

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

**“DETERMINACIÓN DEL GRADO DE GEMACIÓN TUMORAL EN PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON CÁNCER COLORRECTAL EN ESTADIO I-II”**



Presentado por:

Dr. Diego Emilio Soriano Zarceño

Para optar al Título de Especialista en:

ESPECIALIDAD MEDICA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Asesor metodológico:

Dra. Cindy Leylibeth García Meléndez

Ciudad Universitaria, “Dr. Fabio Castillo Figueroa” El Salvador, julio 2025

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD

Rector

M.s.C. Juan José Rosa Quintanilla

Vicerrector Académico

Dra. Evelyn Beatriz Farfán

Vicerrector Administrativo

M.s.C. Roger Arias

Secretario General

Lic. Pedro Rosalío Escobar Castaneda

AUTORIDADES DE LA FACULTAD

Decano

Dr. Saúl Díaz Peña

Vicedecano

Lic. Franklin Arnulfo Mendéz Durán

Secretario

Msp. Roberto Carlos Hernández Marroquín

Director de Escuela

Dr. Edward Alexander Herrera Rodríguez

Contenido

1	Resumen	IV
2	Introducción	5
3	Marco teórico	6
4	Justificación	10
5	Hipótesis	11
6	Objetivo general	12
7	Objetivos específicos	12
8	Métodos	13
9	Resultados	26
10	Discusión	34
11	Conclusiones	36
12	Limitaciones	37
13	Conflicto de intereses	38
14	Financiamiento	39
15	Fuentes de información	40
16	Anexos	44

Resumen

El grado de gemación tumoral es un hallazgo histológico de neoplasias epiteliales que representa un factor independiente y predictivo de metástasis a ganglio linfáticos regionales, recaída de enfermedad y sobrevida en pacientes con carcinoma colorrectal grado, la cual se complementa con el sistema de estadiaje Tumor-Ganglios-Metástasis para la valoración integral de cada paciente (1,7).

Objetivo: Determinar el grado de gemación tumoral en pacientes del Instituto Salvadoreño de Seguro Social con cáncer colorrectal diagnosticados por medio de la evaluación de láminas teñidas con hematoxilina-eosina durante los años 2018 al 2022. **Diseño metodológico:** Se realizará un estudio de tipo observacional, mixto, descriptivo, retrospectivo y transversal, Se identificarán los casos diagnosticados entre los años 2018 y 2022 a través de su búsqueda en el sistema SysPatología; posteriormente se solicitarán las láminas teñidas con hematoxilina-eosina al archivo de láminas del Departamento de Patología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) para su evaluación de acuerdo al procedimiento indicado por el consenso de la conferencia internacional de gemación tumoral de 2016; realizándose inicialmente por el médico investigador y siendo esta corroborada posteriormente por un médico patólogo graduado. **Resultados:** Se realizará la graduación de la gemación tumoral utilizando el consenso de la conferencia internacional de gemación tumoral de 2016 para su presentación posterior de la frecuencia de cada grado reportado, así como su registro en un documento para establecer antecedentes sobre este estudio y poder establecer una base de datos que pueda ser utilizada en futuros estudios para evaluar la sobrevida de estos pacientes a cinco años.

Introducción

El sistema de estadiaje TNM para cáncer colorrectal separa a los pacientes en cuatro estadíos de cáncer en los cuáles se basa la toma de decisiones de tratamiento que varían de la simple resección de un pólipo hasta la realización de una cirugía radical seguida por radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, esta no permite predecir con precisión la posibilidad de metástasis a ganglios linfáticos regionales de pacientes en estadio I y existe variabilidad en la sobrevida de los pacientes entre estadio II y III, en los cuáles algunos pacientes en estadio III presentan mejor supervivencia por haber recibido quimioterapia, a pesar de poseer peor pronóstico de acuerdo al sistema TNM.

La evaluación del grado de gemación tumoral complementa al sistema TNM, tomando en cuenta la presencia de células individuales o clústers celulares tumorales infiltrativos y relacionando esto con mayor predicción de presencia metástasis ganglionar regional, recaída de la enfermedad y pobre sobrevida a cinco años.

El fin de este estudio es reportar el grado de gemación tumoral en pacientes previamente diagnosticados con cáncer colorrectal que se encuentran en estadíos I y II, otorgando de esta forma información para predicción de enfermedad, pronóstico de sobrevida y generando las bases de datos para futuras investigaciones que incluyan dicho tema, buscando mejorar la atención y calidad del tratamiento de los pacientes del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.

Marco teórico

Epidemiológicamente, el cáncer colorrectal representa el segundo cáncer más común diagnosticado en mujeres y el tercero más diagnosticado en hombres, representando en conjunto el tercer tipo de cáncer más frecuente en ambos sexos y representando la segunda causa de muertes asociadas a cáncer a nivel mundial. Más de 1.8 millones de nuevos casos de cáncer colorrectal y cerca de 881,000 muertes ocurrieron en 2018 (1-3), representando una de cada diez muertes de dicho año. Usualmente la incidencia es mayor en países desarrollados que en países en vía de desarrollo, sin embargo, la mortalidad a causa de esta enfermedad se asocia a países con menos ingreso económico (2-4).

Dentro de los factores de riesgo que se han identificado se observa la influencia de los patrones de alimentación, edad, estilos de vida, obesidad, bajo ingreso económico, ingesta de ciertos alimentos (alcohol, carne, ácidos grasos), tabaquismo, historia familiar y alteraciones genéticas familiares como síndrome de colon irritable, síndrome de Lynch, poliposis asociada a deficiencias inmunes, síndrome constitucional de deficiencia en la reparación de errores, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Li-Fraumeni y la poliposis adenomatosa familiar, pueden predisponer al desarrollo de dicha enfermedad; sin embargo aproximadamente nueve de cada diez casos de cáncer colorrectal suceden en pacientes mayores de 50 años, sin importar el sexo (3,4).

En 2020 representó el segundo costo de tratamiento más alto de todos los tipos de cáncer, secundario solamente al cáncer de mama, y representando el 12.6% de todos los costos de tratamientos de cáncer (5,6). Se estimó que los costos de los servicios médicos fueron los más elevados, a comparación de otros tipos de cáncer, durante el último año de vida (\$110,100), con una fase de atención inicial (\$66,500) y fase de atención continua (\$6,200) (5-7). Dichos gastos son extremadamente elevados para los países en vías de desarrollo, razón por la cual es necesario poder identificar cuáles pacientes requieren un seguimiento más cercano o tratamientos

más agresivos, para evitar recurrencias, metástasis o efectos secundarios que puedan aumentar los gastos de seguimiento del paciente (5-8).

Sin embargo, el diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal usualmente es tardío y se identifica en estadios avanzados (1,2), esto relacionado al hecho de que las lesiones iniciales son usualmente asintomáticas y no son detectadas salvo en pacientes que se encuentran realizando estudios de tamizajes ya sea por edad o por algún antecedente familiar. La sintomatología general es vaga e inespecífica, identificándose dolor abdominal intermitente, cambios en los patrones de deposiciones lo cuales pueden variar en cantidad y consistencia, yendo desde extremos como deposiciones diarreicas hasta estreñimiento (1),9.

