

Cribatge de càncer colorectal

Dra. Míriam Cuatrecasas
Hospital Clínic
mquatrec@clinic.cat

Programes de prevenció

- Evitar aparició (**prevenció primària**)
- Detecció precoç (**prevenció secundària**)

Cribatge de CCR: Identificar individus asimptomàtics amb lesions precanceroses o en fase inicial de la progressió tumoral

- Minimitzar l'impacte al pronòstic del pacient un cop presenta el procés (**prevenció terciària**)

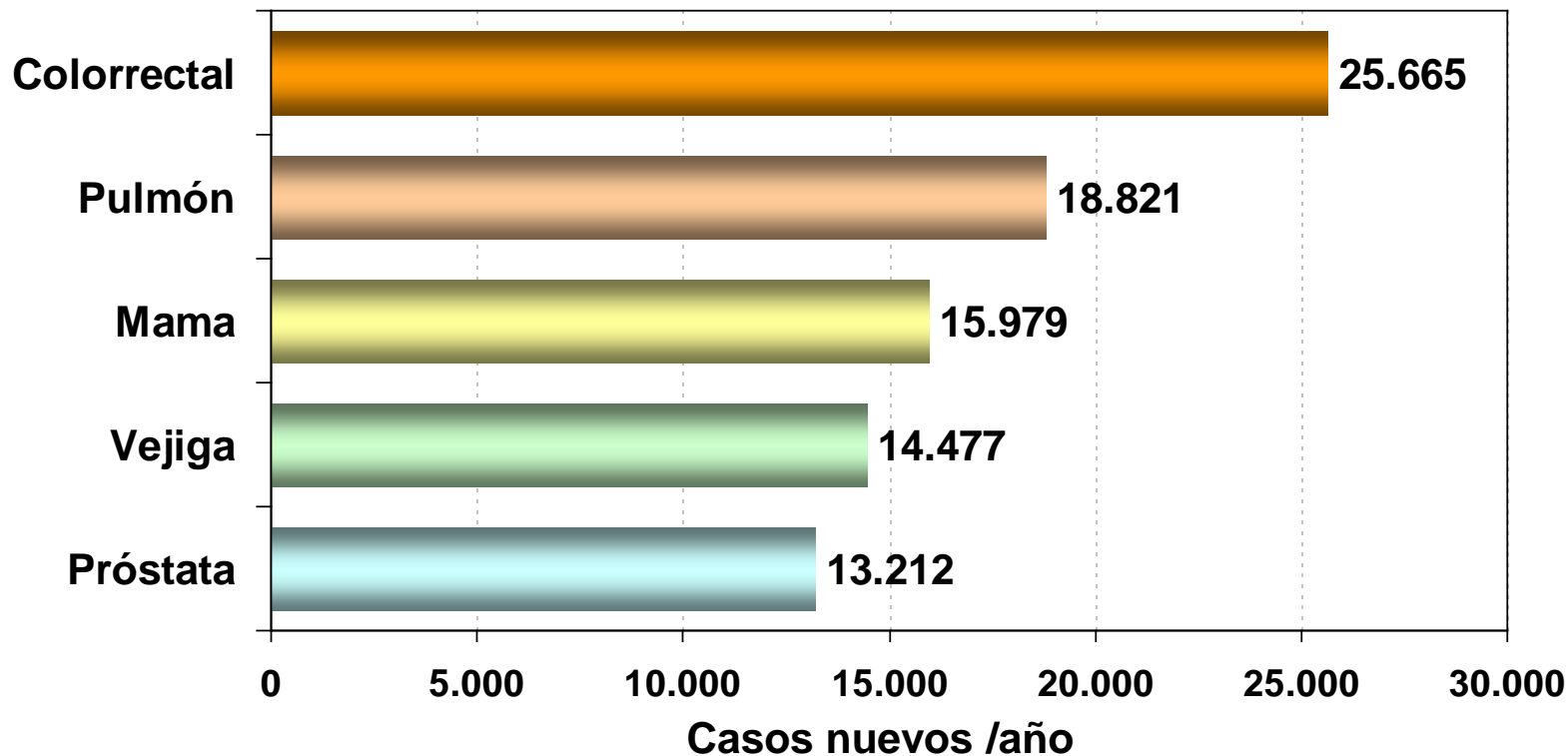
Condicions per al cribatge poblacional (*Frame and Carlson, 1975*)

- Problema de salut important
- Història natural ben establerta, etapa inicial assintomàtica
- Detecció precoç disminueix morbi-mortalitat
- Tractament eficaç i ben acceptat
- Prova de cribatge adequada
- Bona relació cost-efectivitat

Requisits **tècniques** de cribatge del CCR

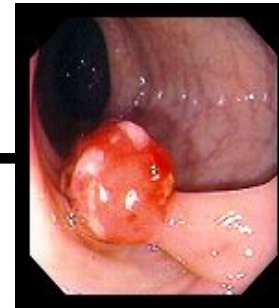
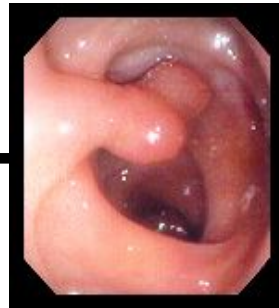
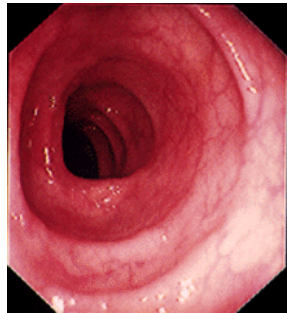
- Ser **sensibles** per a detectar adenomes i CCR
- Ser **específiques** per tal d'evitar falsos positius
- Ser **acceptades** per la població en quant a seguretat, confort i accessibilitat
- Han de tenir en compte la història natural de la neoplàsia
- Han de ser **cost-efectives**

Incidència de càncer a Espanya



Natural history of CRC

10 years



Normal

Mucosa at risk
Aberrant crypt
foci

Tubular
Adenoma

High-grade
Dysplasia

Adenocarcinoma

Germ
line/acquired
somatic "first
hit" APC

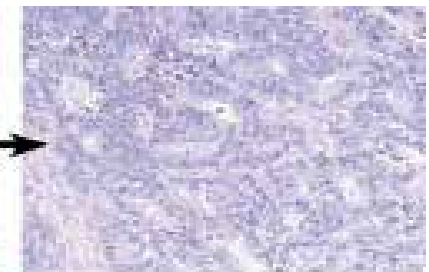
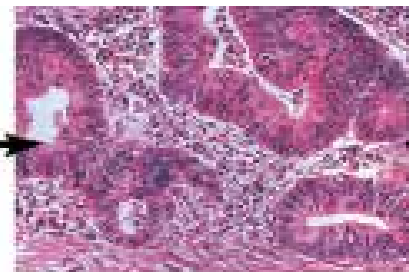
Methylation /
activation "2nd hit"
APC/b-catenin

Protooncogene
mut K-RAS
CIN or MSI

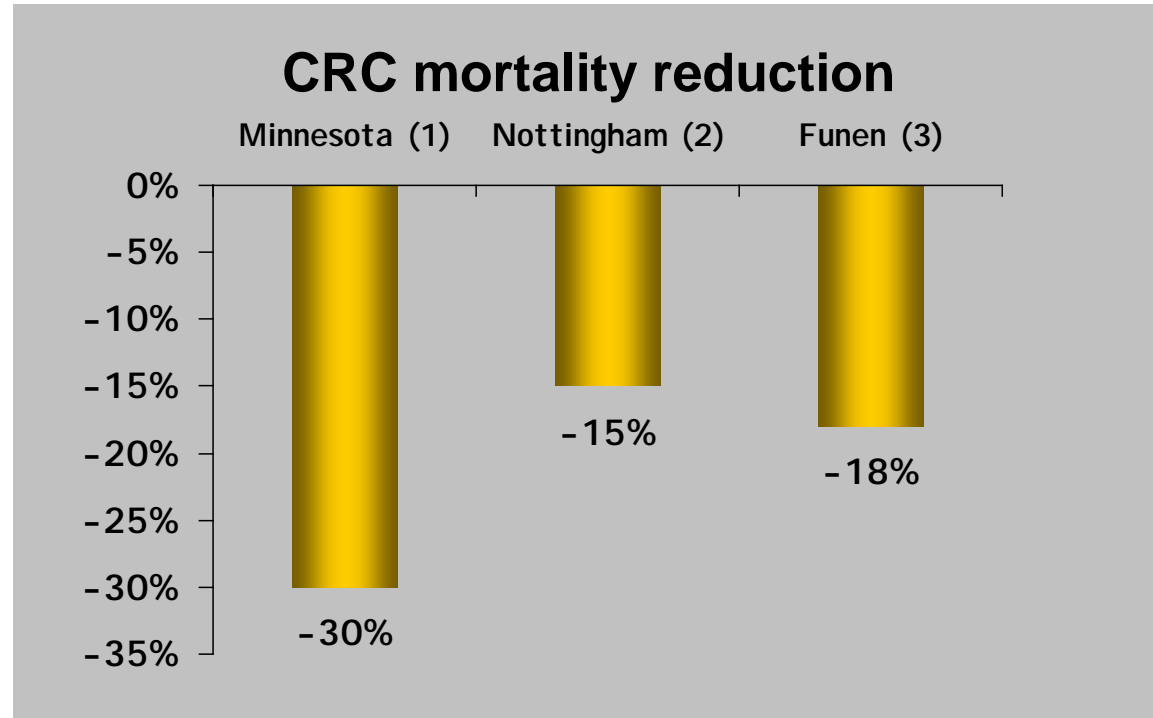
Homozygous loss
suppressor genes
p53, LOH18q,
SMAD2,4, ↑COX2

Additional mut, gross
chromosome alt,
telomerase, ↑genes

Progressive accumulation of mutations (APC, RAS, p53, etc...)



Screening in average-risk population: fecal occult blood testing (FOBT)

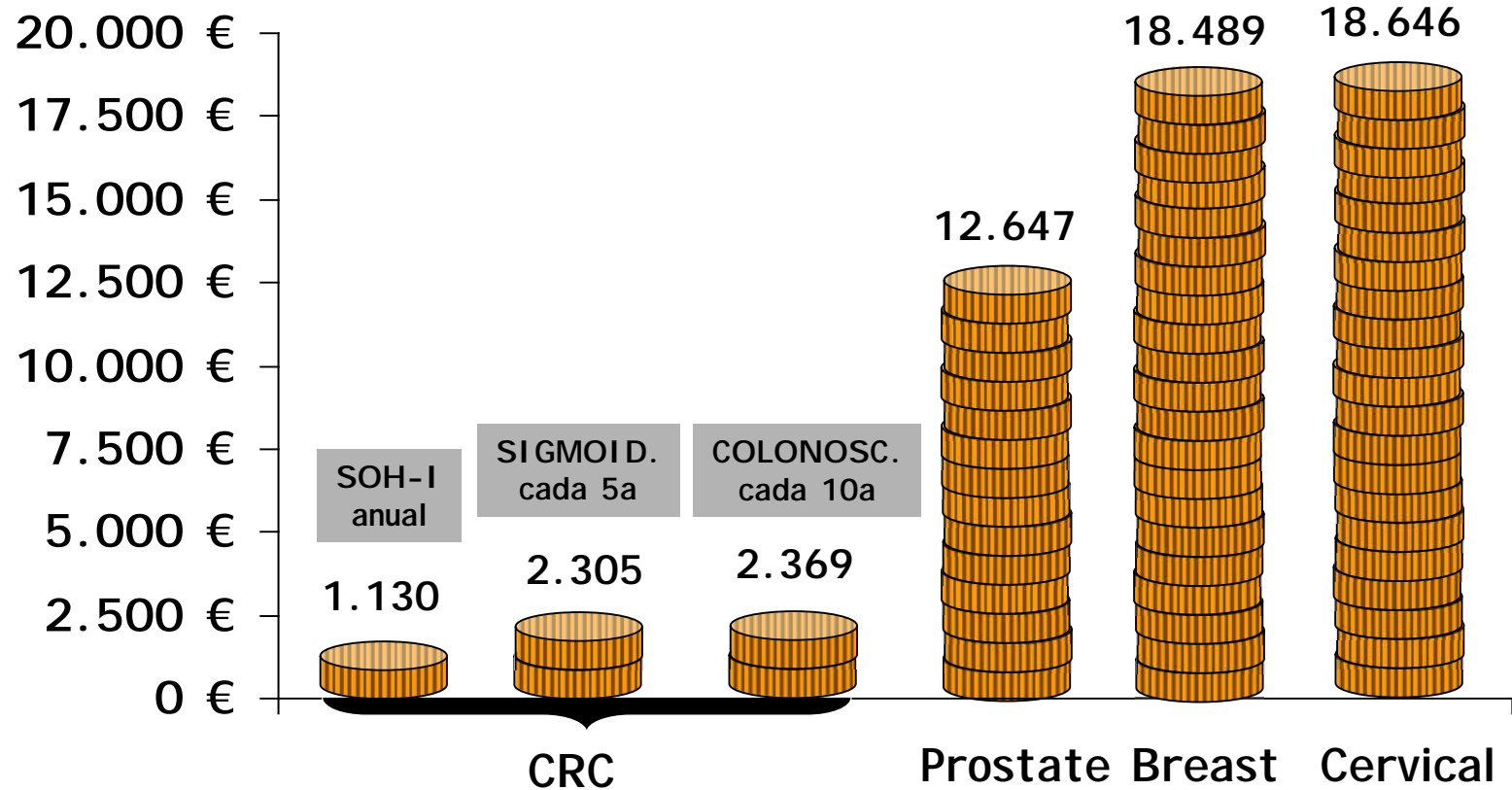


Evidence: 1a
Recommendation: A

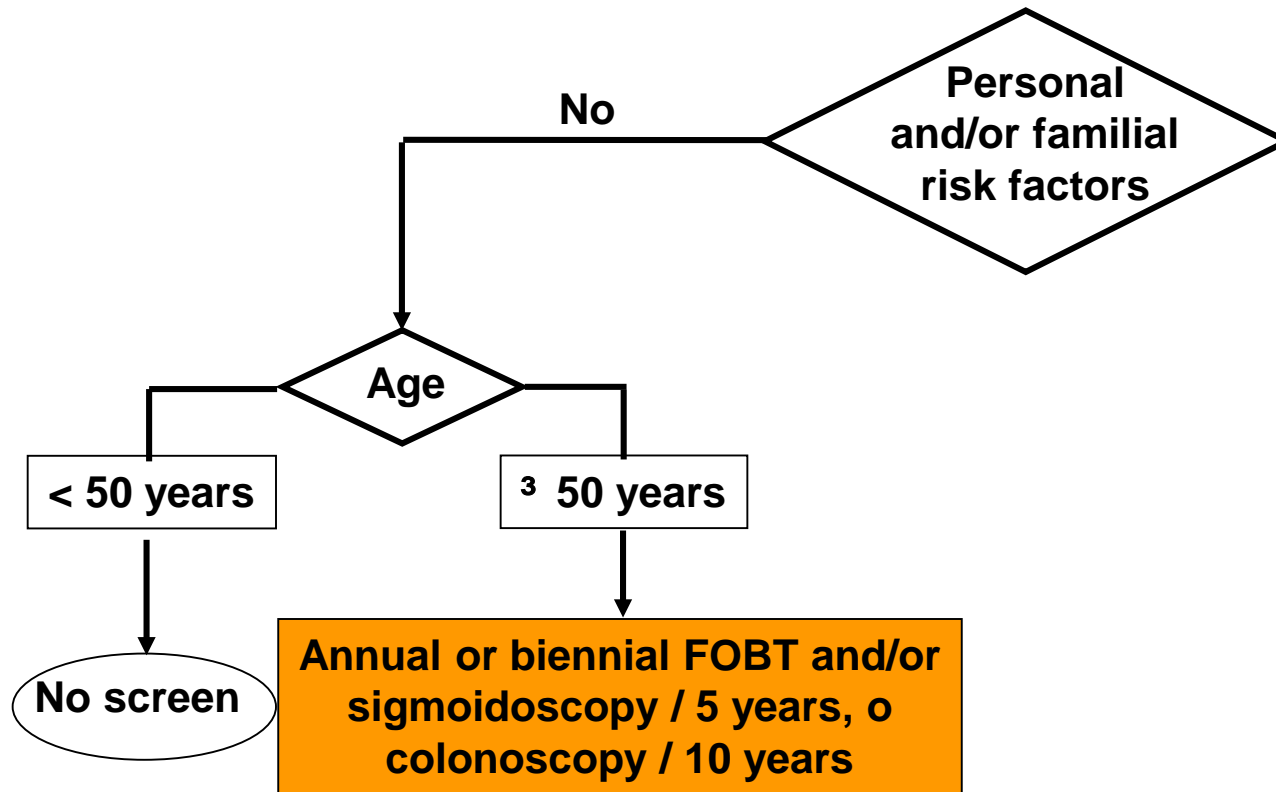
¹Mandel *et al.* NEJM 1993
²Hardcastle *et al.* Lancet 1996
³Kronborg *et al.* Lancet 1996

