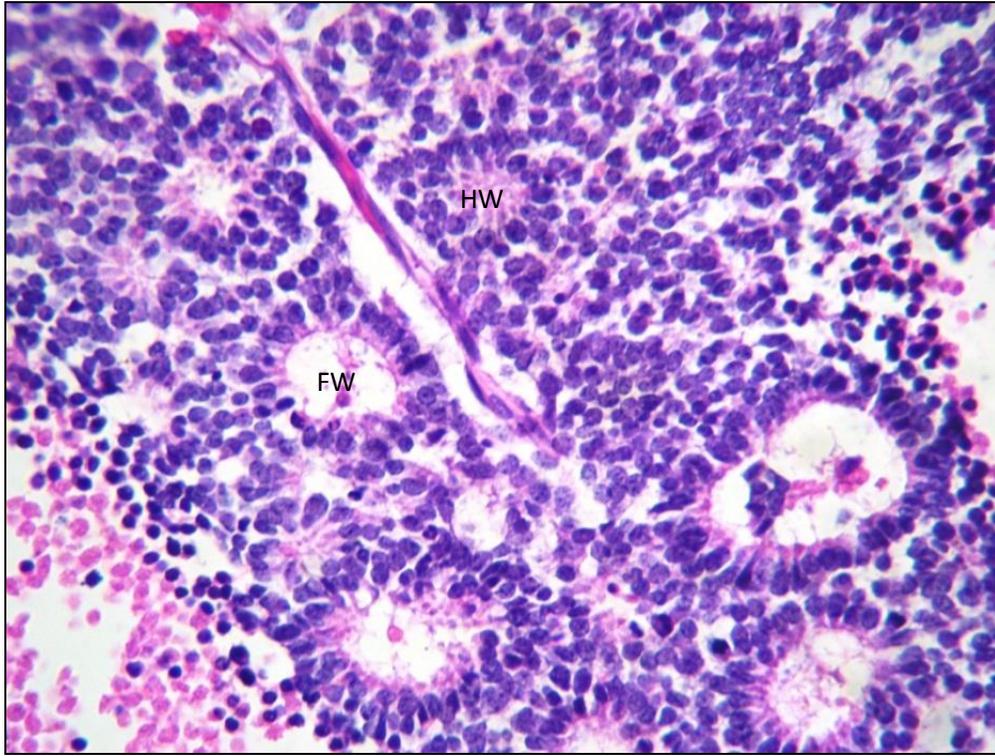


Figura 1: Estructuras de diferenciación del retinoblastoma. Rosetas de Homer Wright (HW) y Flexner Wintersteiner (FW). Coloración con Hematoxilina Eosina (400X)

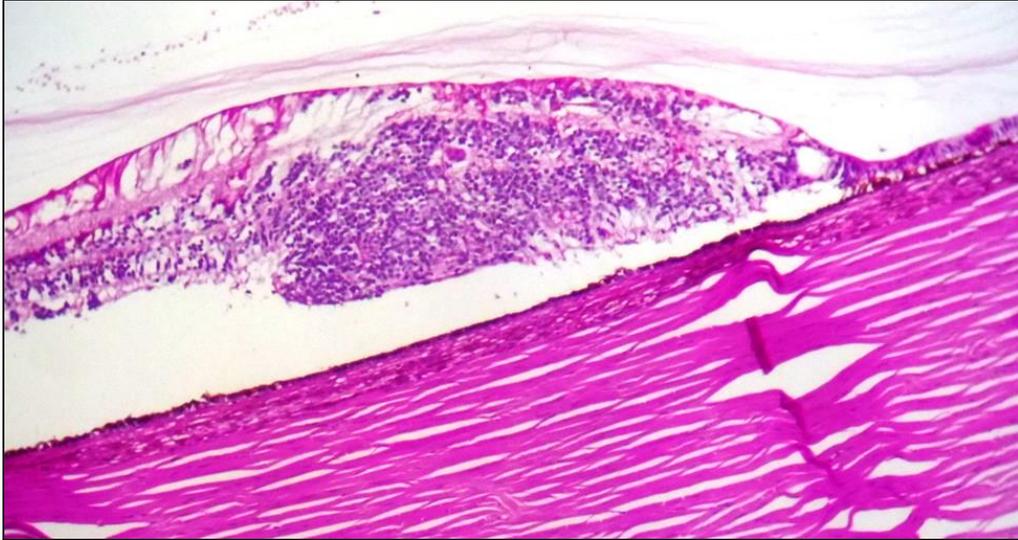


Figura 2: Enfermedad limitada a la retina. Coloración con Hematoxilina Eosina (40X)