El método diagnóstico es el estudio histopatológico de muestras obtenidas vía colonoscopia y puede representar tratamiento para lesiones pequeñas; en tumoraciones de mayor tamaño que se encuentran infiltrando la pared colónica y obstruyendo la luz intestinal es necesario el estudio completo mediante imágenes de extensión y hallazgos microscópicos para su adecuada estadificación. Esta estadificación se realiza de acuerdo a la profundidad de la invasión de la neoplasia a la pared intestinal, la presencia de metástasis a ganglios linfáticos locorregionales y la presencia de metástasis o infiltración a otros órganos o estructuras. (9-11)

Los pacientes se tratan vía cirugía, quimioterapia y radioterapia de acuerdo a su estadificación, sin embargo, aproximadamente un 20% de los pacientes posee una enfermedad avanzada en su diagnóstico y un 30-40% de todos los pacientes a quienes se les realiza una cirugía curativa sufrirán recaída o metástasis a distancia. De igual forma, aquellos pacientes que se encuentran en un estadio II se puede encontrar en la decisión sobre un tratamiento más o menos agresivo, razón por la cuál es necesario el reporte de numerosos factores pronósticos (2,3).

Histológicamente el 90% de los cánceres colorrectales son adenocarcinomas y su bien la mayoría son de tipo no especificado (NOS), pueden existir variantes como el tipo mucinoso, medular, de células en anillo de sello, micropapilar, adenoescamoso, con componentes sarcomatoides, similares a adenomas, etc. Cada uno de estos puede poseer las mismas características pronósticas que los

tipos NOS (mucinosos) o peores que este (micropapilar, mucinoso, adenoescamoso, con componentes sarcomatoides). Para su gradificación, previamente se utilizaban grados de diferenciación (bien, moderada o pobremente diferenciados) sin embargo actualmente se dividen en carcinoma colorrectal de bajo grado (bien y moderadamente diferenciado) y de alto grado (pobremente diferenciado), realizándose esta gradación de acuerdo al componente menos diferenciado (9).

Aparte del reporte de su tipo y grado histológico, existen características relevantes que deben de ser identificadas como lo son invasión linfática, invasión vascular intramural, invasión vascular extramural, invasión perineural, infiltración linfocítica, grado de gemación y depósitos tumorales extraintestinales (9-10).

Además, existen diferentes mutaciones genéticas identificables por medio de los estudios de biología molecular como lo son mutaciones en RAS, BRAF, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, APC y PIK3CA, los cuáles pueden predecir respuesta a tratamientos sin embargo no todos se encuentran disponibles fácilmente o representan costos elevados para los países de tercer mundo (8-10).

A partir de la necesidad de identificar factores de riesgo, se hace evidente la importancia del reporte de datos histopatológicos nuevos adentro de las biopsias ya tomadas que no requieren mayor proceso técnico para su reporte, como lo es la gemación tumoral. La gemación tumoral se define como una célula tumoral o un clúster de hasta 4 (10-12) células tumorales en el frente invasivo de un tumor, y se ha identificado como un factor predictor independiente de metástasis a ganglios linfáticos en cáncer colorrectal estadio I y como un factor independiente de supervivencia en pacientes con estadio II, otorgando un grado del uno al tres, de acuerdo a la cantidad total de yemas estudiadas en un área.

De acuerdo con la cantidad de células o clústeres tumorales identificados, se reportaron (11-13) (Anexo 1):

- Grado de gemación baja: 0–4 yemas (Bd 1)
- Grado de gemación intermedia: 5–9 yemas (Bd 2)

- Grado de gemación alta: 10 o más yemas (Bd 3)

Dependiendo del grado otorgado, es posible la predicción de ganglios linfáticos regionales con invasión tumoral, recaída de enfermedad y pronóstico de supervivencia a 5 años (14-118), presentando una mayor probabilidad de ganglios linfáticos positivos, recaída y mala supervivencia (16-17,19-23), aquellos con un alto grado de gemación, a diferencia de los que presentaron bajo grado. Sin embargo, este no debe de ser utilizado como un indicador único, en cambio debe de utilizarse en conjunto con los diferentes métodos de estadiaje ya existentes (TNM) para realizar una evaluación integral e individual del caso de cada paciente.

El grado de gemación tumoral en los carcinomas colorrectales ha sido ampliamente estudiado desde la década de 1980 (11-13) y se llegó a un consenso en el año 2016 sobre el método por el cuál debe ser evaluado, cómo debe de ser reportado y sugerir la inclusión del reporte de este en todas las guías y protocolos de cáncer. A partir de dicha fecha múltiples estudios y validaciones de dicho consenso (16-18) se han realizado en los cinco continentes del mundo (11-23), validando los resultados del consenso y el método propuesto, así como iniciando investigaciones de dicho hallazgo en diferentes tipos de carcinomas, buscando de esta forma un predictor independiente y no relacionado al estadiaje o a la gradación tumoral de una neoplasia (10-18).

La ventaja de la identificación del grado de gemación tumoral se encuentra en la posibilidad de reportarlo en las biopsias tomadas por colonoscopia(10), ya que es posible evaluar el frente invasivo y permite una valoración más completa sobre el panorama de la enfermedad del paciente a las áreas de cirugía y oncología; de igual forma, al corroborar los datos del reporte al estudiar la pieza completa de la resección tumoral es posible la valoración en conjunto con otros hallazgos sugerentes de metástasis y recaída en dicho paciente (11-23).

Justificación

El cáncer colorrectal es uno de los cánceres diagnosticados de forma más común a nivel mundial; a pesar de esto, existen dificultades al momento de la toma de decisión sobre el inicio de tratamiento con quimioterapia y radioterapia en pacientes diagnosticados con estadio I y estadio II, limitándose esta decisión a hallazgos histopatológicos sugerentes de metástasis (como invasión linfática) o franca invasión a ganglios linfáticos regionales. El índice de gemación tumoral es un factor predictivo de metástasis a ganglios linfáticos regionales y de supervivencia de enfermedad, que brinda más información al área clínica de medicina para valorar el tratamiento con radioterapia y quimioterapia en el paciente. La gradación del índice de gemación tumoral se realiza mediante la evaluación de las láminas teñidas con hematoxilina-eosina de las biopsias tomadas del paciente; permitiendo que esta valoración se lleve a cabo sin incurrir en un aumento de gastos por parte de la institución. Yaciendo acá la importancia de la identificación y adecuado reporte de nuevos y diversos hallazgos con capacidad de predecir metástasis, recaída de enfermedad y pronóstico de supervivencia a cinco años, como lo es el grado de gemación tumoral en el borde infiltrativo de los carcinomas.

Hipótesis

Determinar el grado de gemación tumoral en pacientes del Instituto Salvadoreño de Seguro Social con cáncer colorrectal en estadios I a II diagnosticados por medio de la evaluación de láminas teñidas con hematoxilina-eosina durante los años 2018 al 2022.

Objetivo general

Determinar el grado de gemación tumoral en los pacientes del Instituto Salvadoreño de Seguro Social con cáncer colorrectal diagnosticados por medio de la evaluación de láminas teñidas con hematoxilina-eosina durante los años 2018 al 2022.