Cancer screening: cost-effectiveness

Cost/QALY



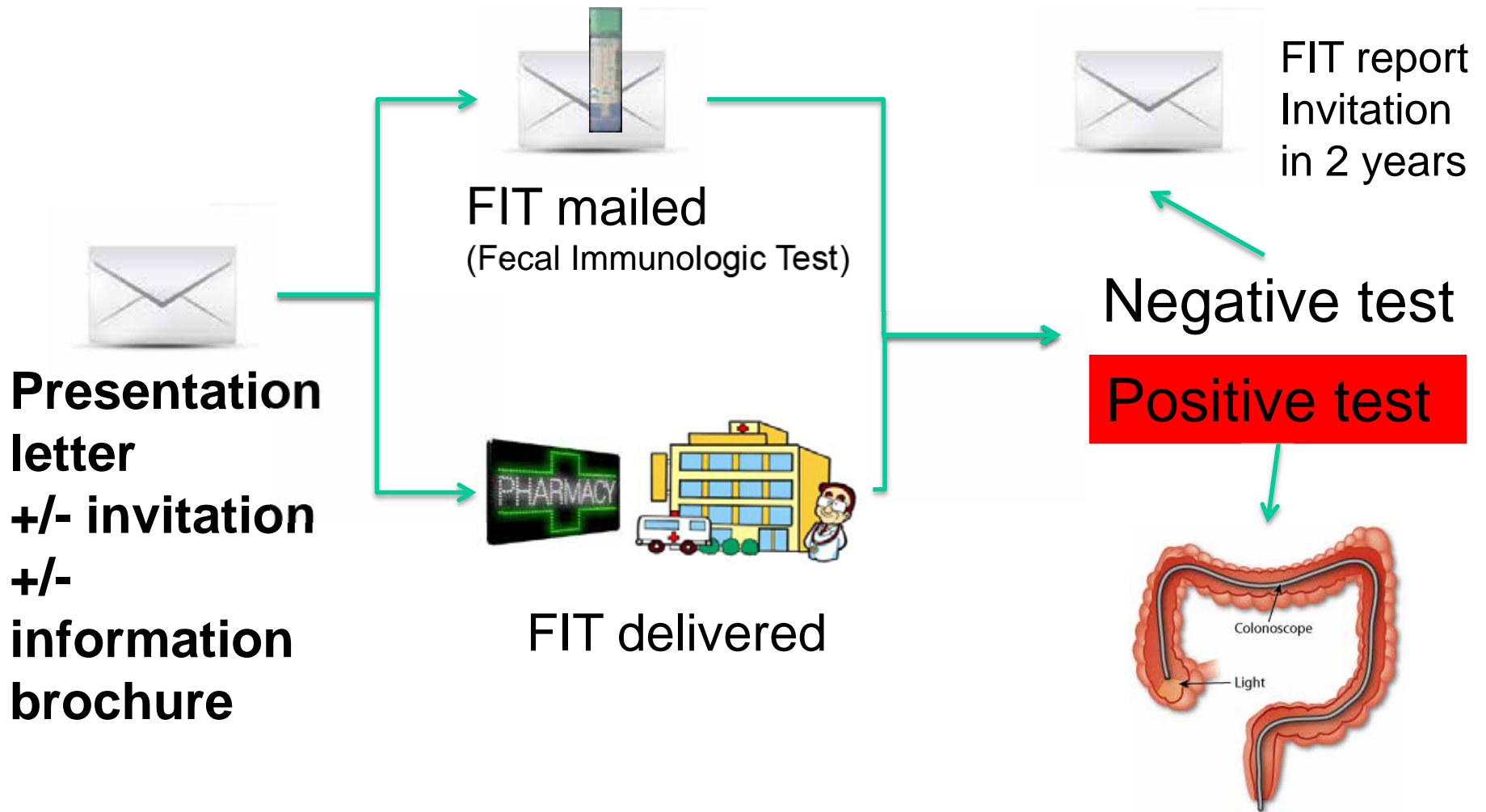
CRC screening in average-risk population



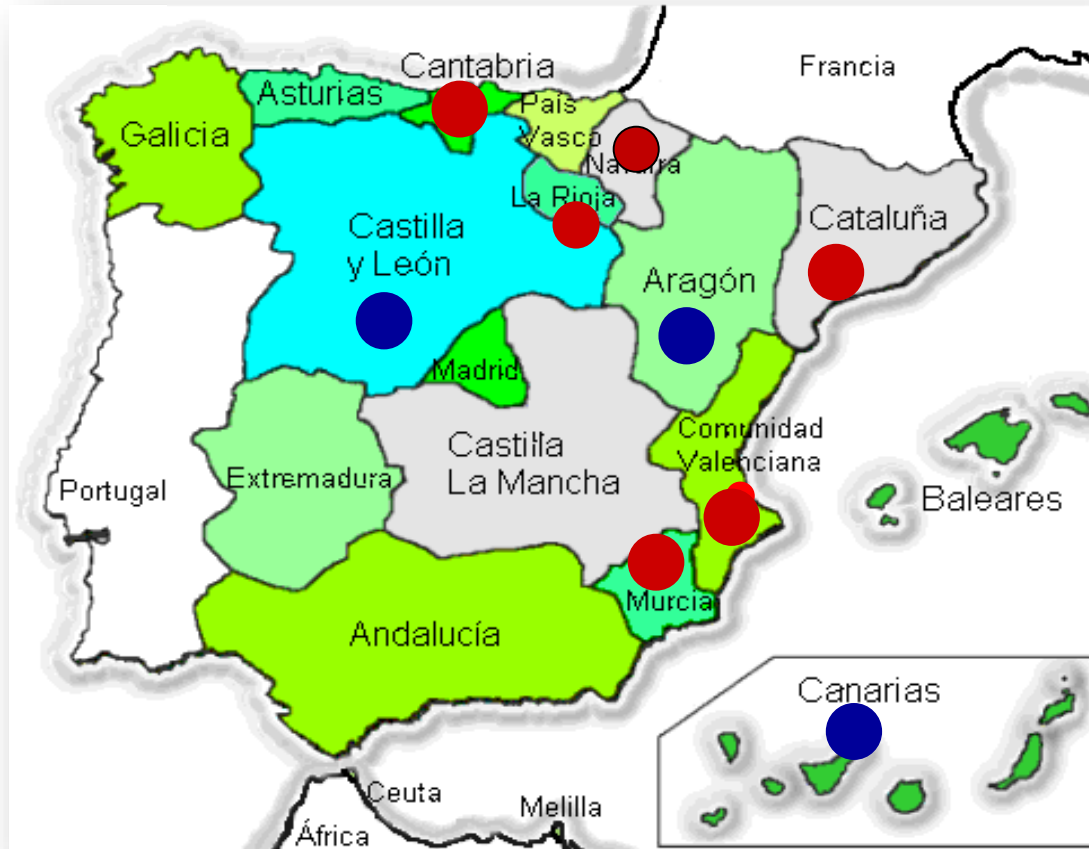
- U.S. Preventive Services Task Force
- U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer
- American Cancer Society
- AEG – semFYC - Cochrane



Invitation procedure



Cribado CCR en España



17%

● Con programa de base poblacional

● Sin programa de base poblacional

23/07/2013: Cartera básica de servicios asistenciales del SNS

[El 17% de la población española tiene acceso al cribado de CCR](#)

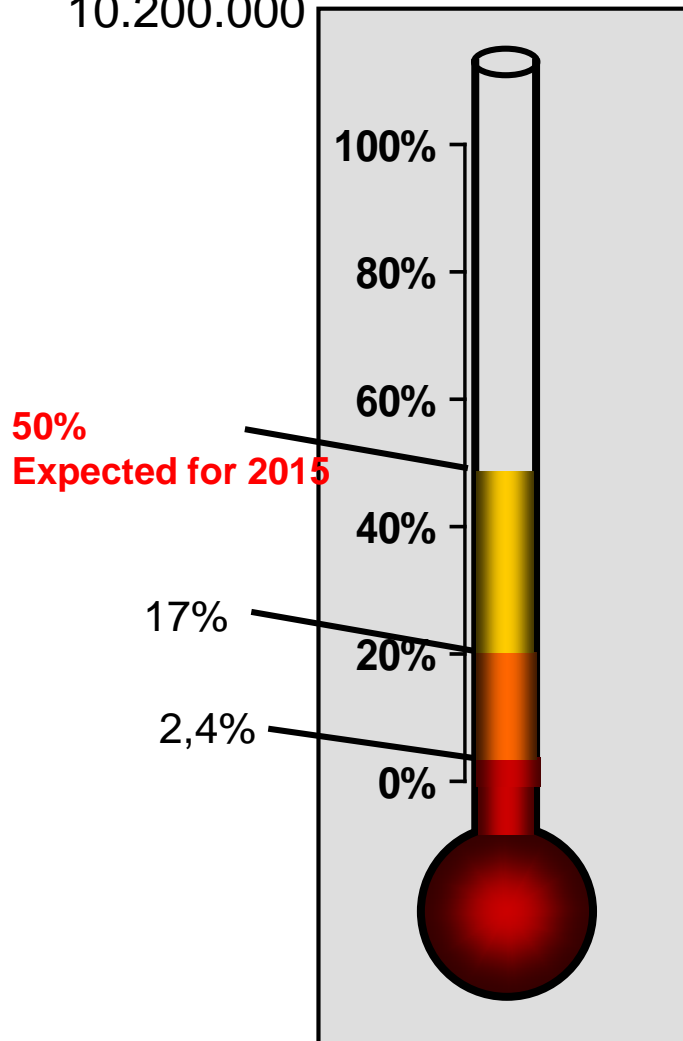
Objetivo 2015: cobertura nacional del 50% (Ministerio + CCAA).

Jano.es. Jueves, 14 de marzo de 2013

“Preventometer” in Spain

Target population

10.200.000



Expected new programs + extension

- Andalucia
- Balearic islands
- Madrid
- Castilla la Mancha
- Asturias



Programs extension




Operative programs

Programa de detecció precoç de càncer de còlon i recte


CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari



Programa de Detecció Precoç de CCR de Barcelona

 Institut Català de la Salut
Servei d'Atenció Primària
Esquerra de Barcelona



 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

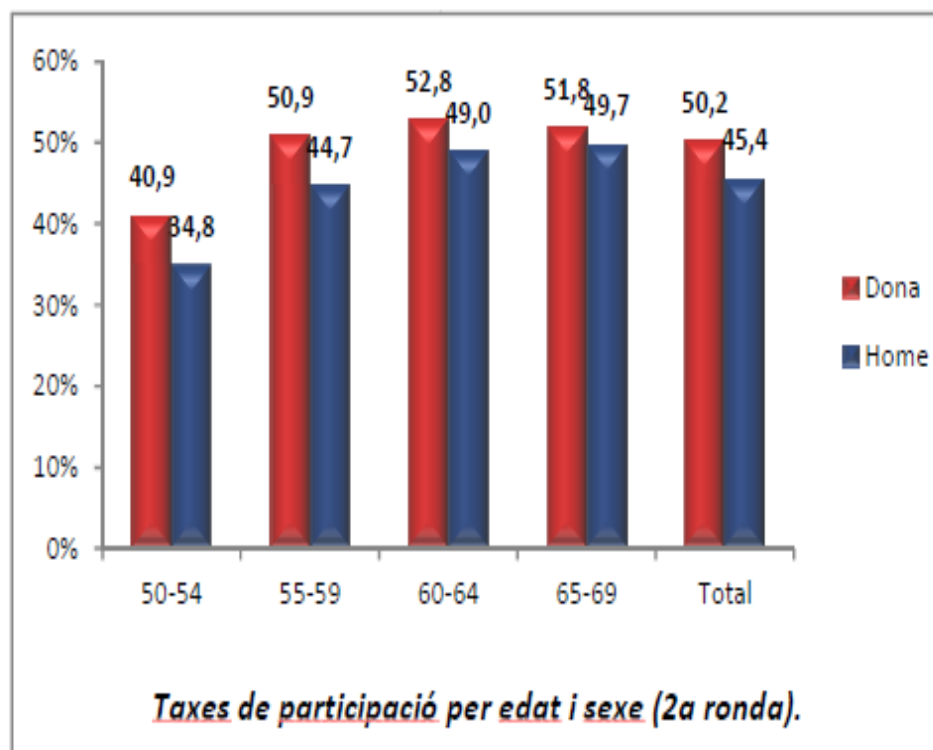


Programa de detecció precoç de càncer de còlon i recte de Barcelona

RONDA 2

Data d'actualització 10/11/2014

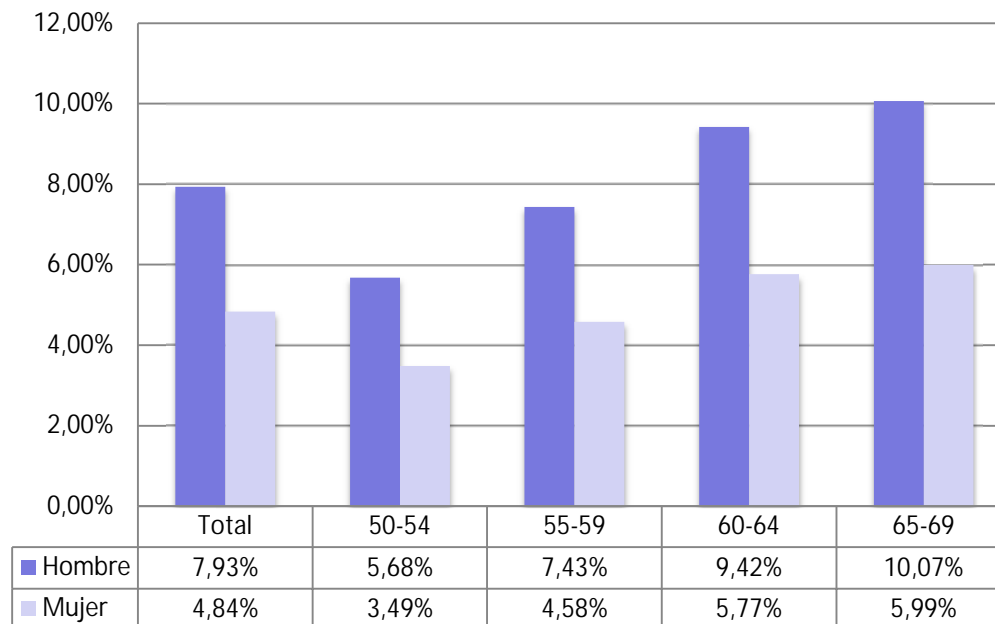
Entre gener de 2012 i desembre de 2013 es va dur a terme la segona ronda del Programa de detecció precoç de càncer de còlon i recte. Hi van participar un total de 81.777 persones, assolint una **taxa de participació del 48%** (cinc punts superior a l'obtinguda en ronda 1). En un 5,2% d'aquestes persones la prova va resultar positiva, i després de la realització de 3.599 colonoscòpies es van detectar un total de 165 càncers, 1.234 adenomes d'alt risc i 696 de baix risc. Com era esperable, tant la taxa de positivitat com les de deteccions són menors que en la primera ronda.