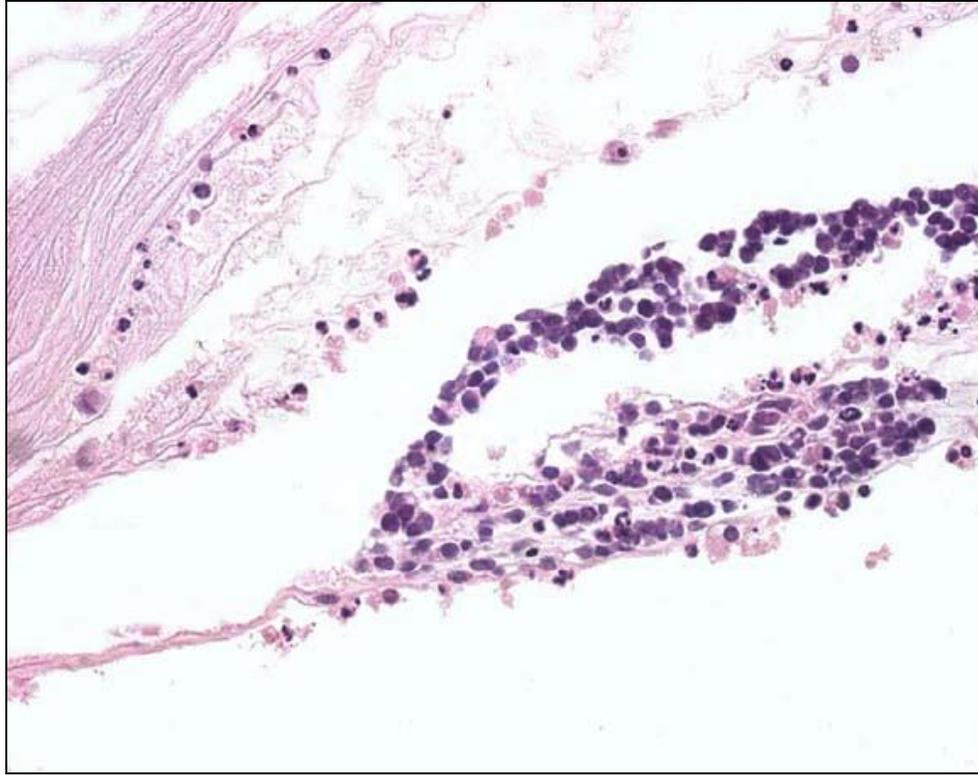


Figura 3: Siembras vítreas. Coloración con Hematoxilina Eosina (400X)