Objetivos específicos

1. Describir la prevalencia de cada grado de gemación tumoral de acuerdo con los años estudiados
2. Describir la prevalencia de cada grado de gemación tumoral de acuerdo con el estadío histopatológico reportado

Métodos

Los datos de los registros a estudiar se obtendrán a partir del sistema digital “SysPatología”; para la obtención de las láminas teñidas con hematoxilina-eosina a evaluar, se solicitará al personal de archivo del Departamento de Patología el préstamo de aquellas identificadas con los números de registro previamente seleccionados.

Tipo de estudio

El estudio por realizar es de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, ya que se estudiarán casos previamente diagnosticados, a partir de los cuales se identificarán hallazgos previamente no descritos.

Diseño general de la investigación

A partir del objetivo general y tomando en cuenta que es una investigación cuantitativa, se han identificado una variable independiente y dos dependientes.

Cuantitativa: Ya que se identificará la prevalencia de cada grado de gemación tumoral de los años estudiados y la prevalencia de acuerdo a estadio histopatológico (Anexo 1).

Descriptivo: Porque se limitará a aplicar las recomendaciones para la evaluación del grado de gemación tumoral en el cáncer colorrectal según la Conferencia Internacional del Consenso sobre la Gemación de Tumores de cada uno de los casos evaluados

Retrospectivo: Se evaluarán casos con diagnósticos previamente realizados de adenocarcinoma colorrectal

Transversal: Se utilizará un rango de tiempo ya definido y no modificable (años 2018 a 2022)

Definiciones operacionales

- Grado de gemación tumoral
 - Célula tumoral única o un grupo de células de hasta 4 células tumorales
 - Grado de gemación baja: 0–4 yemas (Bd 1)
 - Grado de gemación intermedia: 5–9 yemas (Bd 2)
 - Grado de gemación alta: 10 o más yemas (Bd 3)
- Carcinoma colorrectal en estadio I-II
 - Neoplasia de origen glandular del colon y recto
- Estadio I: El tumor invade la submucosa
- Estadio II: El tumor invade la muscular propia
- Estadio III: El tumor invade la muscular propia y se extiende a los tejidos pericorectales
- Estadio IV: El tumor invade o se adhiere a los órganos o estructuras adyacentes

Tabla 1. Identificación de variables

VARIABLE INDEPENDIENTE	VARIABLE DEPENDIENTE
Adenocarcinoma colorrectal en estadio I-IV	Grado de gemación tumoral
Rango de años de 2018 a 2022	Grado de gemación tumoral

Descripción y operativización de variables

Tabla 2. Operativización de variables

OBJETIVO GENERAL	OBJETIVO ESPECÍFICO	VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	TÉCNICAS	INSTRUMENTOS
Determinar el grado de gemación tumoral en del Instituto Salvadoreño de Seguro Social con cáncer colorrectal diagnóstico	Describir la prevalencia de cada grado de gemación tumoral de acuerdo con el estadio histopatológico reportado	VD: Grado de gemación tumoral	Célula tumoral única o un grupo de células de hasta 4 células tumorales	Presencia de células sueltas o clústeres celulares menores a cinco células ubicado en el frente tumoral invasivo más prominente	0-4 yemas: gemación baja (Bd 1, Grado 1) 5-9 yemas: gemación intermedia (Bd 2, Grado 2). 10 o más yemas— gemación alta (Bd 3, Grado 3)	Conteo sistemático de yemas en láminas	Microscopio Tabla digital de registro

<p>sticado s por medio de la evalua ción de lámina s teñidas con hemato xilina- eosina durante los años 2018 al 2022.</p>		<p>VI: Carcin oma colorre ctal en estadio I-IV</p>	<p>Neopla sia de origen del colon y recto</p>	<p>Neoplasi a maligna invasora de origen glandula r del colon y recto ubicada en esta región</p>	<p>Tumor que está solo en la capa interna del intestin o (estadio I)</p> <p>Tumor que ha crecido hasta la capa muscul ar de la pared intestin al (estadio II)</p> <p>El tumor invade la muscul ar propia y se extiend e a los tejidos pericolo</p>	<p>Observa ción de láminas</p>	<p>Microscopi o</p> <p>Tabla digital de registro</p>
---	--	--	---	--	--	--	--

					<p>rectales (estadio III)</p> <p>El tumor invade o se adhiere a los órganos o estructuras adyacentes (estadio IV)</p>		
	<p>Describir la prevalencia de cada grado de gemación tumoral de acuerdo con los años estudiados</p>	<p>VD: Grado de gemación tumoral</p>	<p>Célula tumoral única o un grupo de células de hasta 4 células tumorales</p>	<p>Presencia de células sueltas o clústeres celulares menores a cinco células ubicados en el frente tumoral invasivo más prominente</p>	<p>0-4 yemas: gemación baja (Bd 1, Grado 1)</p> <p>5-9 yemas: gemación intermedia (Bd 2, Grado 2).</p> <p>10 o más yemas</p>	<p>Conteo sistemático de yemas en láminas</p>	<p>Microscopio</p> <p>Tabla digital de registro</p>

					— gemaci ón alta (Bd 3, Grado 3)		
		Vi: Rango de años de 2018 a 2022	Años calenda rio desde 2018 hasta 2022	Pacientes con diagno stico de adenoca rcinoma colorrecta l diagno sticos entre los años 2018 y 2022		Busqued a de paciente s con diagno stico de adenoca rcinoma colorrect al	Tabla de registro

Universo

243 láminas teñidas con hematoxilina-eosina de pacientes con adenocarcinoma colorrectal diagnosticados entre los años 2018 y 2022 y afiliados al Instituto Salvadoreño del Seguro Social de El Salvador.

Muestra

Se utilizará el total de la población. 243 casos de adenocarcinoma colorrectal grado diagnosticados entre los años 2018 y 2022.

Unidad de análisis

Láminas teñidas con hematoxilina-eosina de pacientes del Instituto Salvadoreño de Seguro Social diagnosticados con cáncer colorrectal.

Criterios de inclusión

- Casos de pacientes del Instituto Salvadoreño de Seguro Social con cáncer colorrectal en estadios I a II diagnosticados por medio de la evaluación de láminas teñidas con hematoxilina-eosina
- Láminas teñidas con hematoxilina-eosina en buen estado
- Casos diagnosticados entre el rango de años de 2018 a 2022

Criterios de exclusión

- Casos de pacientes con diagnóstico de carcinoma in situ
- Casos de pacientes con neoplasias de origen colorrectal diferentes a adenocarcinoma
- Láminas teñidas con hematoxilina-eosina no encontradas en archivo o rotas

Intervención propuesta

No habrá intervención directa con los pacientes. El estudio se limitará a la evaluación de las láminas teñidas con hematoxilina-eosina resguardadas en el archivo del Departamento de Patología.