Resultats PDSOHi

OC-Sensor®: punt de tall 100 Ng Hb/ml

	n	%	ABS
PDSOHi positiva (% participació)	4.969	6,22%	[4,4-9,5]

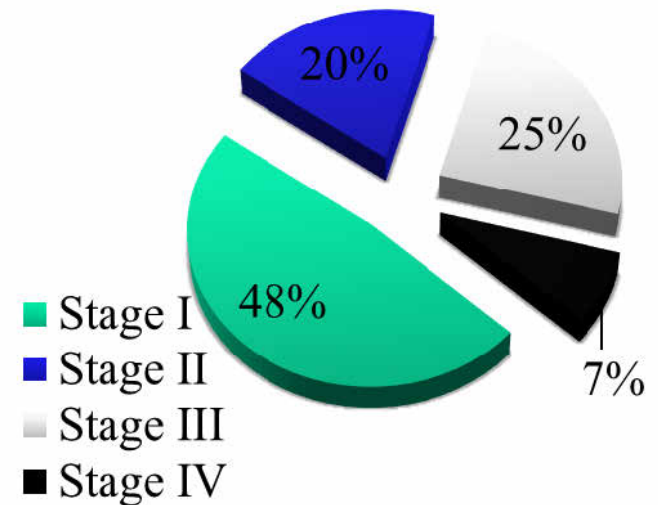
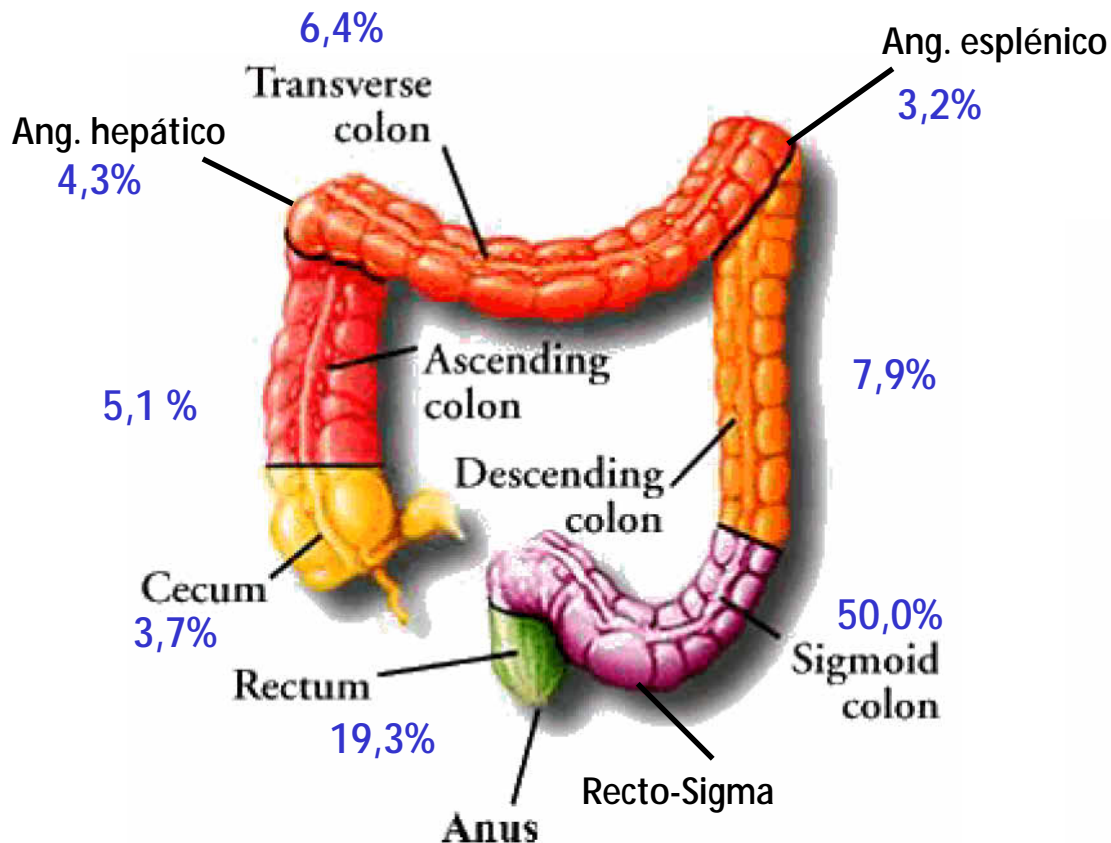


Resultats Colonoscòpia

	n	%	% ABS
Colonoscopias con resultado	4.007	100%	
Normal-negativa	1086	27,1%	[21,3-35,1]
Pólipos hiperplásicos/inflamatorios	206	5,1%	[2,0-12,2]
Poliposis	99	2,5%	[0-9,3]
Enfermedad inflamatoria intestinal	25	0,6%	[0-2,1]
Adenomas bajo riesgo	706	17,6%	[9,5-24,6]
Adenoma alto riesgo	1.492	37,2%	[31,8-47,5]
Cáncer Colorrectal	401	10.0%	[5,9-21,6]
<i>Cáncer insitu</i>	<i>165</i>	<i>41.1%</i>	
<i>Cáncer invasivo</i>	<i>236</i>	<i>58.9%</i>	

Carcinomas

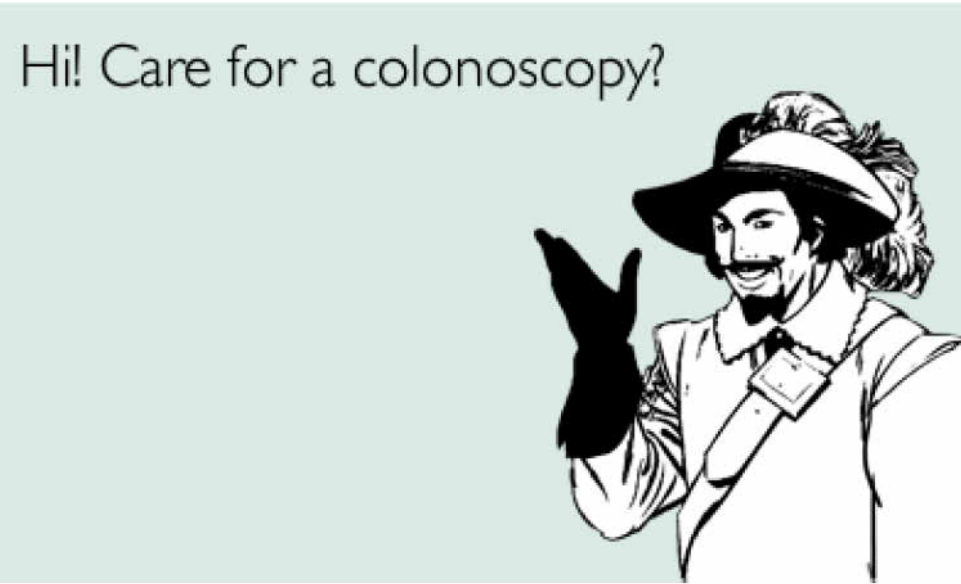
- Casos diagnosticados: 236
- 150 (63,56%) hombres, edad media: 61,26 años (DE 5,26)
- 2,95 por cada 1000 participantes

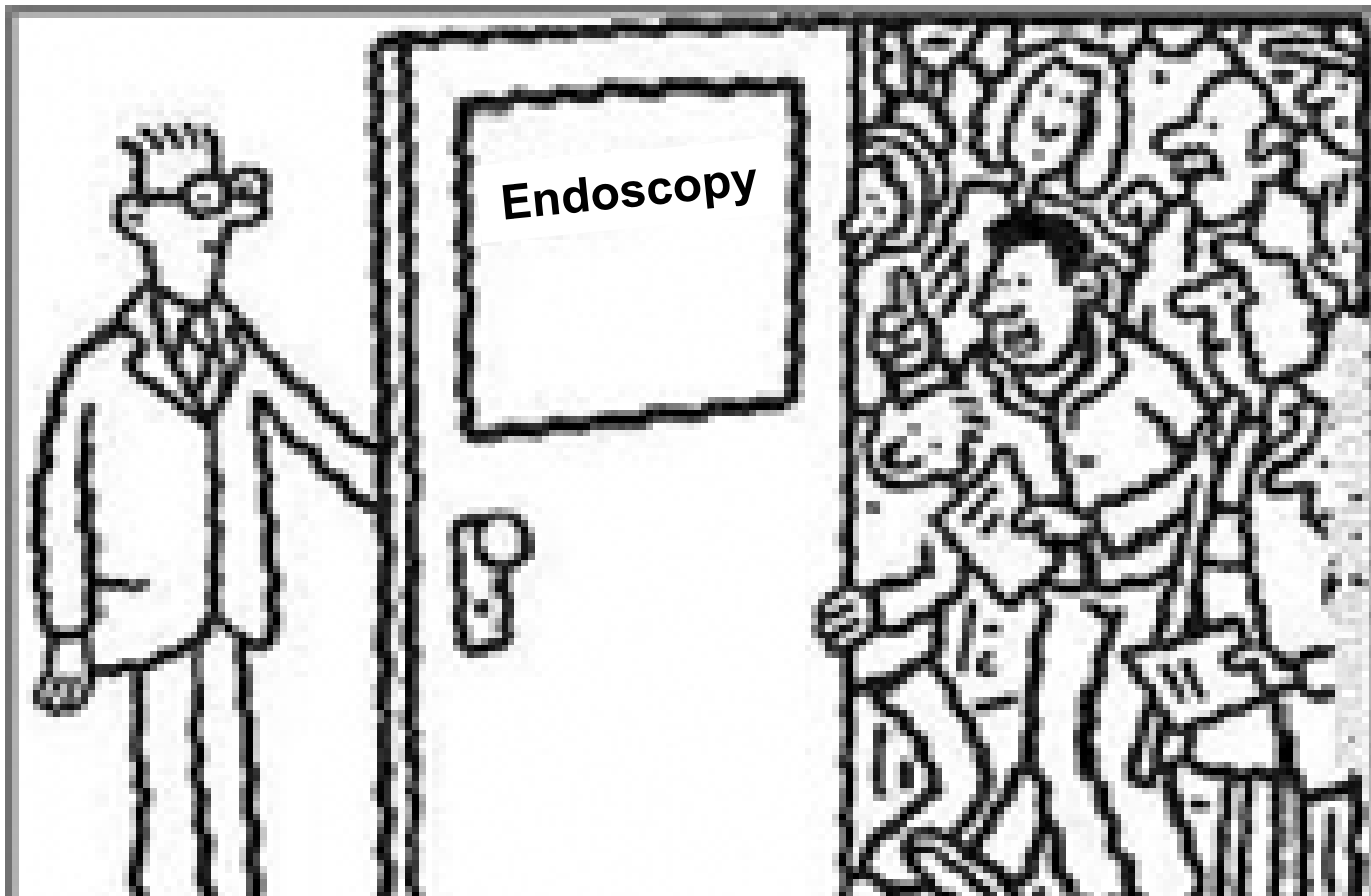


Consequències del programa de cribatge per les unitats d'Endoscòpia Digestiva



**DON'T BE A FOOL
TEST YOUR STOOL**





Consequències del programa de cribatge pels Serveis d'Anatomia Patològica

INFORME

Se ha obtenido el consentimiento informado previa explicación detallada por parte del endoscopista de los beneficios y riesgos de la exploración.

COLONOSCOPIA:

Aparato: OLYMPUS CF-H185L; 2610914

Motivo de la exploración:

Cribado poblacional de neoplasia colorectal con test de sangre oculta en heces positivo

Premedicación: Dr. _____)

Se administra Propofol / Remifentanilo por el Servicio de Anestesia.

Tipo de Insuflación:

Se realiza exploración con CO2

Preparación:

Clasificación Boston por segmentos: 2+3+3

Preparación excelente (Clas Boston > 7 con ningún segmento < 2): Mucosa visualizada en su totalidad. Ausencia de restos no aspirables.

Extensión exploración:

Se explora todo el colon hasta el ciego.

Exploración:

En colon ascendente se identifica un pólipo plano-elevado de 5 mm (tubo 1) y en colon descendente pólipo sesil de 5 mm (tubo 2). Ambos se resecan con asa fría.