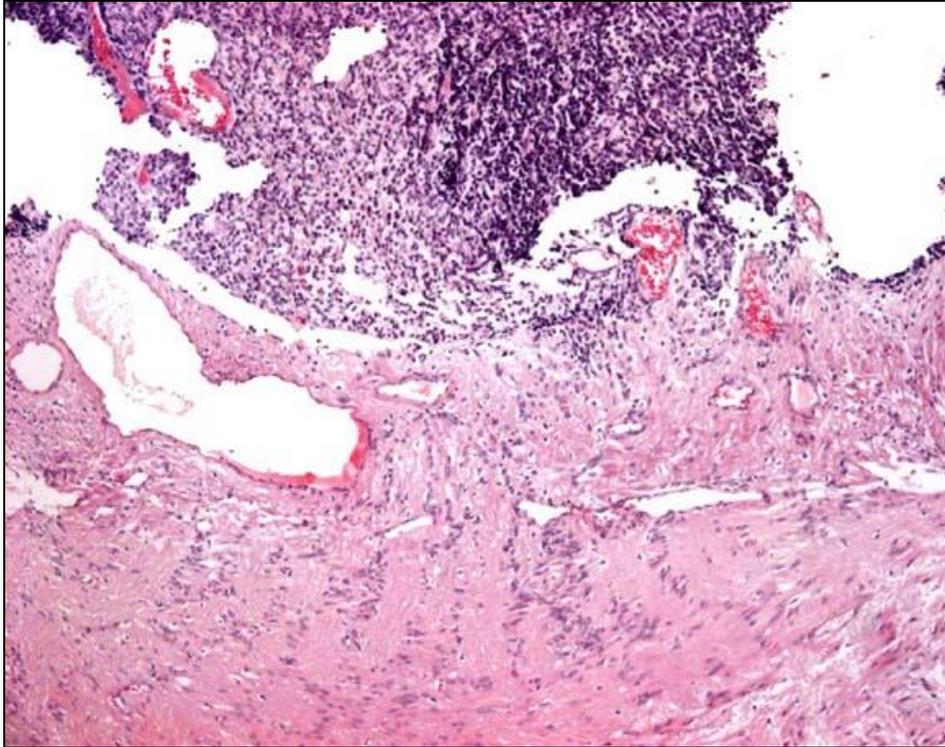


Figura 4: Invasión pre-laminar del nervio óptico. Coloración con Hematoxilina Eosina (100X)

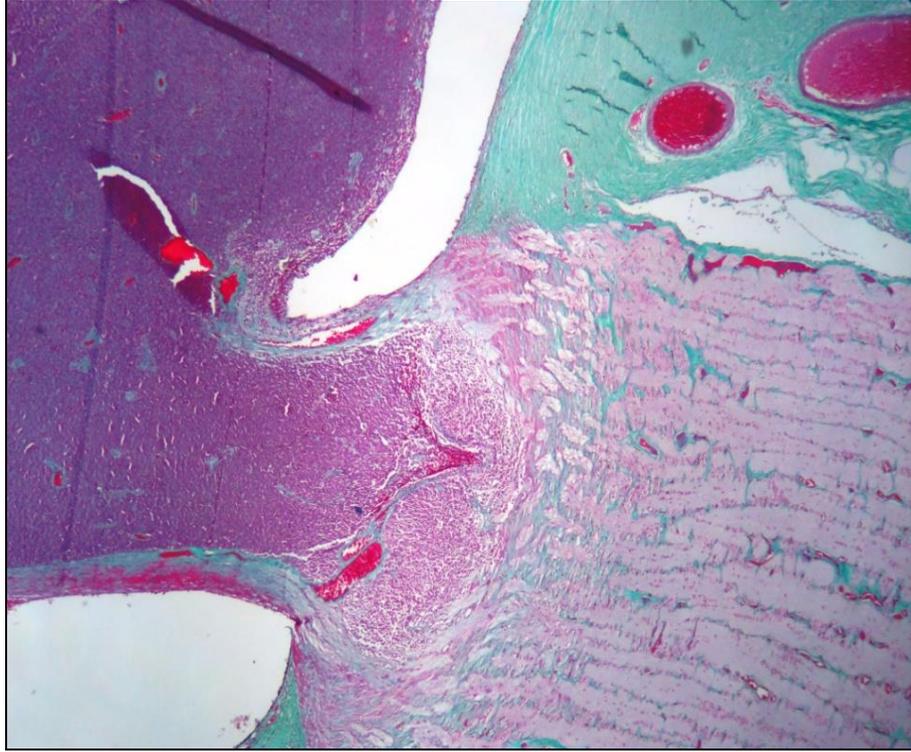


Figura 5: Invasión laminar del nervio óptico. Coloración con Tricrómico de Gomori. (40X)