Proceso de recolección de datos

- Búsqueda en sistema “SysPatología” de casos diagnosticados como adenocarcinoma colorrectal
- Filtración de casos de acuerdo con su grado
- Solicitud de láminas teñidas con hematoxilina-eosina de casos identificados en archivo del Departamento de Patología
- Conteo sistematizado de yemas para la gradación de gemación tumoral
- Cumplimentado del instrumento de recolección de datos en tabla de digital de registro

Instrumentos utilizados

- Ficha de recolección de datos elaborada en Microsoft Excel (Anexo 2)
- Se encuentra orientado a recolectar los datos de identificación de cada una de las biopsias evaluadas y el grado de gemación tumoral otorgado por parte del médico investigador. Posterior a esto se confirmará dicho grado por parte de la médica asesora; en el caso de haber una discordancia en el grado, se evaluará por un segundo médico patólogo para evaluar el grado gemación y se registrará el grado otorgado
- La ficha de recolección se encuentra conformada por las siguientes partes:
 - Número correlativo de biopsia evaluada
 - Año de biopsia
 - Número de biopsia
 - Estadio histopatológico
 - Grado de gemación por el investigador
 - Grado de gemación por el médico patóloga asesora
 - Grado de gemación por el segundo médico patólogo (en el caso de requerirlo)

Métodos de control de calidad de los datos

Confirmación de evaluación de grado de gemación tumoral por parte de la médica patóloga asesora de la investigación, posterior a la entrega de resultados iniciales por el médico residente. Una vez recibidos los resultados iniciales descritos por el médico residente investigador, la médica patóloga asesora procederá a revisar, de forma independiente. cada una de las láminas teñidas con hematoxilina-eosina como control de calidad, discutiendo posteriormente, con el médico residente investigador, para identificar los errores al momento de la evaluación de los casos. En el caso de existir una discordancia entre el grado de gemación tumoral registrado por el médico investigador y la médica patóloga asesora, se solicitará la evaluación de dicha lámina por un tercer médico patólogo, asegurando de esta forma el registro del dato correcto

Procedimiento para garantizar los aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos

El investigador se compromete a que:

1. No se realizarán investigaciones con sujetos humanos.
2. No se divulgarán los nombres de los pacientes de quienes se tomaron las biopsias estudiadas
3. No utilizará la información obtenida para fines distintas a los objetivos de esta investigación
4. Los resultados de la investigación que reporten un grado de gemación tumoral alto se notificarán de forma adecuada a la coordinación de los servicios oncológicos para el seguimiento adecuado de los pacientes

El principio de autonomía, en el caso de la presente investigación, al no realizarse estudios directos sobre el paciente, no se verá afectada en ningún nivel.

Se confirma el principio de beneficencia, ya que se proporcionarán nuevos datos histopatológicos para el seguimiento más completo de los pacientes diagnosticados con adenocarcinoma colorrectal

Se garantiza no maleficencia ya que no se realizarán experimentos ni ensayos clínicos con los pacientes, solamente se evaluarán láminas teñidas con hematoxilina-eosina resguardadas en el archivo del departamento de patología

Se asegura el principio de justicia al realizarse la revisión de casos de pacientes con adenocarcinoma colorrectal diagnosticados en los años de 2018 a 2022.

Plan de análisis de los resultados

1. Consecutivo a la identificación del grado de gemación tumoral de cada lámina, por parte del médico residente, se procederá al ingreso del hallazgo de esta en una hoja de cálculo digital, creada y modificada en Microsoft Excel, para su registro; en esta base de datos se indicará el número de expediente del paciente, el diagnóstico patológico realizado en el reporte inicial y el índice de gemación tumoral identificado
2. Posteriormente, la médica patóloga asesora procederá a la revisión de cada una de las láminas teñidas con hematoxilina-eosina evaluada, identificando errores, registrándolos en la hoja de cálculo digital de Microsoft Excel y discutiéndolos con el médico residente investigador para corregir errores diagnósticos. (Anexo 2)

Posteriormente, utilizando Microsoft Excel, se calculará el porcentaje de diagnósticos de adenocarcinoma colorrectal grado I y II que se han clasificado como índice de gemación tumoral bajo, intermedio y alto, y se correlacionará el grado histológico con el de gemación tumoral Finalmente, el investigador se compromete a solicitar comité de ética almacenar la base de datos para estudios posteriores y a entregar los resultados de la investigación que reporten un grado de gemación tumoral alto para notificarán de forma adecuada a la coordinación de los servicios oncológicos.

Cronograma de actividades

	2022			2023	2024			
ACTIVIDADES	Enero a Julio	Agosto a octubre	Noviembre a diciembre	Enero a Diciembre	Enero a Marzo	Abril a Mayo	Junio a Septiembre	Octubre a Noviembre
Selección del tema								
Elaboración del Plan de Trabajo								
Planteamiento del Problema								
Elaboración de Objetivos								
Elaboración de Antecedentes								
Elaboración de Marco Teórico								
Determinación de Universo y Muestra								
Formulación de hipótesis								

Operacionalización de las variables								
Determinar fuentes de información								
Entrega de protocolo								
Revisiones por parte de Comité de Ética								
Reevaluación por Metodología de la investigación								
Recolección de información								
Análisis de resultados								
Entrega informe final								

Detalles de presupuesto

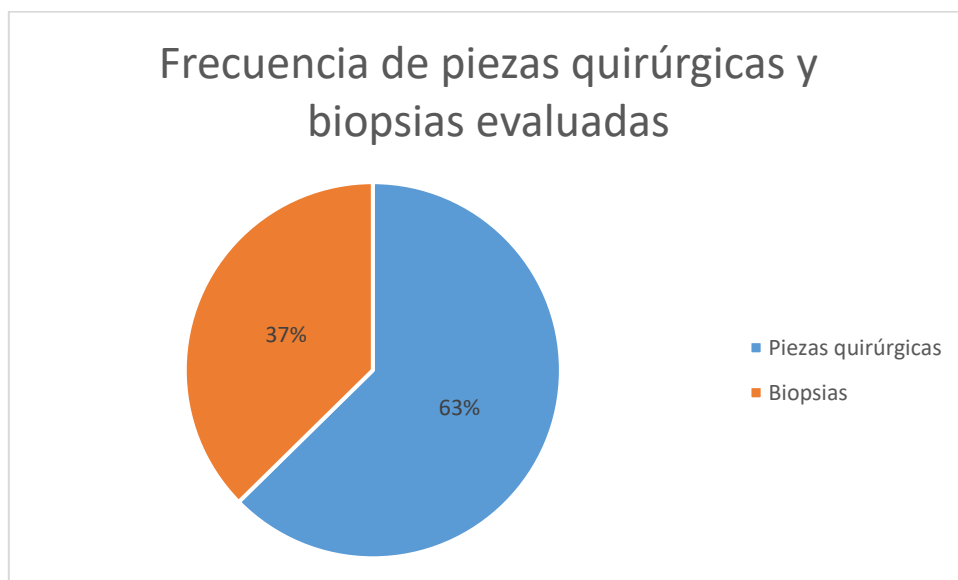
Recursos disponibles	Infraestructura	Equipo	Microscopio	Proporcionado por departamento patología	de	-
		Equipo	Caja para guardar láminas teñidas con hematoxilina-eosina	Proporcionado por departamento patología	de	-
		Equipo	Computadora	Proporcionado por departamento patología	de	-
		Material es	Corriente eléctrica	Proporcionado por departamento patología	de	-
		Material es	Plumón para marcar láminas teñidas con hematoxilina-eosina	Proporcionado por departamento patología	de	-
		Vehículo	Traslado desde domicilio hasta Hospital General del Instituto Salvadoreño del Seguro Social	Personal		-
Recursos necesarios	Materiales	Gasolina	Para traslado	Personal		\$500
		Papel	Para la impresión de protocolos y borradores	Personal		\$100
Total						\$600

Resultados

Participantes

Al revisar el sistema de SysPatología se encontraron e identificaron 265 registros con diagnóstico de carcinoma colorrectal. Se evaluaron las 166 piezas quirúrgicas (63%) y las 99 biopsias (37%) para evaluación. Ver figura 1.