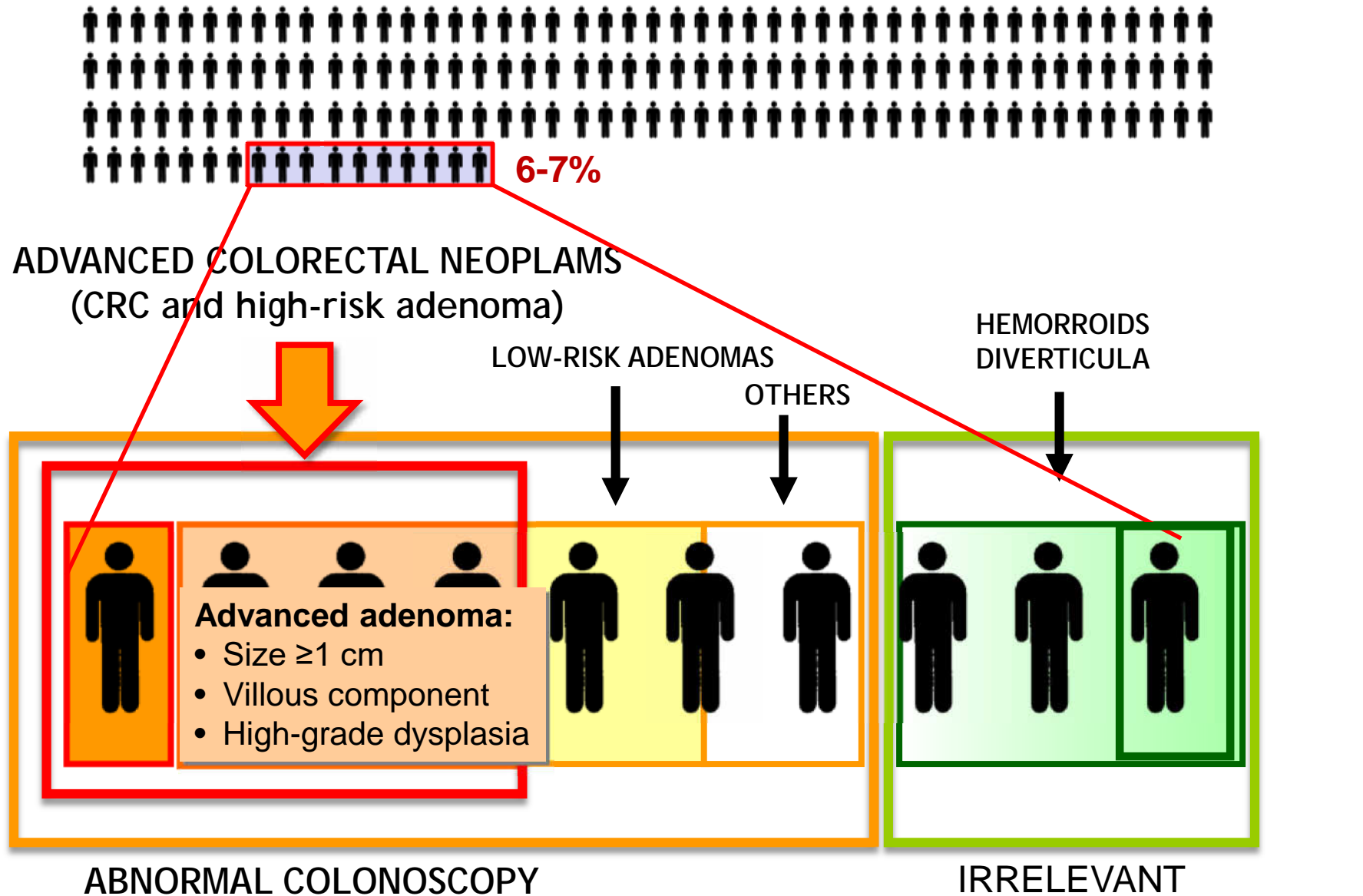
Beneficis sanitaris i conseqüències “científiques” del programa de cribatge

- Detecció d'adenomes avançats i de CCR precoç - millora el pronòstic dels pacients amb CCR
- Millora diagnòstica de lesions incipients
- Identificació i diagnòstic lesions serrades
- Millora del seguiment dels pacients
- Reducció del carcinoma post-colonoscòpia (carcinoma d'interval)

Beneficis sanitaris i conseqüències “científiques” del programa de criatge

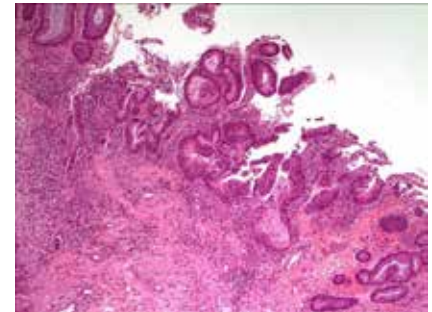
- Detecció d'adenomes avançats i de CCR precoç - millora el pronòstic dels pacients amb CCR
- Millora diagnòstica de lesions incipients
- Identificació i diagnòstic lesions serrades
- Millora del seguiment dels pacients
- Reducció del carcinoma post-colonoscòpia (carcinoma d'interval)

Endoscopic finding in FIT-positive participants



Carcinoma colorectal precoz (CCR-P)

- **Carcinoma colorectal precoz:** Carcinoma limitado a la submucosa (pT1)
La mayoría se originan en adenomas
- **Pólipo maligno:** Pólipo endoscópicamente benigno con diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante (pT1)
- Tras un diagnóstico de pólipo maligno
Según la presencia de factores histológicos de alto riesgo en el pólipo
 - Tratamiento conservador
 - Resección quirúrgica del segmento de colon



Beneficis sanitaris i conseqüències “científiques” del programa de criatge

- Detecció d'adenomes avançats i de CCR precoç - millora el pronòstic dels pacients amb CCR
- **Millora diagnòstica de lesions incipients**
- Identificació i diagnòstic lesions serrades
- Millora del seguiment dels pacients
- Reducció del carcinoma post-colonoscòpia (carcinoma d'interval)

Informe estructurat dels pòlips malignes (pT1)

Proposta d'homogenització diagnòstica
en el context del programa de cribatge
de CCR de Catalunya

Pòlips malignes (pT1); *Checklist* - Endoscòpia

- Localització
- Tipus pòlip_pediculat/sèssil/,etc.
- Mida (mm)
- Tipus de resecció_en bloc/fragmentada/mucosectomia
- Identificació del marge resecció si >10 mm (tinta o agulla a tija)

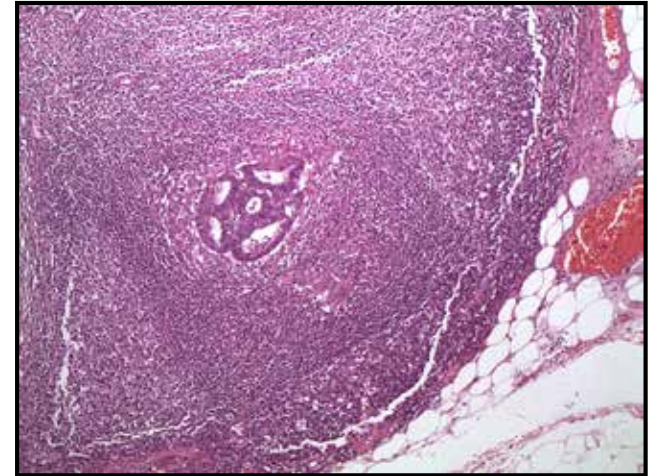
Checklist pòlips malignes (pT1) - AP

- Adenocarcinoma sobre _ AT/ ATV/ASS/AST, etc
- Tamany del carcinoma (mm)
- Tamany del pòlip (mm)
- Grau histològic_baix grau/alt grau
- Tumor budding_absència/baix grau/alt grau
- Nivell invassió de la submucosa (mm)
- Invasió vascular angiolimfàtica_present/absent
- Invasió perineural_present/absent
- Marges laterals (mucosos)_positius/negatius/no valorables
- Marge profon_positiu/negatiu/no valorable
- Distància al marge_lateral/profon (mm)
- Estadi pT1/pT...

Críteris de mal pronòstic / alt risc de metàstasi ganglionar als pòlips malignes (pT1)

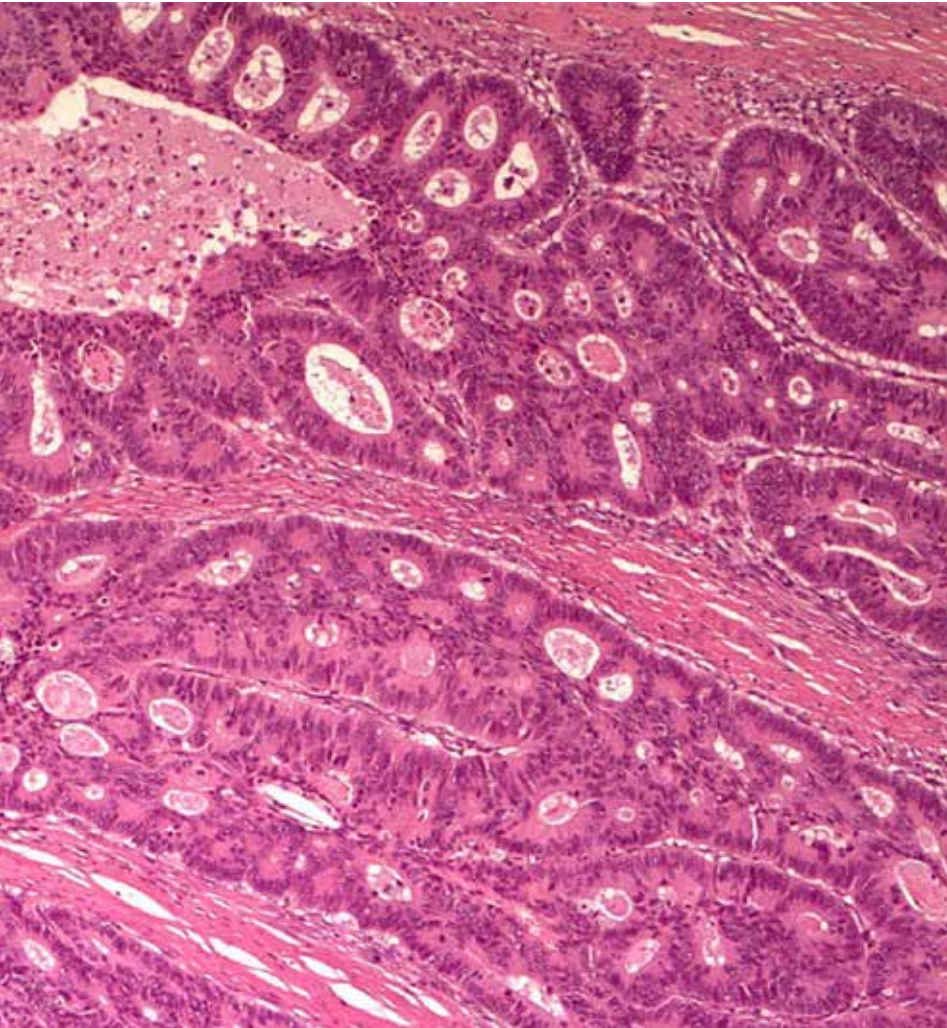
Risc de metàstasi ganglionar entre 2% i 35% segons la presència d'un o més críteris d'alt risc:

- Alt grau histològic
- Invasió angiolímfàtica / perineural
- Tamany del carcinoma (>20 mm)
- Tumor budding d'alt grau
- Grau d'infiltració de la submucosa:
 - Pòlips sèssils > 2.000 μm en profunditat o > 4.000 μm d'amplada
 - Pediculats, > 3.000 μm o infiltració per sota del coll del pòlip (Classificació d'Haggitt 4); 1000-2000 μm profunditat i Haggitt 3 risc intermedi
- Marges positius o < 1mm