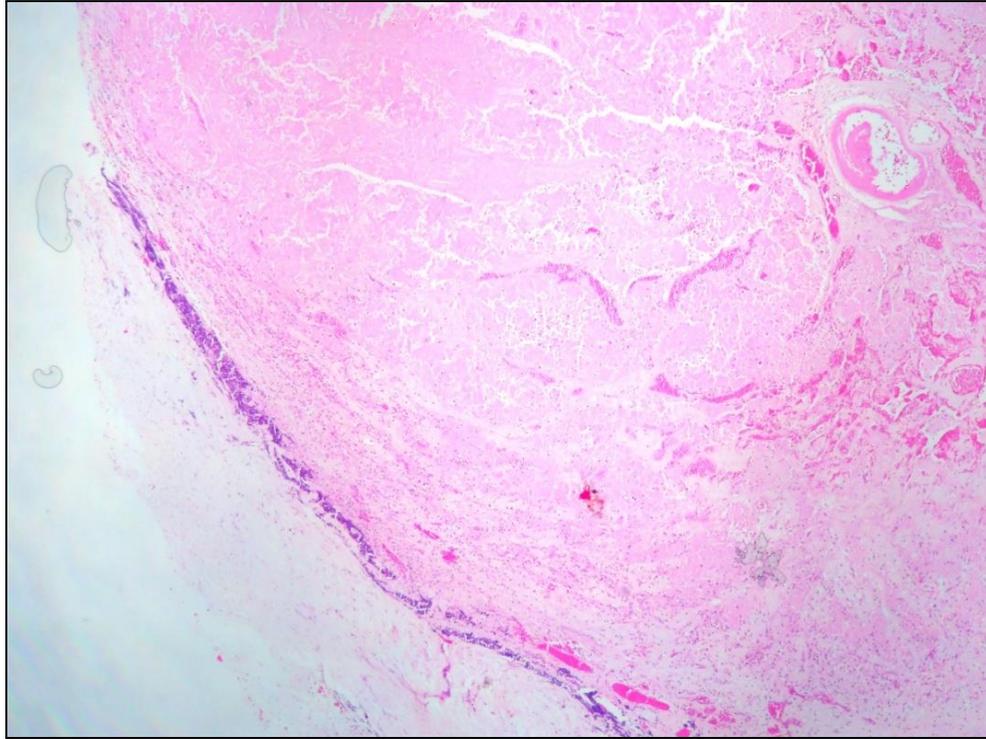


Figura 6: Borde de resección del nervio óptico con invasión subdural tumoral y necrosis. Coloración con Hematoxilina Eosina (40X)

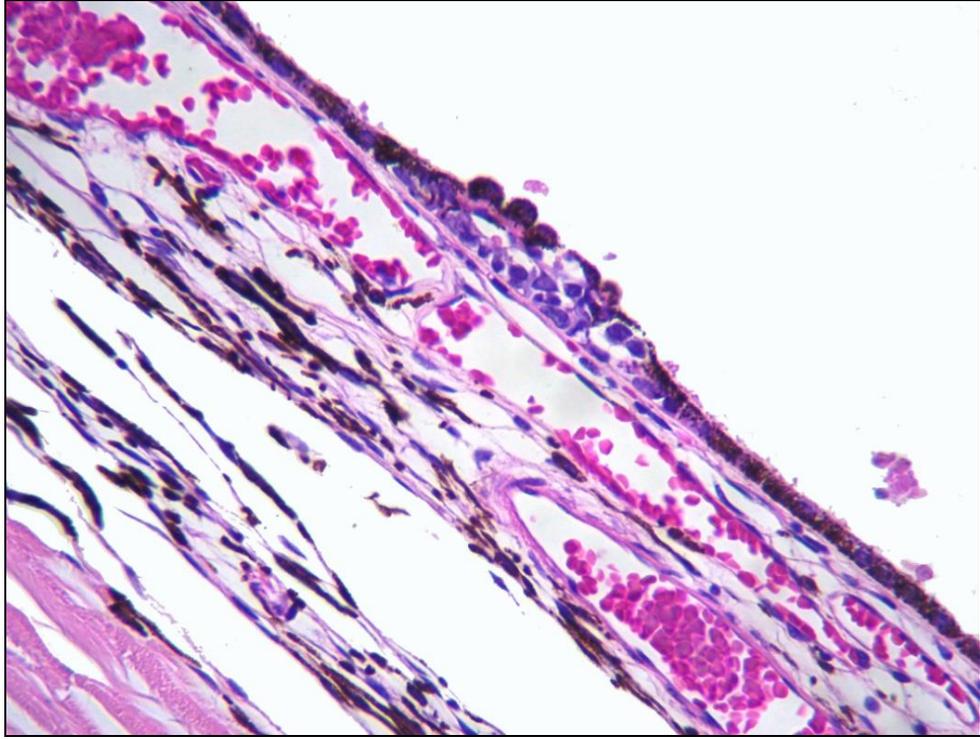


Figura 7: Invasión coroidea mínima. Coloración con Hematoxilina-Eosina (450X)