Figura 1. Frecuencia de piezas quirúrgicas y biopsias evaluadas



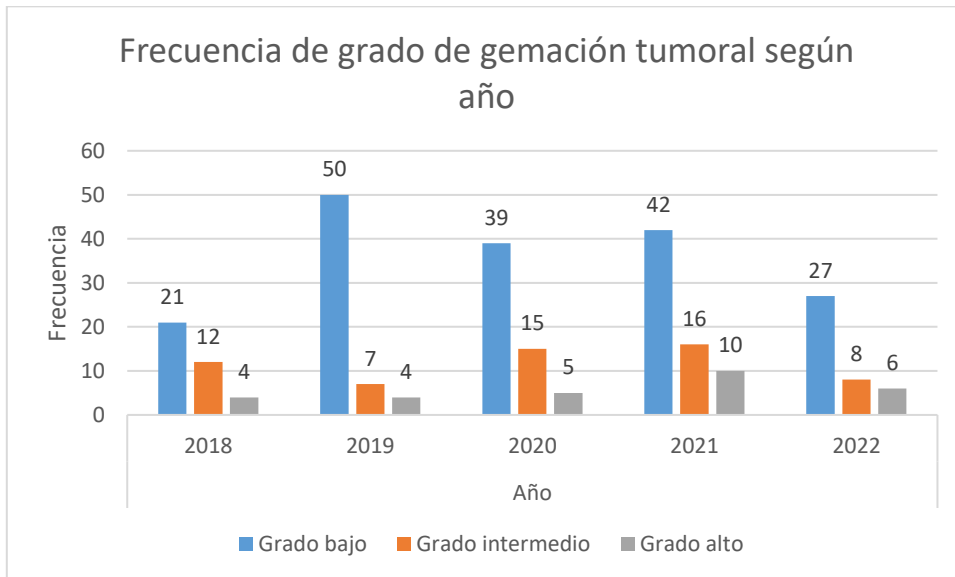
En cuanto a los años estudiados, se observa que, en todos los años, la mayoría del grado de gemación tumoral correspondió a un grado bajo. Ver tabla 1 y figura 2.

Tabla 1. Frecuencia de grado de gemación tumoral según año

Grado de gemación	Año				
	2018	2019	2020	2021	2022
Grado bajo	21	50	39	42	27
Grado intermedio	12	7	15	16	8

Grado alto	4	4	5	10	6
-------------------	---	---	---	----	---

Figura 2. Frecuencia de grado de gemación tumoral según año

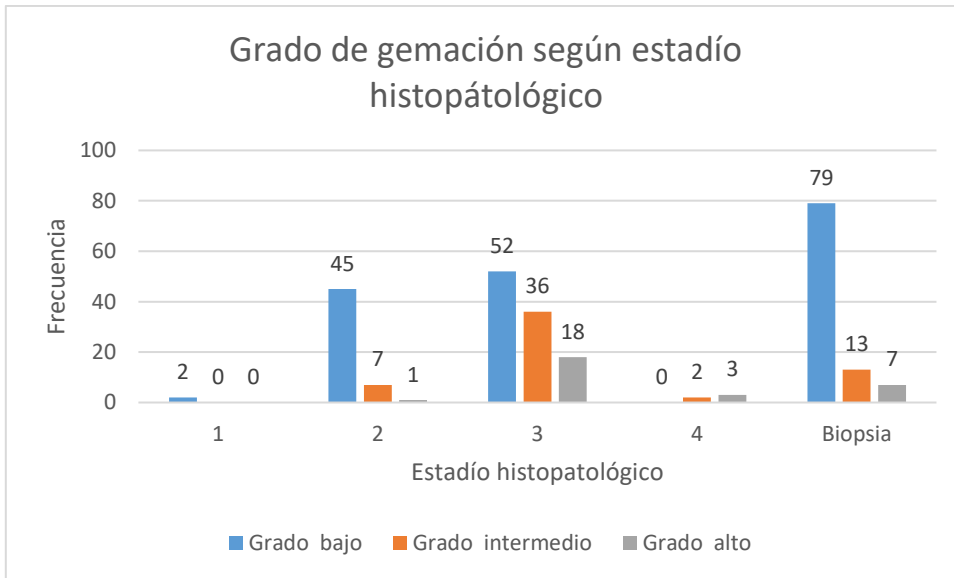


Con respecto a la relación entre el grado de gemación tumoral según el estadio histopatológico se observa que existe predominancia en el grado de gemación tumoral bajo. Seguido por el grado intermedio y por último el grado de gemación alto. Ver tabla 2 y figura 3.

Tabla 2. Grado de gemación según estadio histopatológico

Estadio histopatológico	Grado de gemación tumoral		
	Bajo	Intermedio	Alto
1	2	0	0
2	45	7	1
3	52	36	18
4	0	2	3
Biopsia	79	13	7

Figura 3. Grado de gemación según estadio histopatológico



Al evaluar la totalidad de la frecuencia del grado de gemación tumoral, se identificó que el más predominante es el grado bajo (67%), seguido del grado intermedio (22%) y por último el grado alto. Ver tabla 3 y figuras 4 y 5

Tabla 3. Frecuencia total de grado de gemación tumoral

Grado de gemación tumoral	Frecuencia	Porcentaje
Grado bajo	179	67%
Grado intermedio	58	22%
Grado alto	29	11%

Figura 4. Frecuencia total de grado de gemación tumoral (Frecuencia)