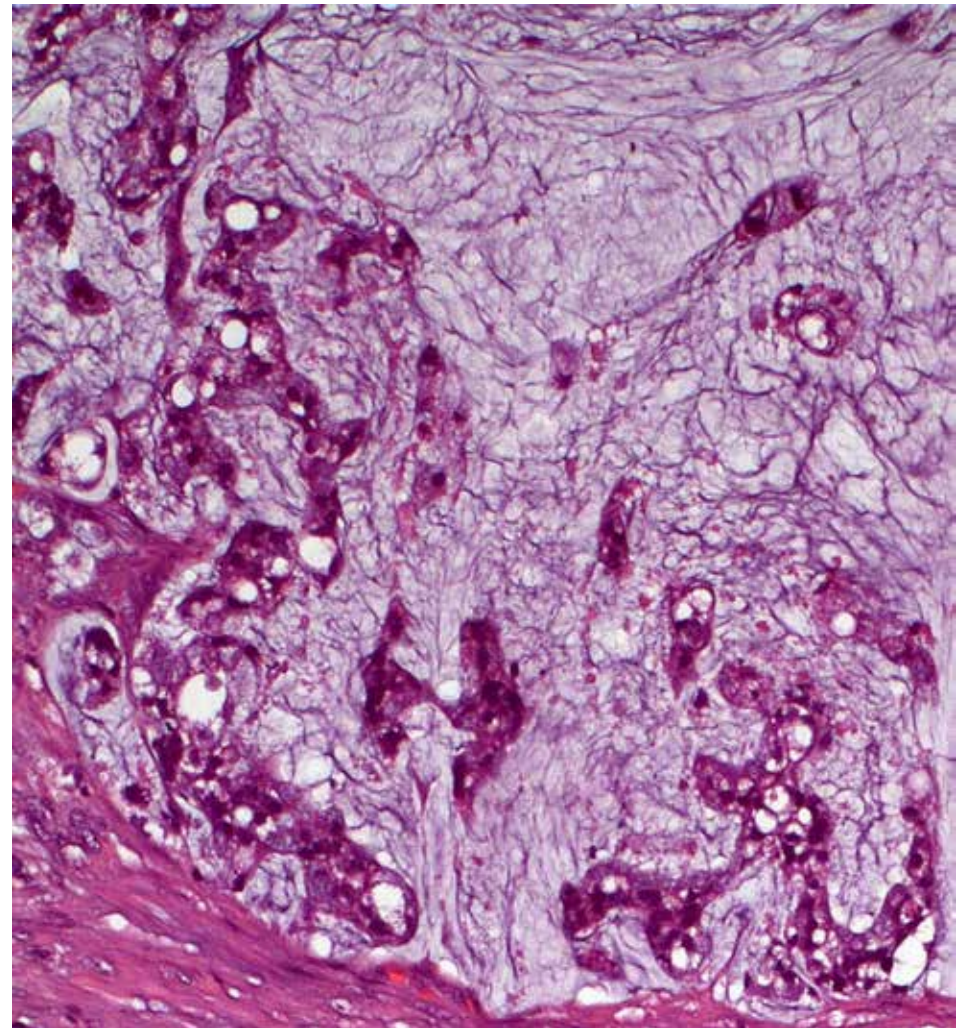


Grado Histológico

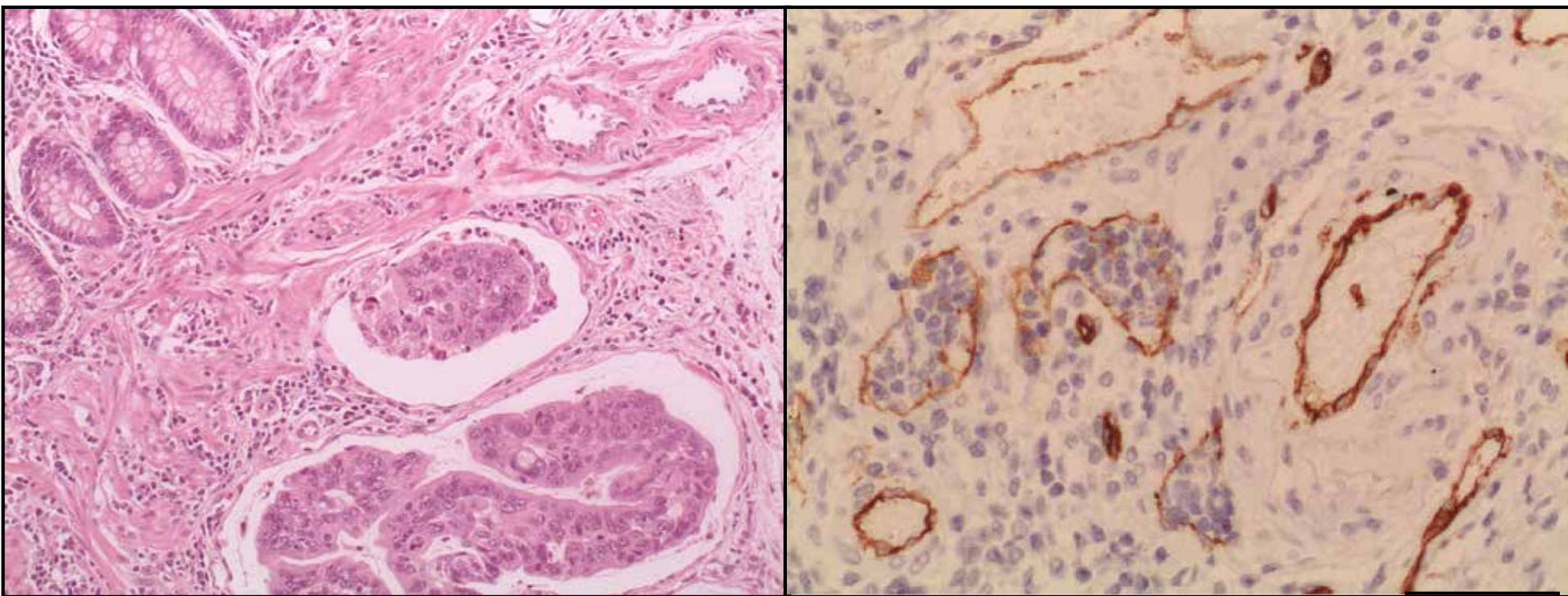
Bajo grado



Alto grado



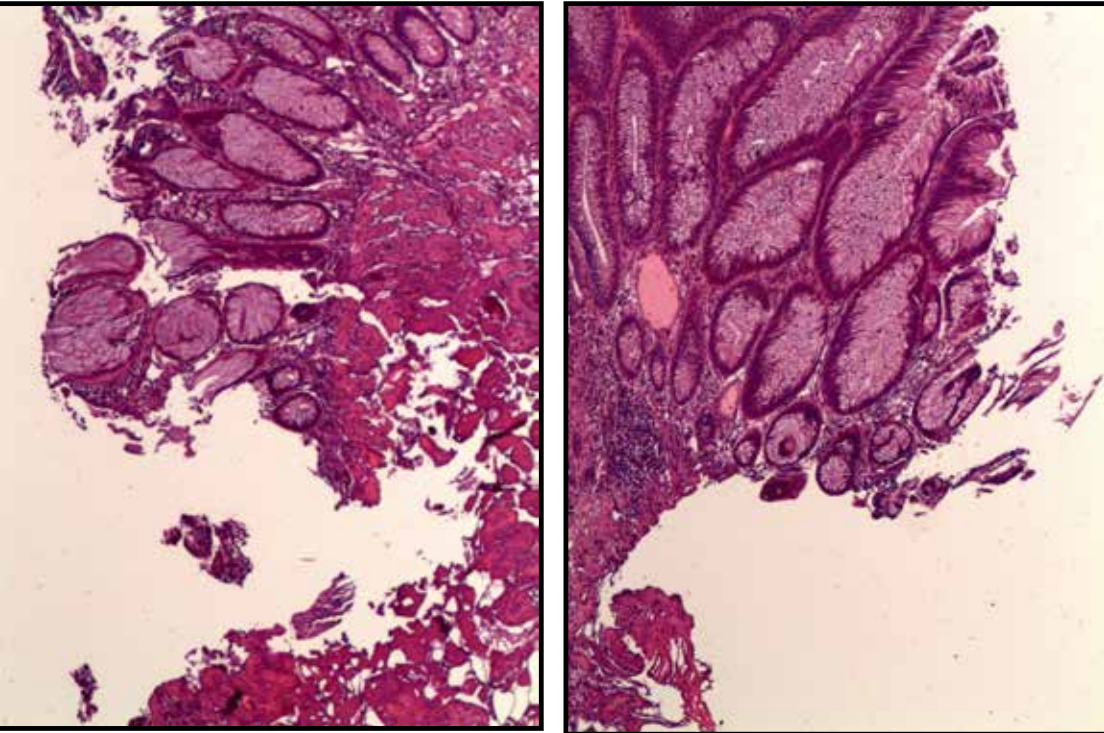
Invasión Vascular



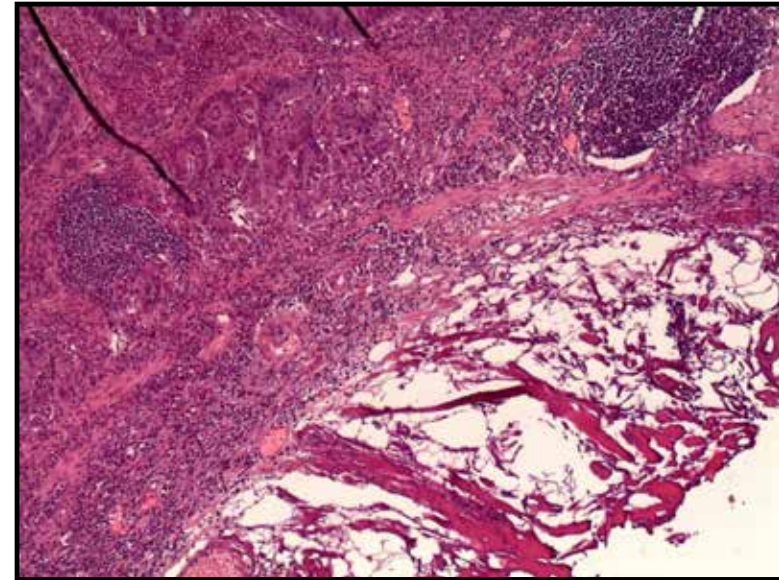
CD 31

Resección curativa = márgenes de resección negativos

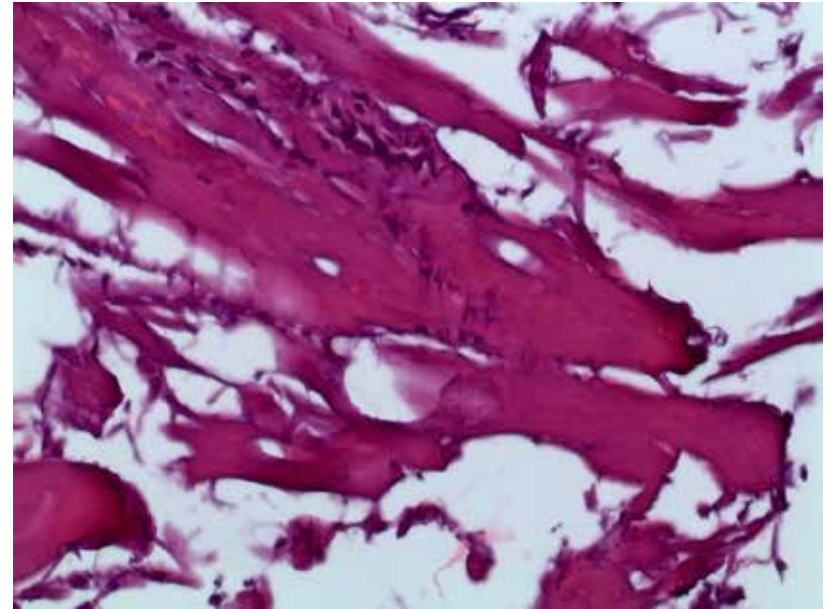
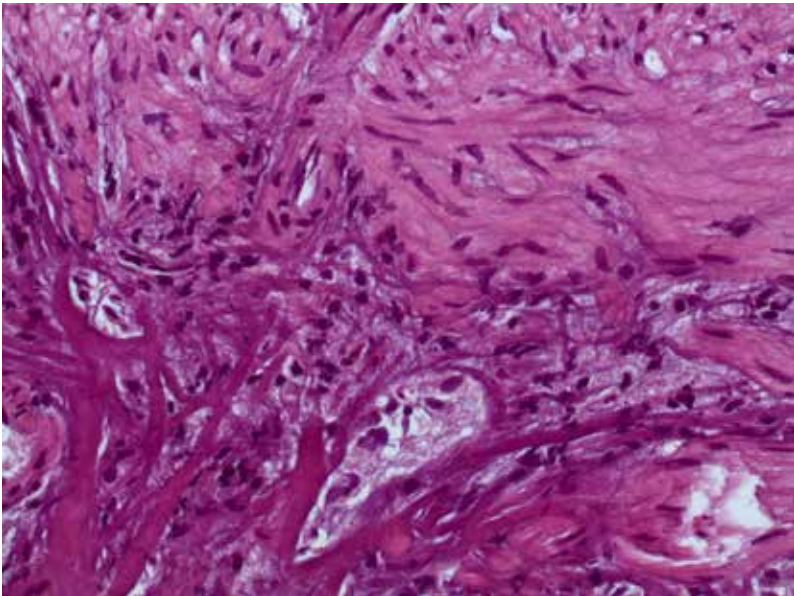
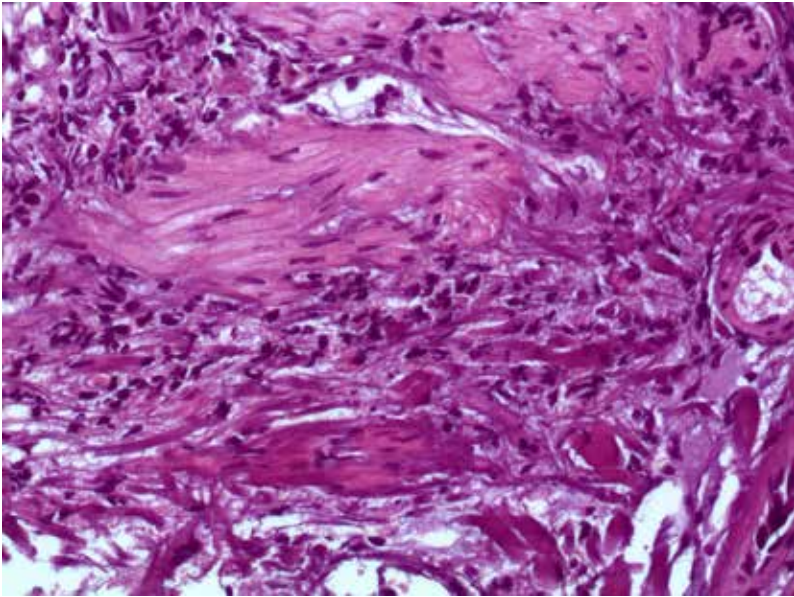
Laterales



Profundo

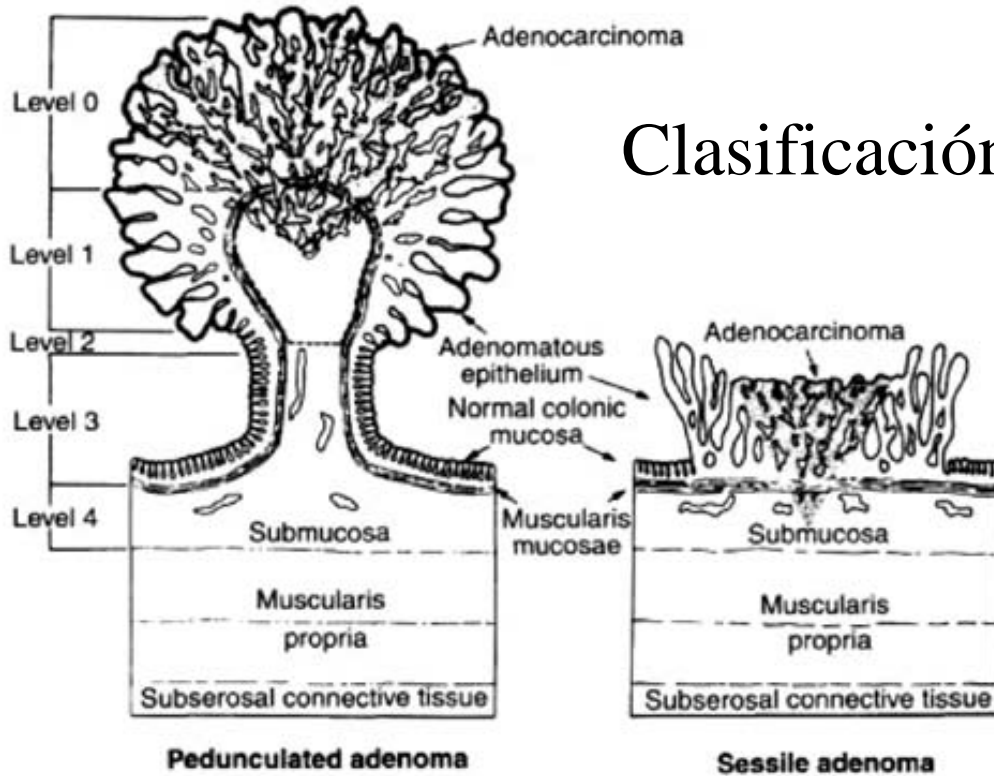


Artefacto de cauterio-cauterización



Infiltración submucosa

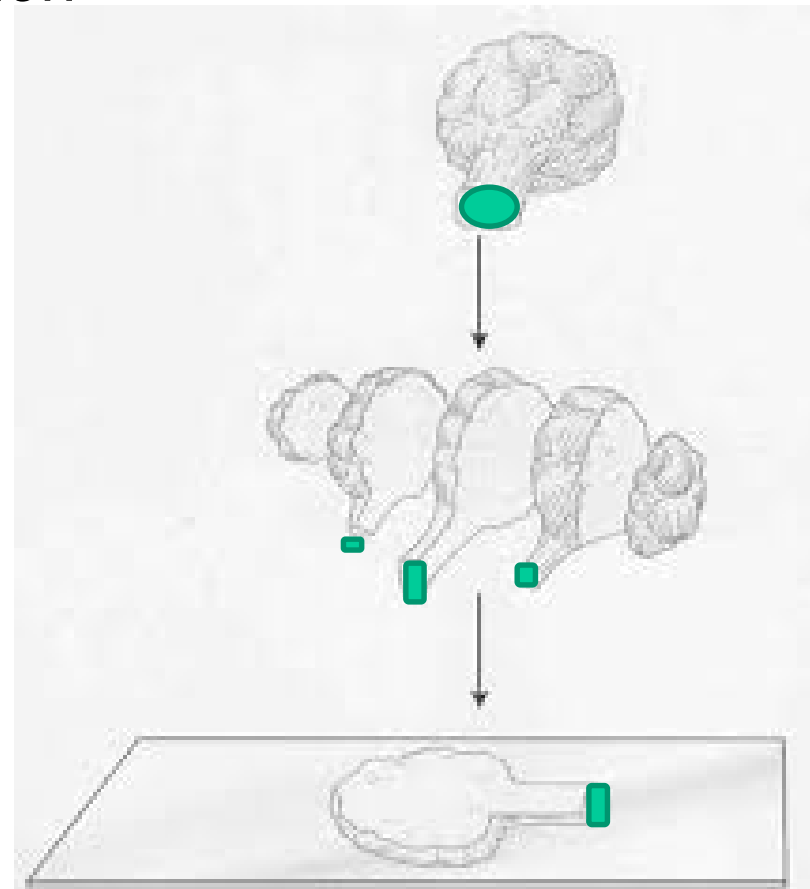
Clasificación Microscópica - Haggitt



Level 0	Mucosal invasion superficial to <i>muscularis mucosae</i> (carcinoma <i>in situ</i>)	pTis	
Level 1	Submucosal invasion, limited to the head of the polyp	Low-risk of LN metastases	pT1
Level 2	Submucosal invasion of the neck		
Level 3	Submucosal invasion anywhere in the stem		
Level 4	Submucosal invasion below the stem without reaching <i>muscularis propria</i> or submucosal invasión in sessile adenomas		