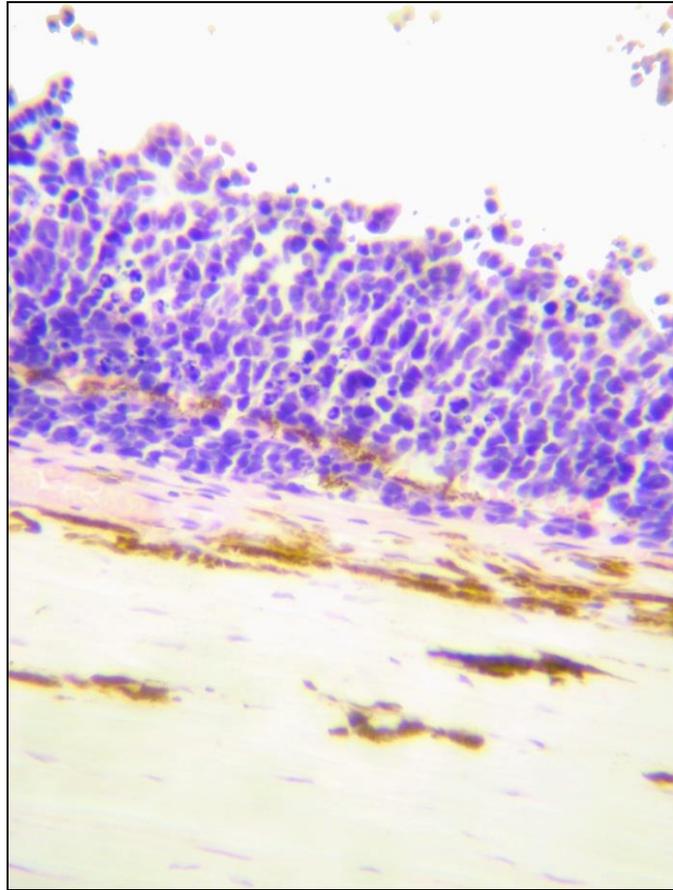


Figura 8: Invasión coroidea masiva. Coloración con Hematoxilina-Eosina (300X).

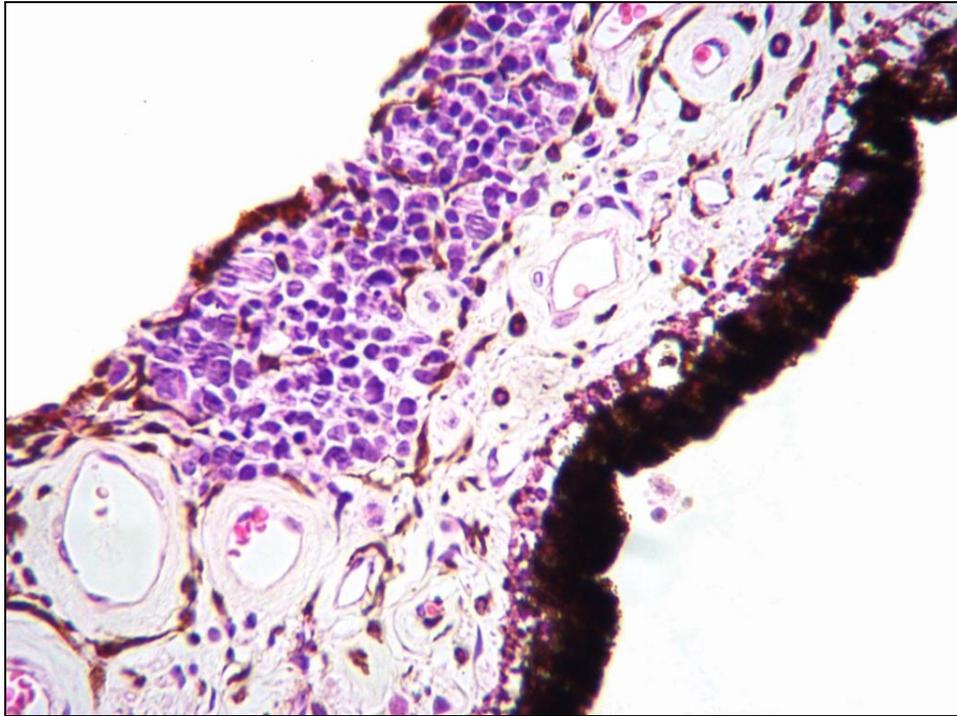


Figura 9: Invasión tumoral limitada al iris. Coloración con Hematoxilina-Eosina (400X)