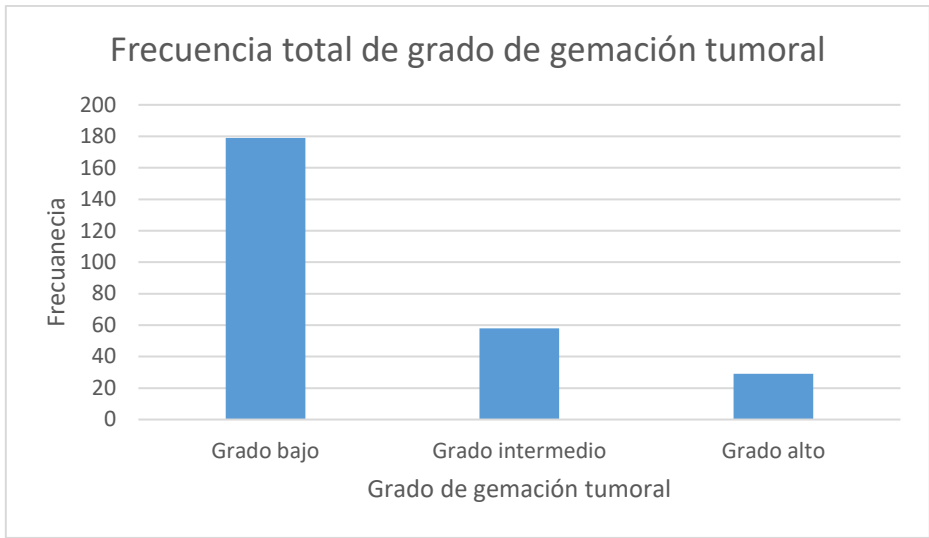
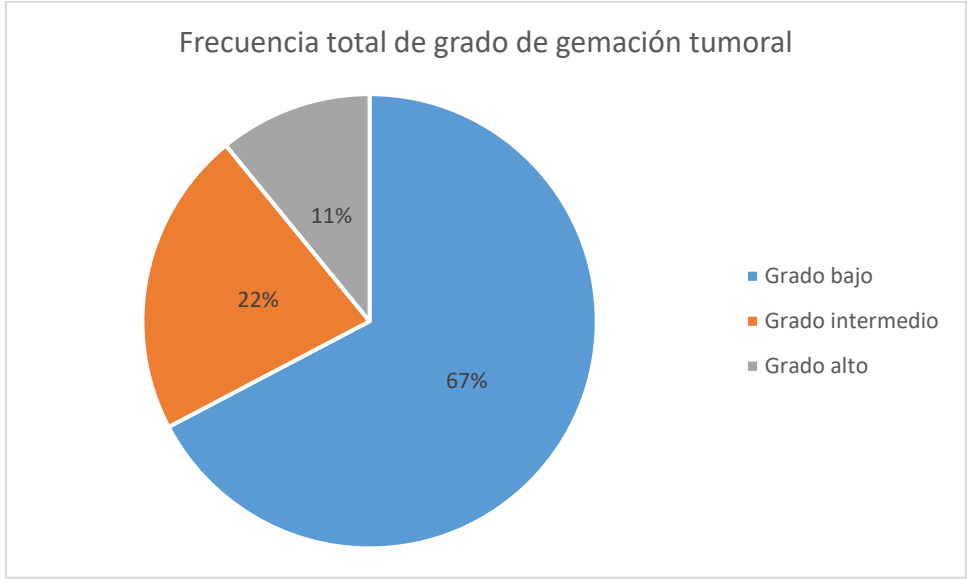


Figura 5. Frecuencia total de grado de gemación tumoral (Porcentaje)



A la evaluación del grado de gemación tumoral de los casos con estadio histopatológico 2 se observó que el 85% presentaron un grado bajo, el 13% un grado intermedio y un 2% un alto grado. Ver tabla 4 y figuras 6 y 7.

Tabla 4. Grado de gemación tumoral de pacientes con estadio histopatológico 2

Grado de gemación tumoral de pacientes con estadio histopatológico 2		
Grado de gemación tumoral	Frecuencia	Porcentaje
Bajo	45	85%
Intermedio	7	13%
Alto	1	2%

Figura 6. Grado de gemación tumoral de pacientes con estadio histopatológico 2 (Frecuencia)

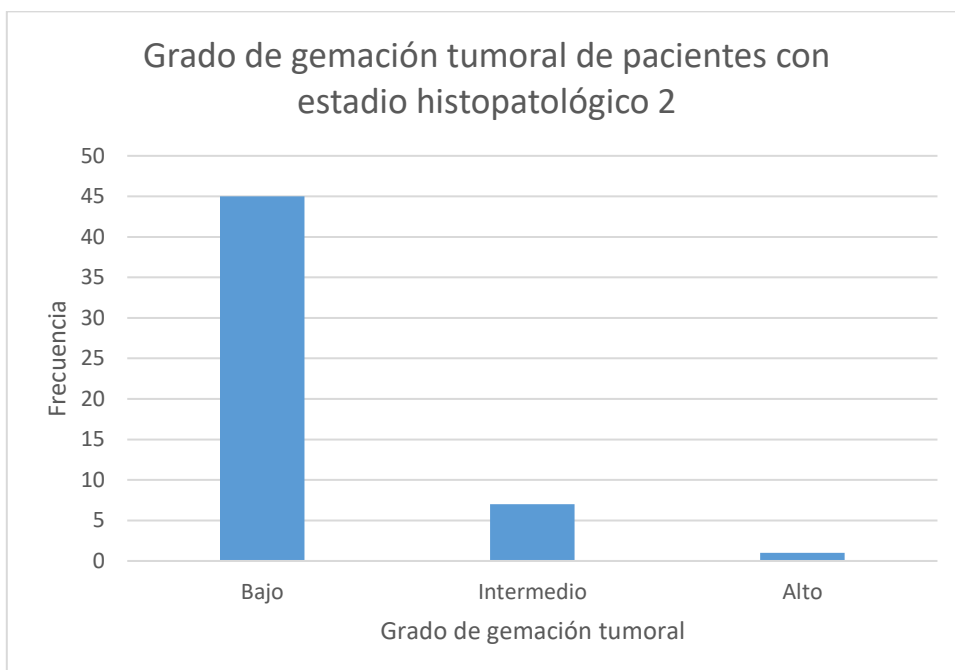
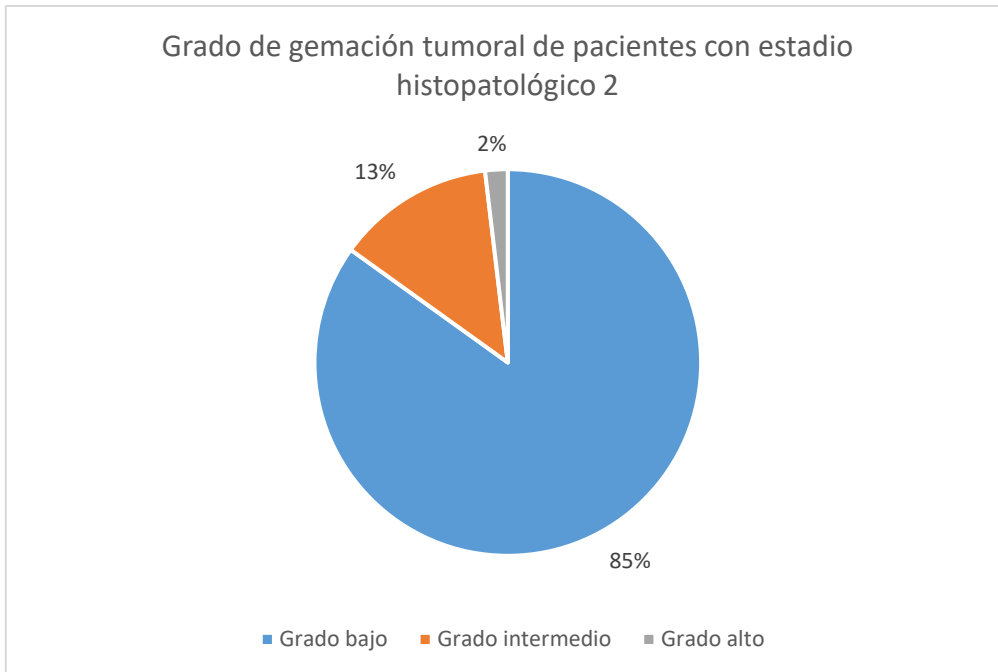


Figura 7. Grado de gemación tumoral de pacientes con estadio histopatológico 2 (Porcentaje)



Al estudio de los casos biopsia, se observó que el 80% correspondió a un grado de gemación tumoral bajo, el 13% a un grado de gemación intermedio y el 7% a un grado de gemación alto. Ver Tabla 5 y figuras 8 y 9