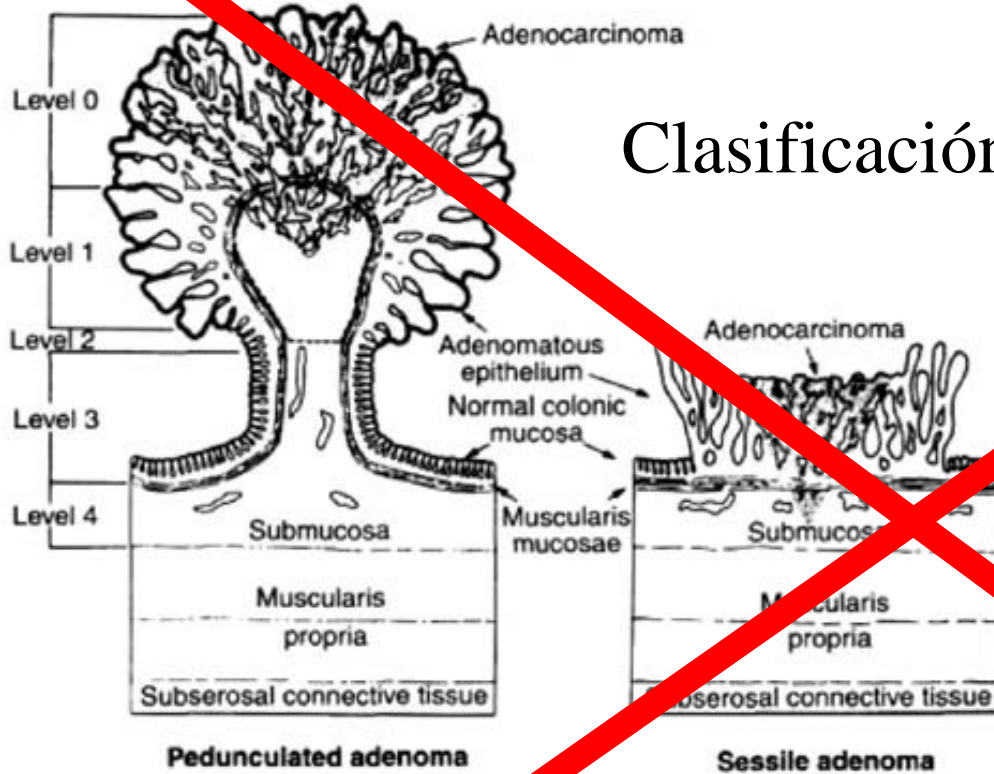
Problemas - Haggitt

- Una correcta valoración depende de reconocer como tal a la submucosa y de la buena orientación del pólipo
- Es indispensable que el pólipo se remita entero y se identifique el margen de resección



Infiltración submucosa

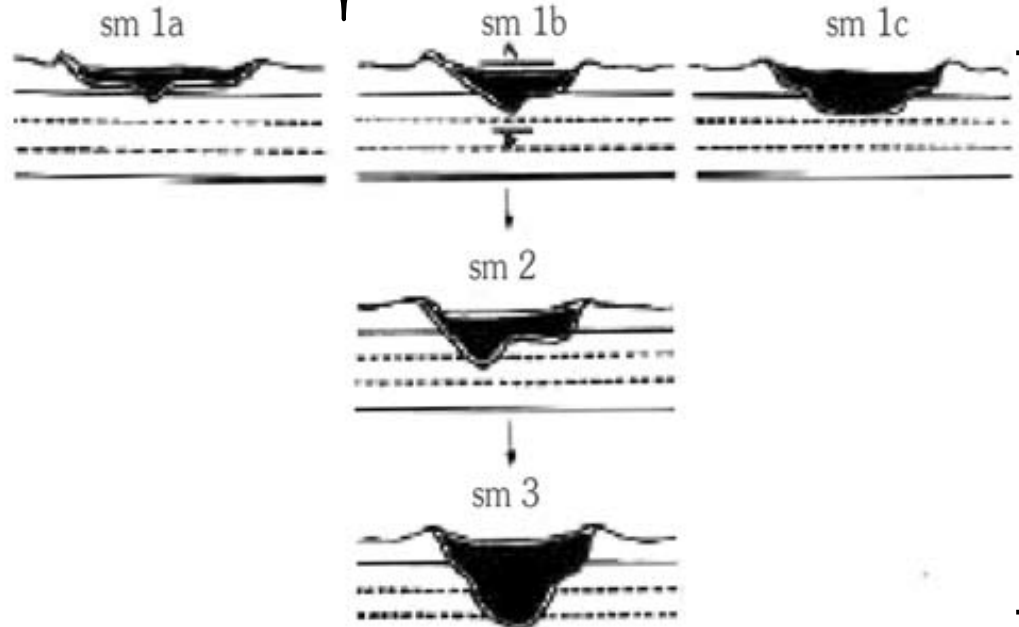
Clasificación Microscópica - Haggitt



Level 0	Mucosal invasion superficial to <i>muscularis mucosae</i> (carcinoma <i>in situ</i>)	pTis	
Level 1	Submucosal invasion, limited to the head of the polyp	} Low-risk of LN metastases	} pT1
Level 2	Submucosal invasion of the neck		
Level 3	Submucosal invasion anywhere in the stem		
Level 4	Submucosal invasion below the stem without reaching <i>muscularis propria</i> or submucosal invasión in sessile adenomas		

Infiltración submucosa

without invasion = no LN metastases



Clasificación Microscópica
Kikuchi

= Haggitt 4

Table IV. Submucosal invasion classification in early colorectal cancer by Kikuchi (19)

<i>Sm 1</i>	Superior third of the submucosa	Risk of lymph node metastases 1-3%
<i>Sm 1a</i>	Submucosal invasion under 1/4 of the tumoral width	
<i>Sm 1b</i>	Submucosal invasion between 1/4 and 1/2 of the tumoral width	
<i>Sm 1c</i>	Horizontal affection of the superior third of the submucosa over 1/2 of the tumoral width	
<i>Sm 2</i>	Medium third of the submucosa	Risk of lymph node metastases 8%
<i>Sm 3</i>	Inferior third of the submucosa	Risk of lymph node metastases 23%

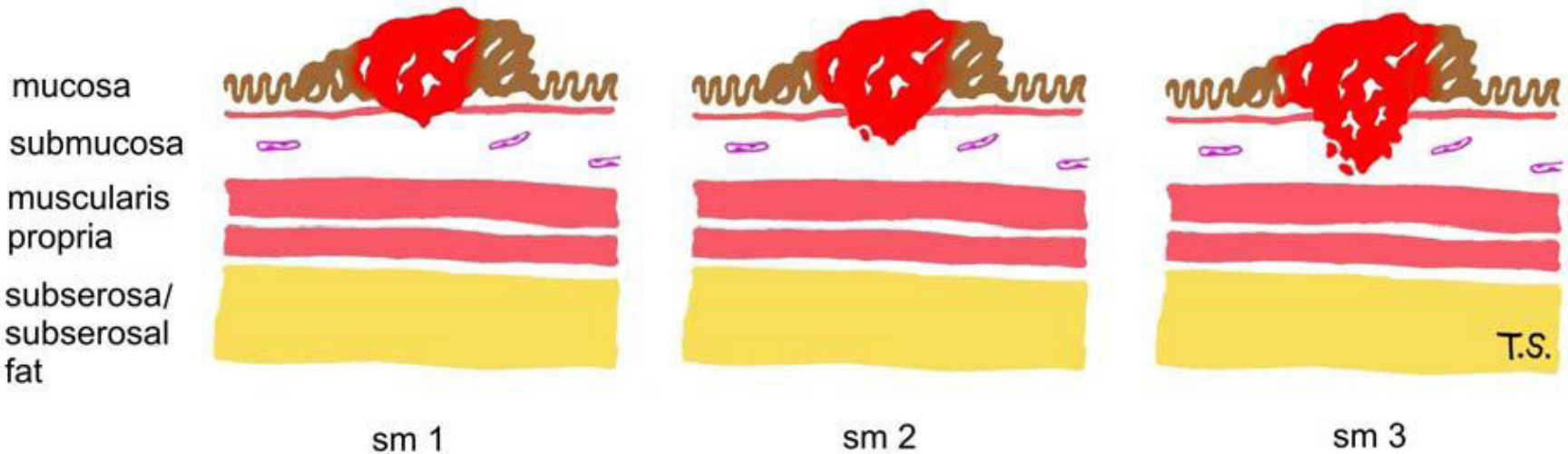
pT1

Problemas - Kikuchi

- Distancia desde la muscularis mucosae al nivel máximo de infiltración en la submucosa

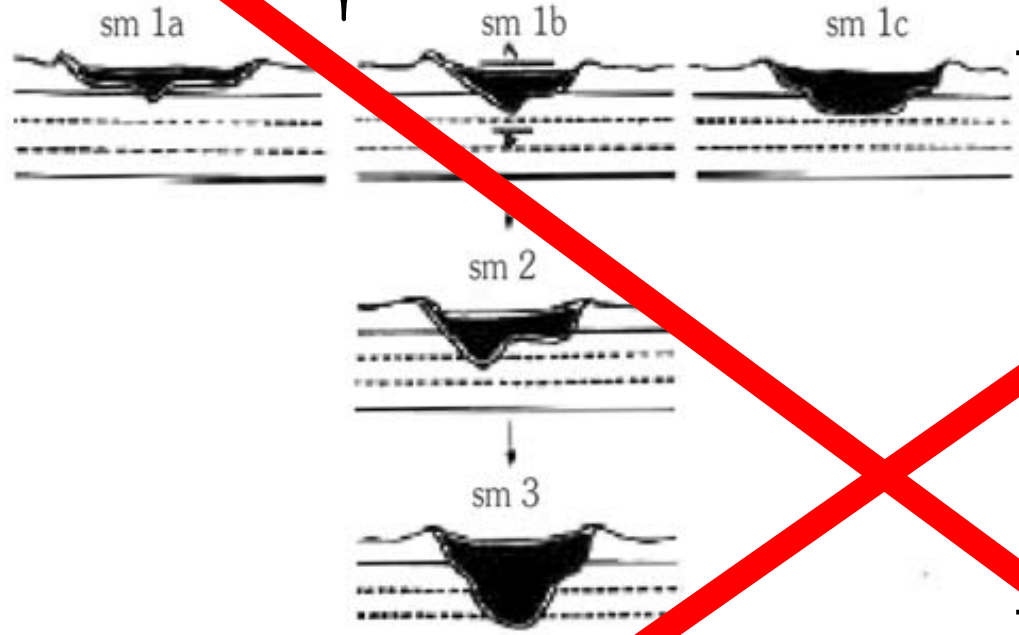


- Se necesita la referencia de la capa muscular propia



Infiltración submucosa

without invasion = no LN metastases



Clasificación Microscópica Kikuchi

= Haggitt 4

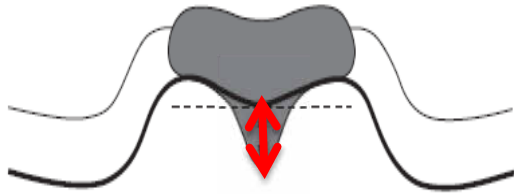
Table IV. Submucosal invasion classification in early colorectal cancer by Kikuchi (19)

<i>Sm1</i>	Superior third of the submucosa	Risk of lymph node metastases 1-3%
<i>Sm1a</i>	Submucosal invasion under ¼ of the tumoral width	
<i>Sm1b</i>	Submucosal invasion between ¼ and ½ of the tumoral width	
<i>Sm1c</i>	Horizontal affection of the superior third of the submucosa over ½ of the tumoral width	
<i>Sm2</i>	Medium third of the submucosa	Risk of lymph node metastases 8%
<i>Sm3</i>	Inferior third of the submucosa	Risk of lymph node metastases 23%