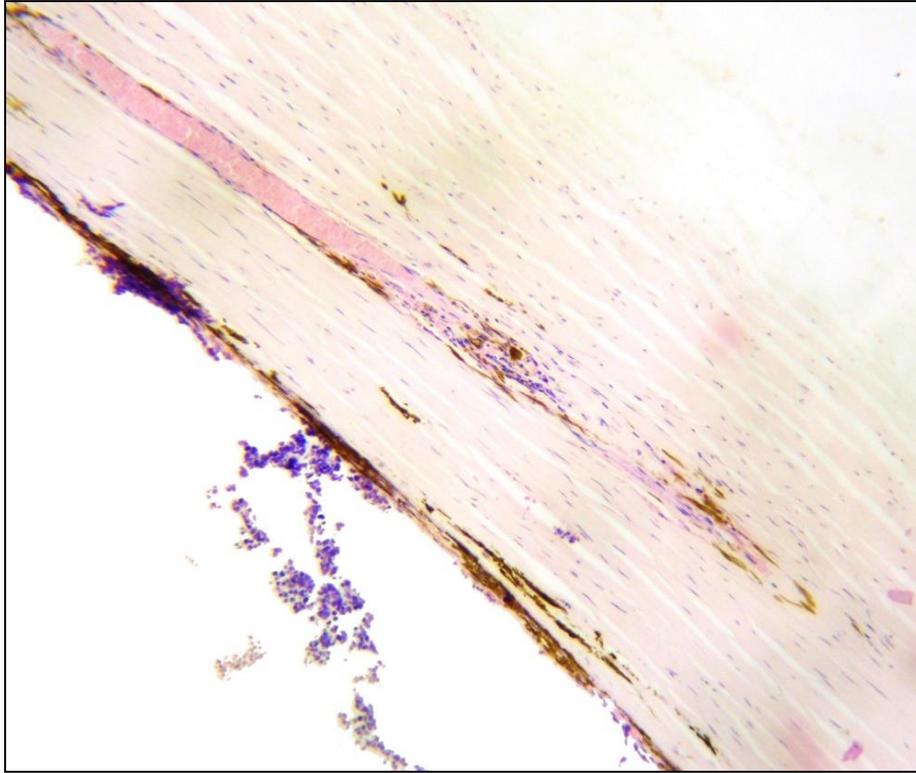


Figura 10: Invasión microscópica de la esclera. Coloración con Hematoxilina-Eosina (40X)