Tabla 5. Grado de gemación tumoral en casos biopsia evaluados

Grado de gemación tumoral en casos biopsia evaluados		
Grado de gemación tumoral	Frecuencia	Porcentaje
Grado bajo	79	80%
Grado intermedio	13	13%
Grado alto	7	7%

Figura 8. Grado de gemación tumoral en casos biopsia evaluados (Frecuencia)

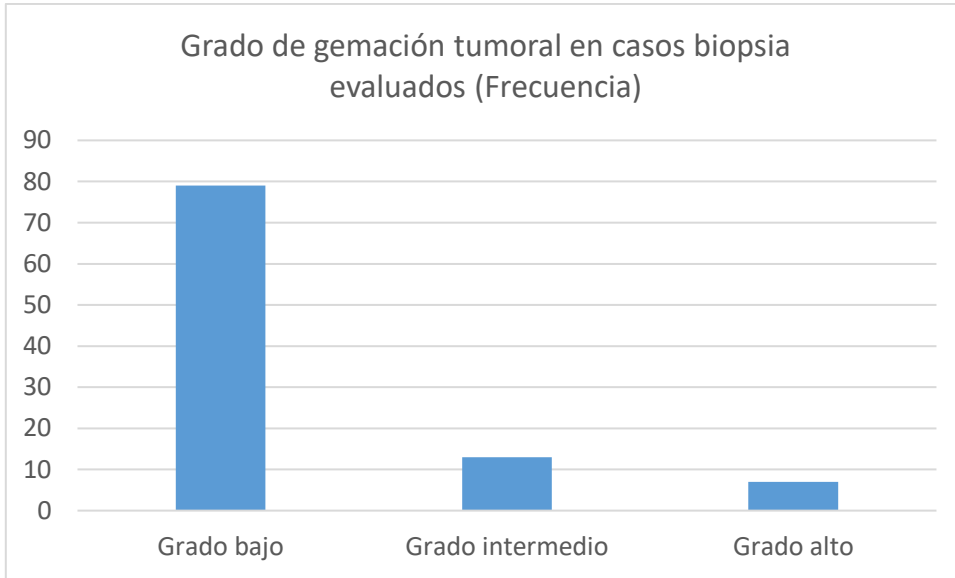
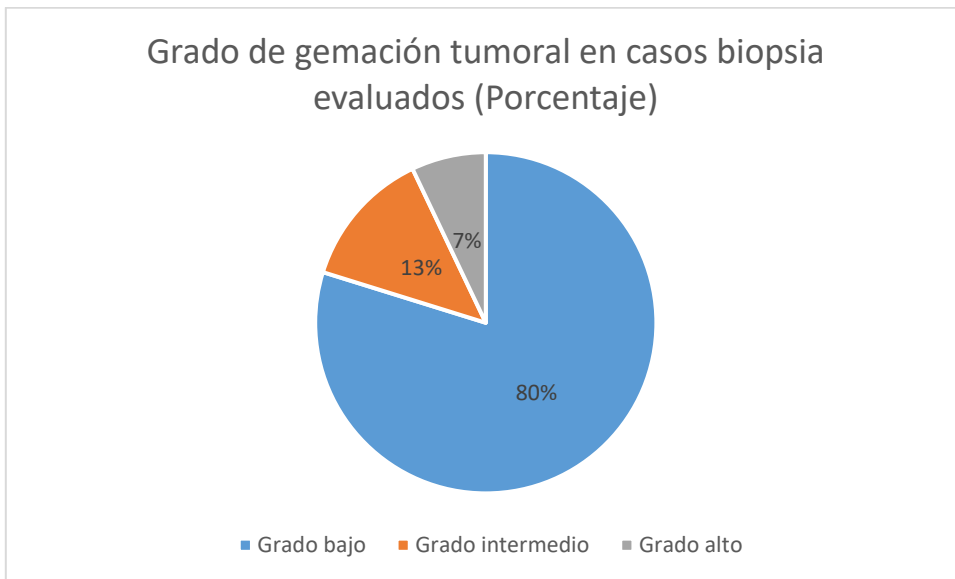


Figura 9. Grado de gemación tumoral en casos biopsia evaluados (Porcentaje)



Discusión

Se encontró que, de los 265 casos estudiados, la mayoría correspondieron a piezas quirúrgicas (63%) y la minoría a biopsias. Aplicando los criterios del consenso internacional para la gradificación de gemación tumoral, se permitió otorgar tres grados diferentes a todos los casos estudiados, recordando que:

- Grado de gemación baja: 0–4 yemas (Bd 1)
- Grado de gemación intermedia: 5–9 yemas (Bd 2)
- Grado de gemación alta: 10 o más yemas (Bd 3)

Se puede observar que existe una prevalencia a identificar un grado de gemación tumoral bajo, sin importar el estadio histopatológico o si la muestra estudiada es una biopsia, siendo la única excepción los casos con grado histopatológico 4, lo cual es acorde al grado de agresividad de la lesión y con su estadificación TNM. (1-2)

De igual forma de acuerdo a la frecuencia por año, se observó la predominancia de grado de gemación tumoral bajo, seguido del grado intermedio y finalmente por el grado alto. (4, 5, 7)

El estudio reveló que, en el total de todos los casos estudiados, el 67% correspondió a un grado de gemación tumoral bajo, el 22% al grado de gemación tumoral intermedio y el 11% al grado de gemación tumoral alto. (4, 5, 7)

De todos los casos con grado histológico 2. Solamente un 15% presentaron un grado de gemación tumoral mayor a grado bajo y dentro de estas, solo un 2% presentó un grado de gemación tumoral alto. Siendo este porcentaje el que representa riesgo elevado de metástasis y recurrencia de enfermedad. (10-12)

A la evaluación del grado gemación tumoral de los casos biopsias estudiados, en un 80% presentó a grado bajo, el 13% a grado intermedio y el 7% a alto grado. Si bien en las biopsias existe el riesgo de infravalorar el grado de gemación tumoral, el 20% identificado con un grado intermedio o alto pudiera sugerir un seguimiento

más cercano del paciente ante la posibilidad e un grado de gemación tumoral elevado en su borde infiltrante. (13, 15, 16)

Con respecto a los resultados obtenidos, se identifica la importancia del reporte del grado de gemación tumoral en todos los casos de diagnóstico de carcinoma colorrectal, sabiendo que este grado pudiese subestimarse a la evaluación en biopsias ya que no se identifica el frente tumoral del tumor. (2)

Conclusiones

1. El grado de gemación tumoral más frecuente a través de los años de 2018 a 2022 es el grado de gemación bajo, seguido por el grado intermedio y por último el grado de gemación alto
2. El grado de gemación tumoral más frecuente en todos los estadios histopatológico estudiados es el grado de gemación bajo, seguido por el grado intermedio y por último el grado de gemación alto
3. La predominancia del grado de gemación tumoral otorgado en biopsias fue el grado de gemación bajo
4. El principal grado de gemación tumoral asignado en todos los tipos de biopsia y de piezas quirúrgicas evaluadas fue el grado de gemación bajo
5. La investigación servirá de base para próximos estudios que busquen explorar la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes con carcinoma colorrectal

Limitaciones

La 37% de las muestras estudiadas fueron estudios de biopsias y no piezas quirúrgicas, lo cual puede sub estimar el grado de gemación tumoral al no valorarse el frente invasivo

Conflicto de intereses

"El autor libremente declara no tener ningún conflicto de intereses en su investigación"

Financiamiento

No aplica al presente estudio.