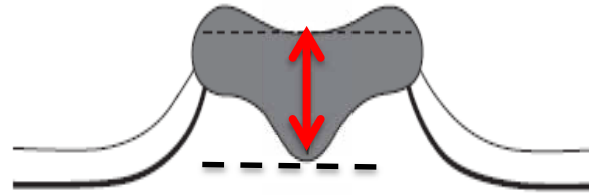
pT1

Invasió submucosa

- Profunditat d'invasió submucosa en MM

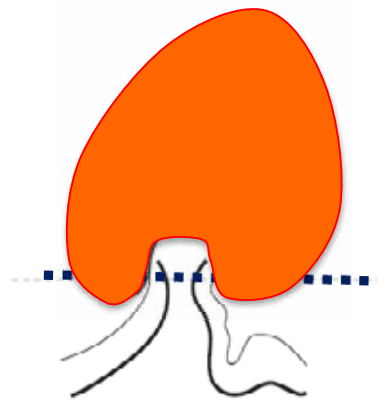


Identificació de
muscularis mucosae

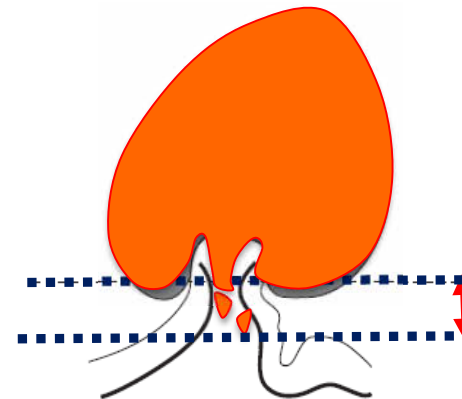


NO identificació de muscularis mucosae

Invasió $\geq 2000\mu\text{m}$
requereix cirurgia



Invasió del cap

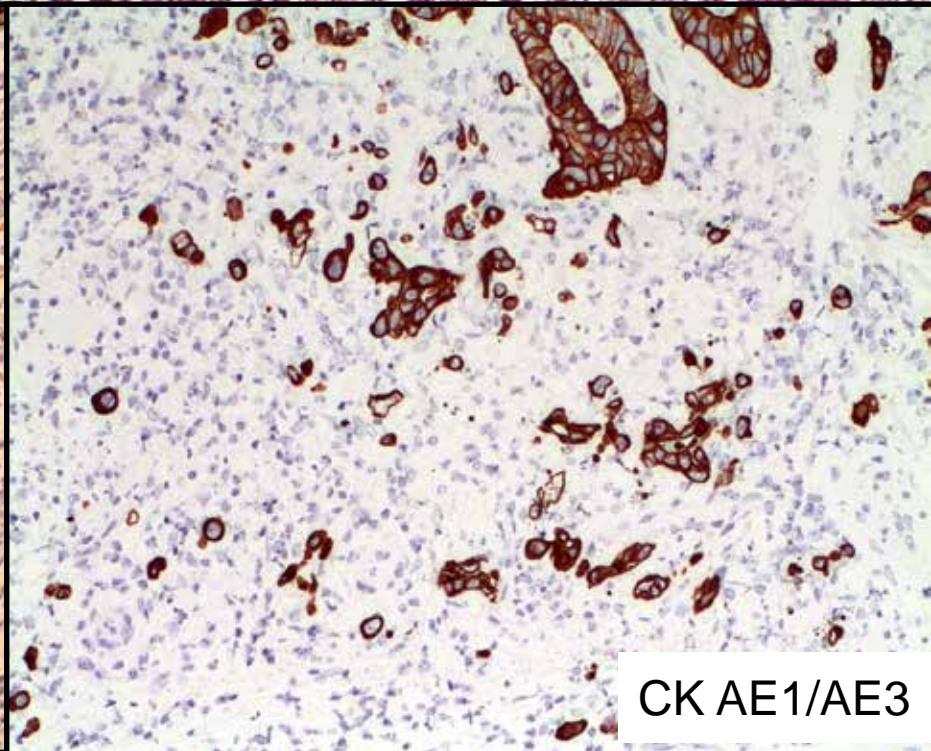
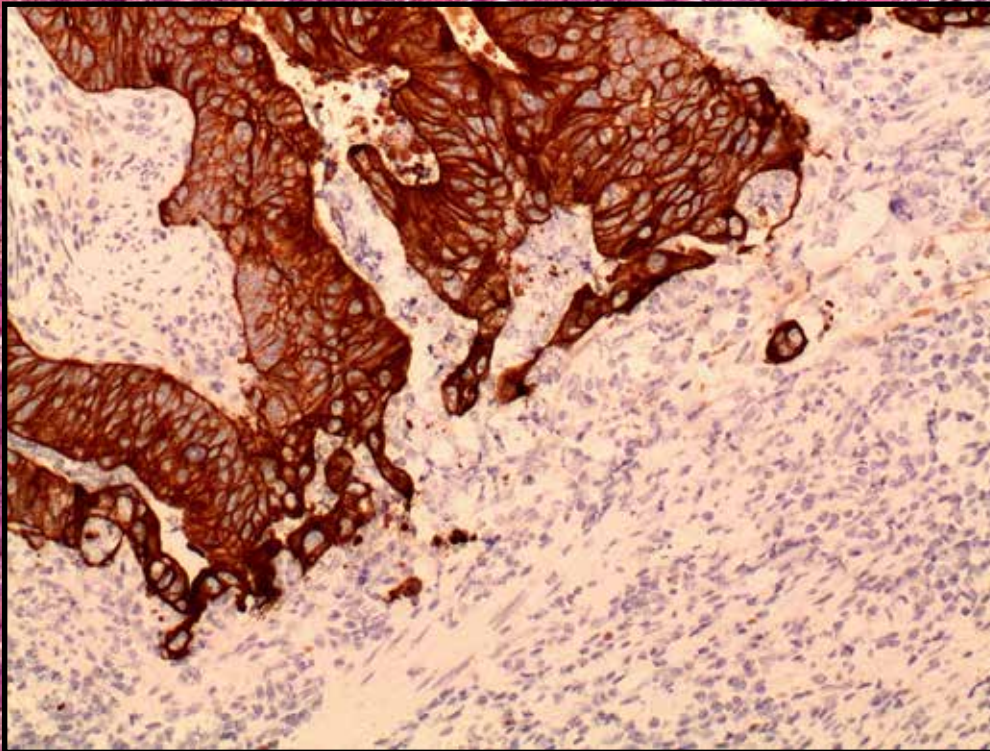
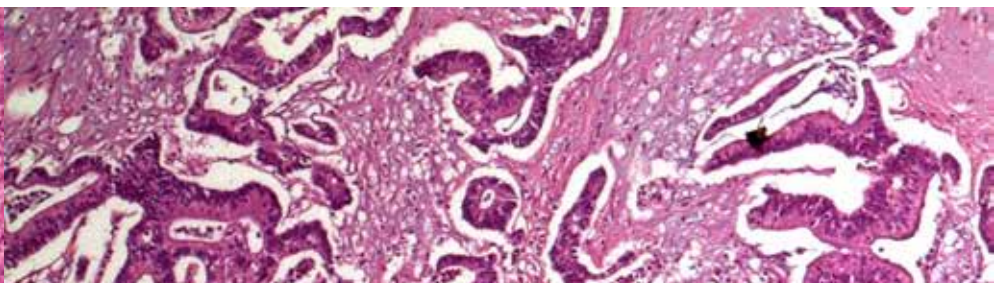
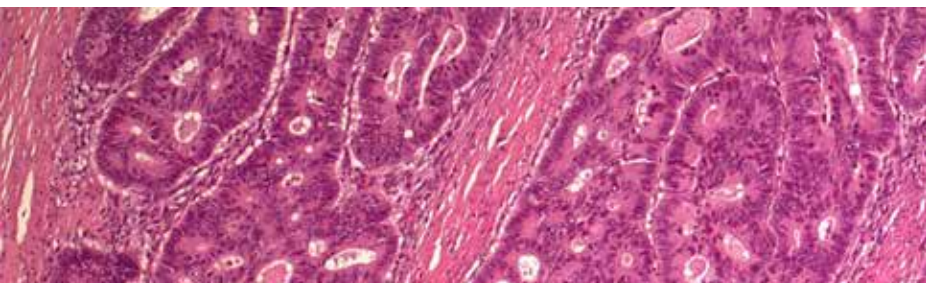


Invasió de la tija

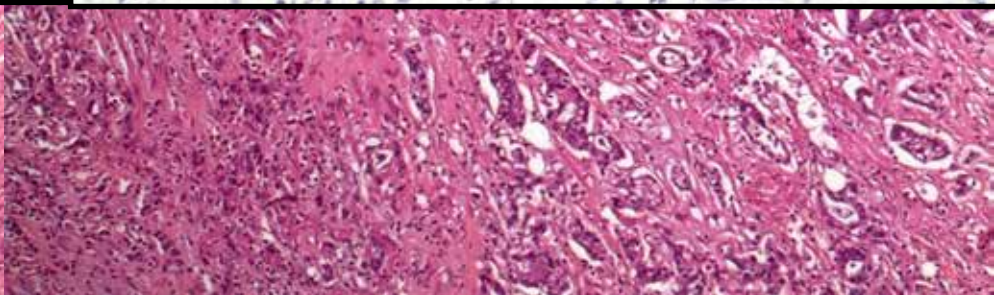
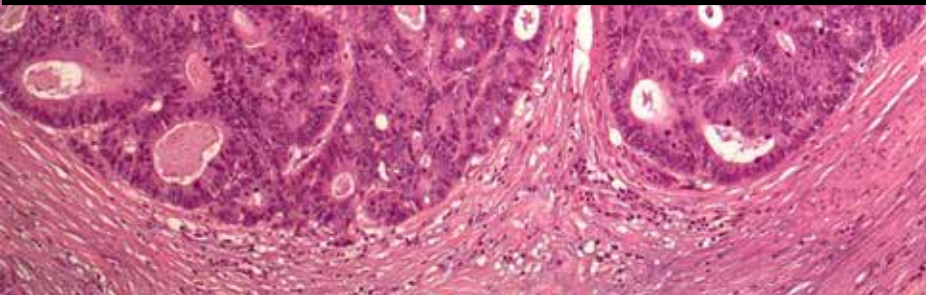
- MM d'invasió de la tija
- Invasió $>3\text{mm}$ cirurgia

Tumor budding en CCR

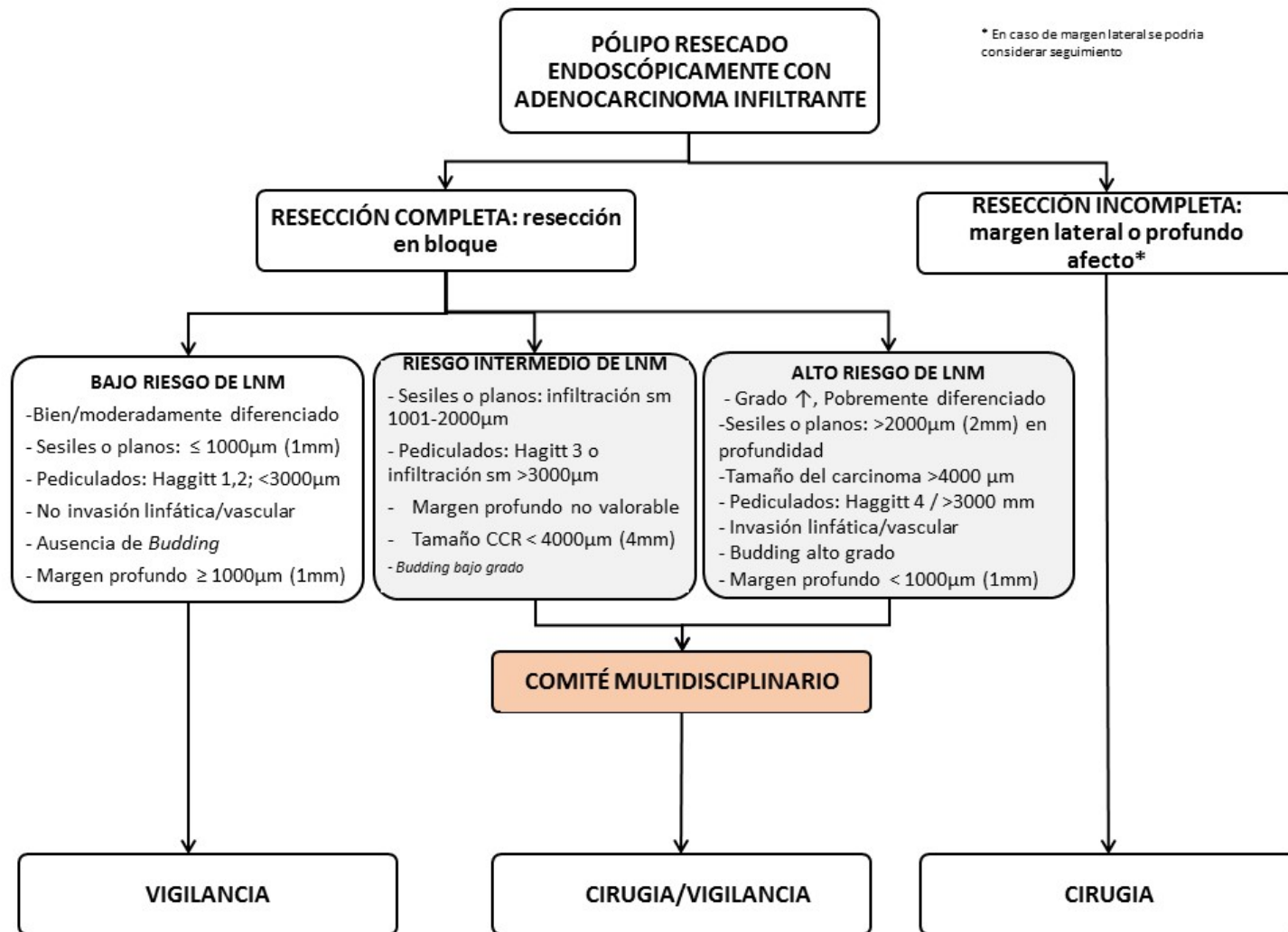
- **Budding:** presencia de células aisladas o en pequeños grupos de <5 células en el estroma del margen infiltrante del tumor
- Se asocia a peor pronóstico y predice N1 en CCR precoz
- Los tumores se dividen en 3 grupos según el número de focos de budding
 - Ausencia de budding
 - Budding de bajo grado 1-9 buds CGA
 - Budding de alto grado 10-20 o >10 CGA

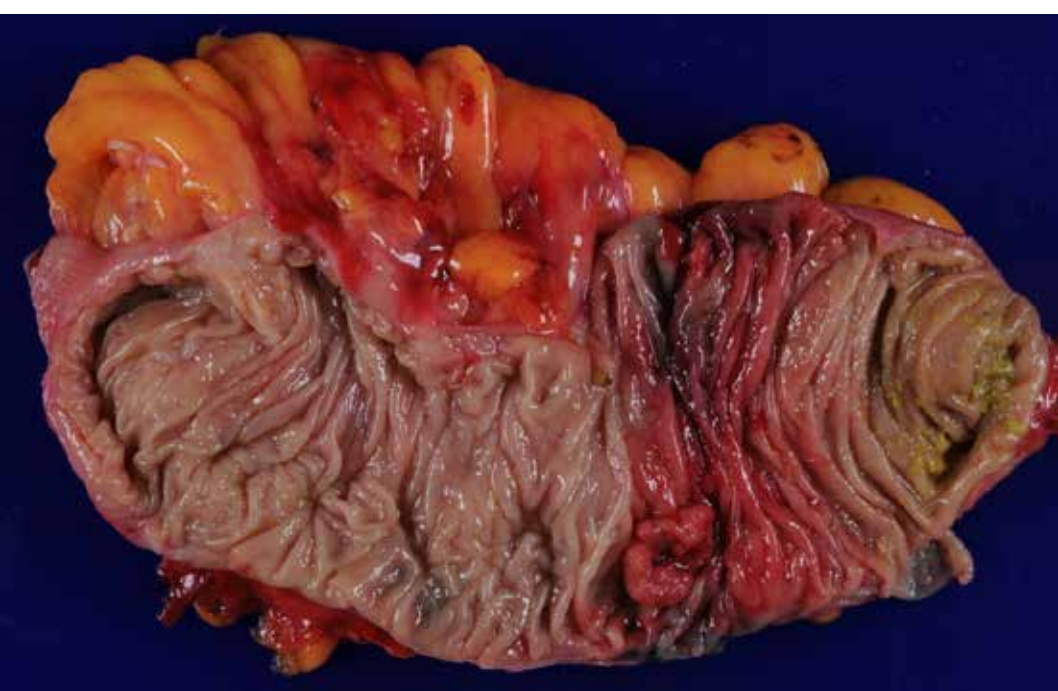
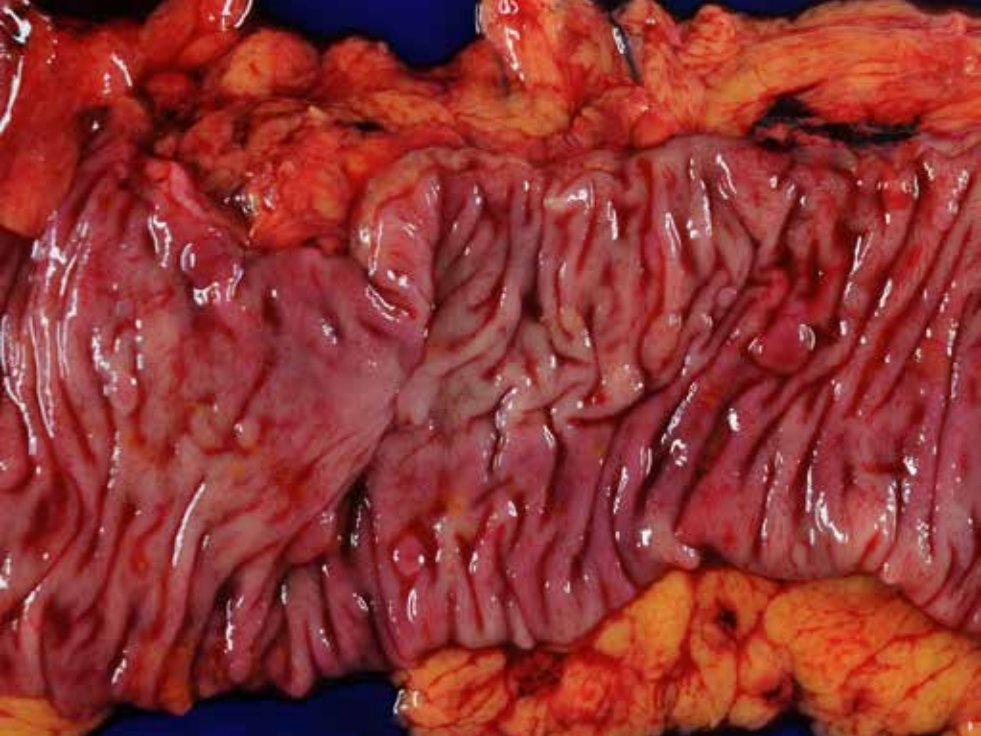


CK AE1/AE3



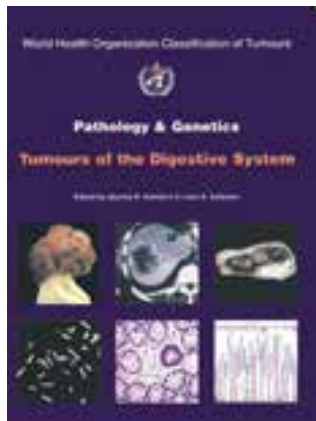
Actitud terapéutica a seguir según los criterios clínicos y patológicos





Beneficis sanitaris i conseqüències “científiques” del programa de criatge

- Detecció d'adenomes avançats i de CCR precoç - millora el pronòstic dels pacients amb CCR
- Millora diagnòstica de lesions incipients
- **Identificació i diagnòstic lesions serrades**
- Millora del seguiment dels pacients
- Reducció del carcinoma post-colonoscòpia (carcinoma d'interval)