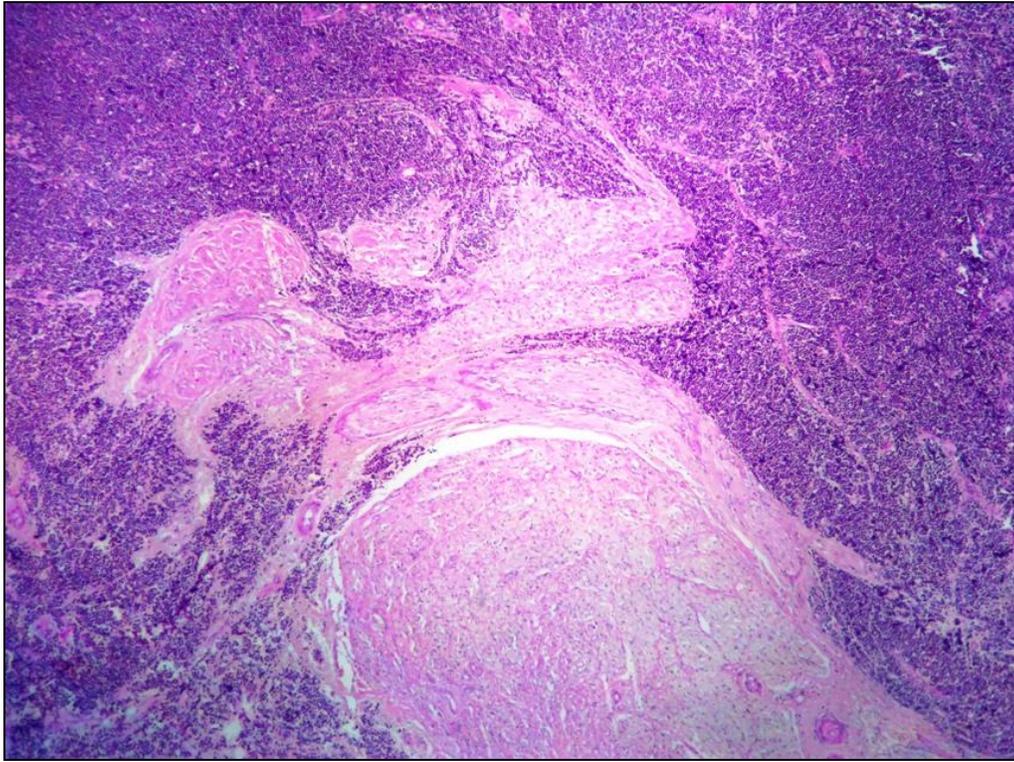


Figura 11: Extensión del tumor a través de la esclera hacia la órbita. Coloración con Hematoxilina-Eosina (40X).

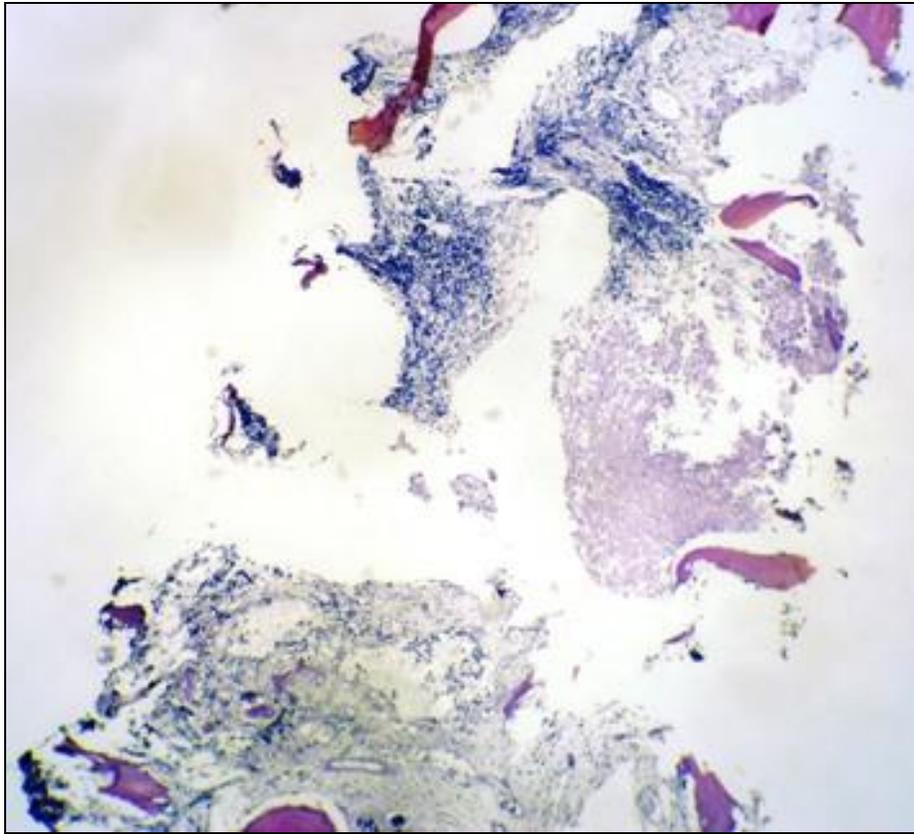


Figura 12: Biopsia de médula ósea infiltrada por tumor. Coloración con Hematoxilina Eosina (40X)