Fuentes de información

1. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi M. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer [Internet]. Vol. 18, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2017. p. 197. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18010197>
2. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016 [Internet]. Vol. 30, Modern Pathology. Springer Science and Business Media LLC; 2017. p. 1299-311. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2017.46>
3. Oh BY, Park YA, Huh JW, Yun SH, Kim HC, Chun HK, et al. Prognostic Impact of Tumor-Budding Grade in Stages 1–3 Colon Cancer: A Retrospective Cohort Study [Internet]. Vol. 25, Annals of Surgical Oncology. Springer Science and Business Media LLC; 2017. p. 204-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-017-6135-5>
4. Ueno H, Ishiguro M, Nakatani E, Ishikawa T, Uetake H, Matsuda C, et al. Prospective Multicenter Study on the Prognostic and Predictive Impact of Tumor Budding in Stage II Colon Cancer: Results From the SACURA Trial [Internet]. Vol. 37, Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2019. p. 1886-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.18.02059>
5. Landau MA, Zhu B, Akwuole FN, Pai RK. Histopathological Predictors of Recurrence in Stage III Colon Cancer: Reappraisal of Tumor Deposits and

Tumor Budding Using AJCC8 Criteria [Internet]. Vol. 27, International Journal of Surgical Pathology. SAGE Publications; 2018. p. 147-58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1066896918787275>

6. Okamura T, Shimada Y, Nogami H, Kameyama H, Kobayashi T, Kosugi S ichi, et al. Tumor Budding Detection by Immunohistochemical Staining is Not Superior to Hematoxylin and Eosin Staining for Predicting Lymph Node Metastasis in pT1 Colorectal Cancer [Internet]. Vol. 59, Diseases of the Colon & Rectum. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2016. p. 396-402. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/DCR.0000000000000567>

7. Rogers AC, Winter DC, Heeney A, Gibbons D, Lugli A, Puppa G, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer [Internet]. Vol. 115, British Journal of Cancer. Springer Science and Business Media LLC; 2016. p. 831-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.274>

8. Jurescu A, Dema A, Văduva A, Gheju A, Vița O, Barna R, et al. Poorly differentiated clusters and tumor budding are important prognostic factors in colorectal carcinomas [Internet]. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. Association of Basic Medical Sciences of FBiH; 2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17305/bjbms.2021.6110>

9. Haddad TS, Lugli A, Aherne S, Barresi V, Terris B, Bokhorst JM, et al. Improving tumor budding reporting in colorectal cancer: a Delphi consensus study [Internet]. Vol. 479, Virchows Archiv. Springer Science and Business Media LLC; 2021. p. 459-69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-021-03059-9>

10. Leite Canguçu A, Valério E, Bonfim Pimenta Peixoto R, Cordeiro Felismino T, Abdon Lopes de Mello C, Neotti T, et al. The prognostic influence of tumour

budding in Western patients with stage II colorectal cancer [Internet]. Vol. 14, *ecancermedicalscience*. Ecaner Global Foundation; 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2020.1130>

11. Zengin M, Çifci A. Tumour budding in preoperative biopsy specimens is a useful prognostic index for identifying high-risk patients in early-stage (pN0) colon cancer. [Internet]. Vol. 50, *Turkish journal of medical sciences*, 2020. p. 375-385. Disponible en: <https://doi.org/10.3906/sag-1903-142>

12. Jäger T, Neureiter D, Fallaha M, Schredl P, Kiesslich T, Urbas R, et al. The potential predictive value of tumor budding for neoadjuvant chemoradiotherapy response in locally advanced rectal cancer [Internet]. Vol. 194, *Strahlentherapie und Onkologie*. Springer Science and Business Media LLC; 2018. p. 991-1006. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-018-1340-0>

13. Cappellesso R, Luchini C, Veronese N, Lo Mele M, Rosa-Rizzotto E, Guido E, et al. Tumor budding as a risk factor for nodal metastasis in pT1 colorectal cancers: a meta-analysis [Internet]. Vol. 65, *Human Pathology*. Elsevier BV; 2017. p. 62–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2017.04.013>

14. Nagata K, Shinto E, Yamadera M, Shiraishi T, Kajiwara Y, Okamoto K, et al. Prognostic and predictive values of tumour budding in stage IV colorectal cancer [Internet]. Vol. 4, *BJS Open*. Oxford University Press (OUP); 2020. p. 693–703. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/bjs5.50300>

15. Müller F, Lugli A, Dawson H. Tumor Budding beim kolorektalen Karzinom – Informationen zur klinischen Anwendung und Anleitung zur praktischen Bestimmung [Internet]. Vol. 43, *Der Pathologe*. Springer Science and Business Media LLC; 2021. p. 45–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00292-021-01016-6>

16. Mehta A, Goswami M, Sinha R, Dogra A. Histopathological Significance and Prognostic Impact of Tumor Budding in Colorectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2018 sep;19(9). Disponible en: <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.9.2447>

Anexos

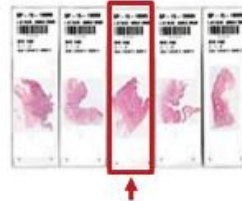
Anexo 1.

Procedimiento propuesto por el ITBCC 2016 para el reporte del grado gemación tumoral en cáncer colorrectal en la práctica diagnóstica diaria. (Tomado de: Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016)

- 1 Define the field (specimen) area for the 20x objective lens of your microscope based on the eyepiece field number (FN) diameter

Objective magnification: 20		
Eyepiece FN Diameter (mm)	Specimen Area (mm ²)	Normalization Factor
18	0.636	0.810
19	0.709	0.903
20	0.785	1.000
21	0.866	1.103
22	0.950	1.210
23	1.039	1.323
24	1.131	1.440
25	1.227	1.563
26	1.327	1.690

- 2 Select the H&E slide with greatest degree of budding at the invasive front



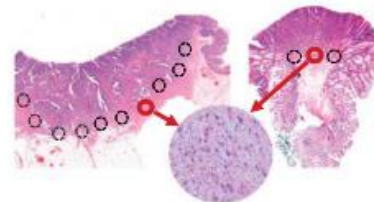
- 3 Scan 10 individual fields at medium power (10x objective) to identify the "hotspot" at the invasive front



For surgical resection specimens, scan 10 fields

For pT1 endoscopic resections (usually <10 fields available), scan all

- 4 Count tumor buds in the selected "hotspot" (20x objective)



Selected hotspot indicated in red

- 5 Divide the bud count by the normalization factor (figure 2) to determine the tumor bud count per 0.785mm²

$$\text{Tumor bud count per } 0.785 \text{ mm}^2 = \frac{\text{Bud count (20x objective)}}{\text{Normalization factor}^*}$$

Bd1 (low):	0-4 buds	} per 0.785 mm ²
Bd2 (intermediate):	5-9 buds	
Bd3 (high):	≥10 buds	

Select the budding [Bd] category based on bud count and indicate the absolute count per 0.785mm² (see reporting example)

Reporting example:
Tumor budding: Bd3 (high), count 14 (per 0.785 mm²)