WHO Classification of tumours
of the digestive system
4th Ed. 2010

Lesiones Serradas

•Pólipo hiperplásico – PH

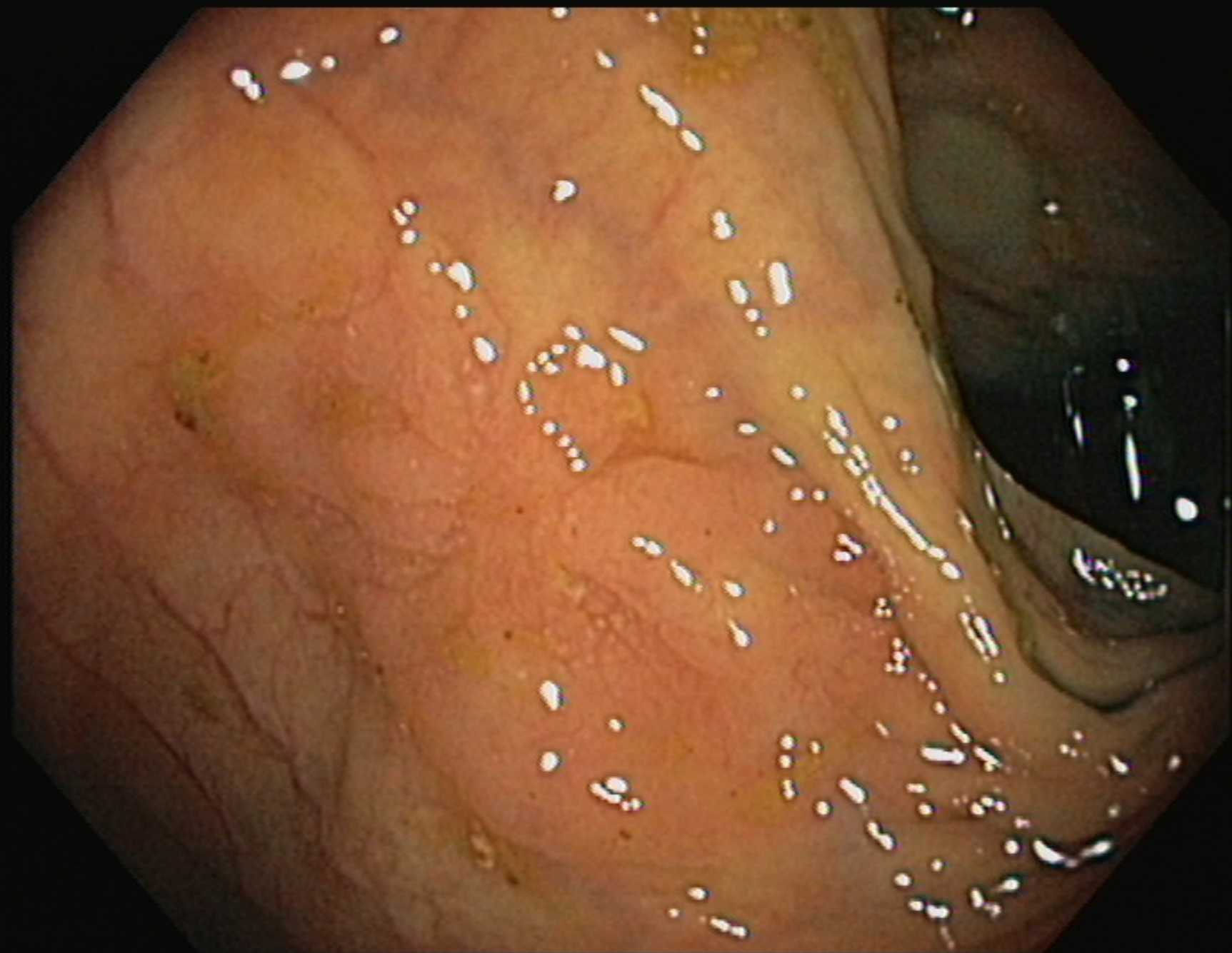
- Microvesicular
- Rico en células caliciformes
- Pobre en moco (con depleción mucinosa)

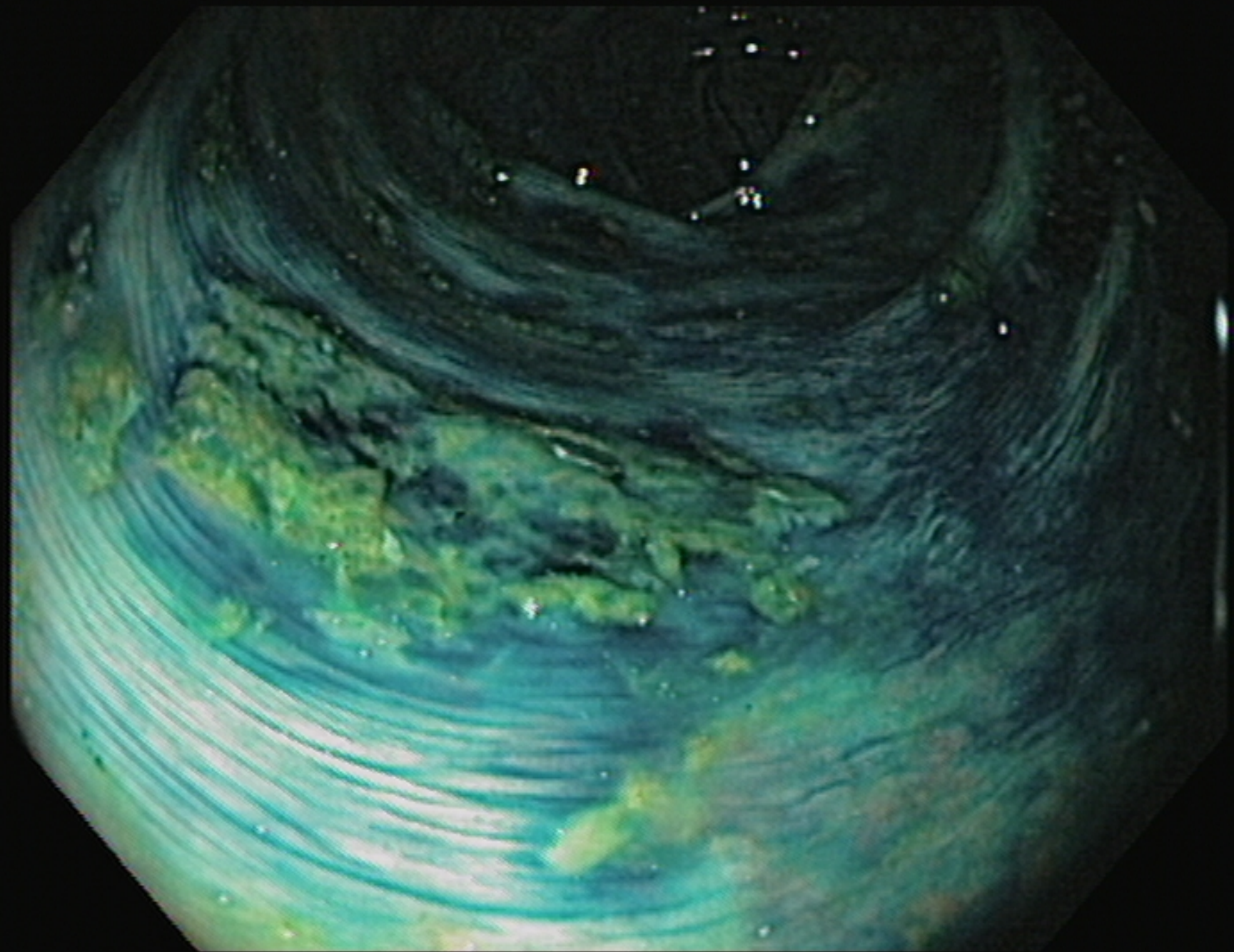
•Adenoma serrado sésil - PSS

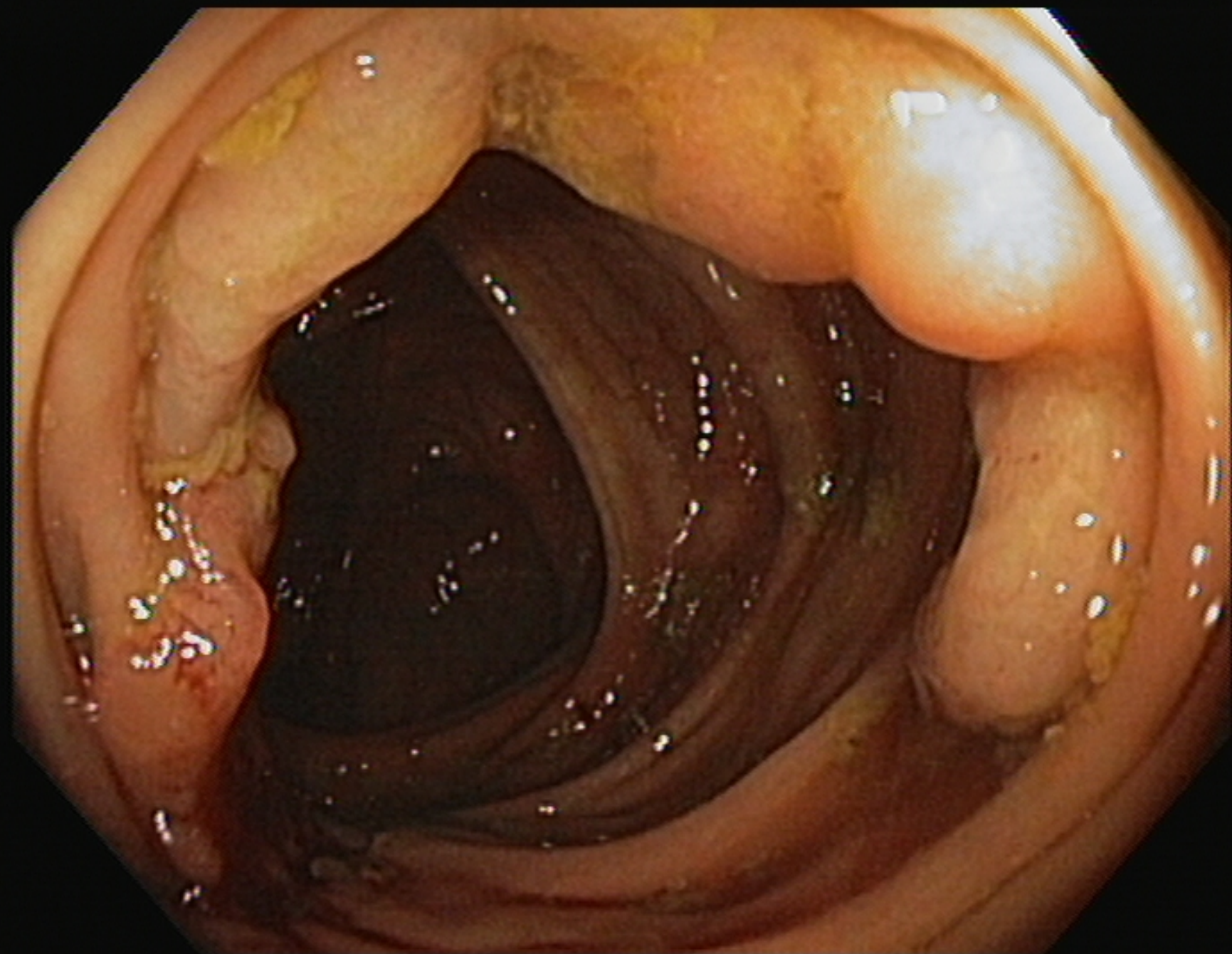
•Adenoma serrado tradicional

Síndrome de Poliposis Serrada

- ≥ 5 pólipos serrados proximales al sigma, 2 o más de >10 mm
- Pólipos serrados proximales al sigma, en paciente con un familiar de 1er grado con poliposis serrada
- >20 pólipos serrados de cualquier tamaño distribuidos por todo el colon





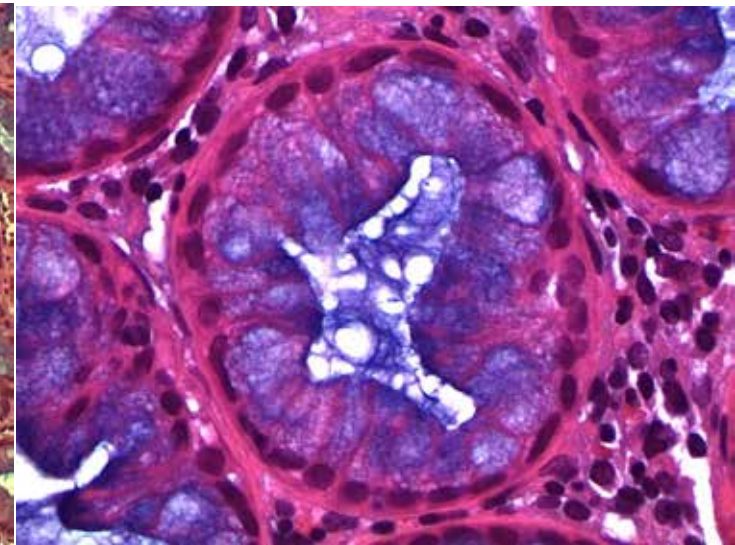
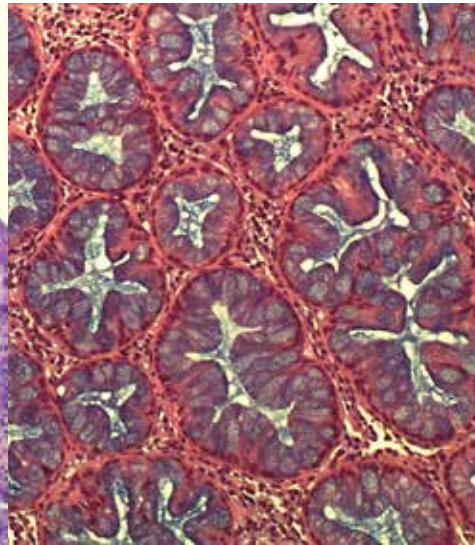
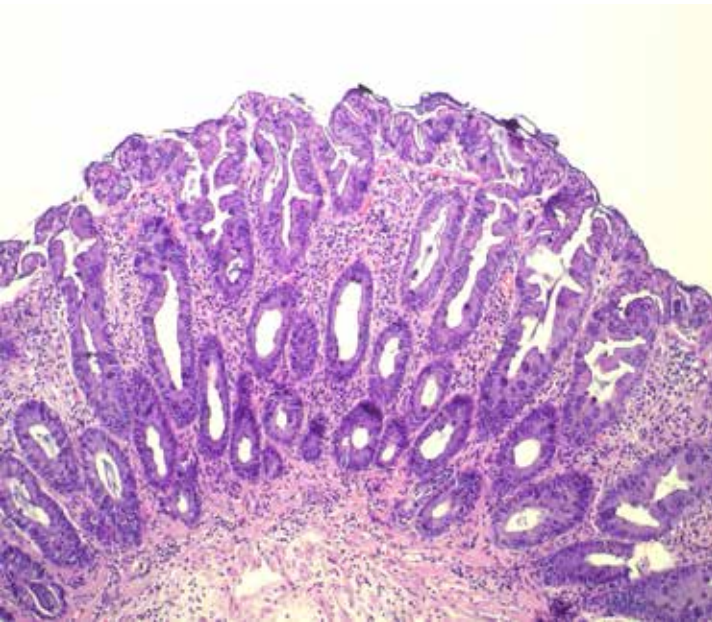


Pólipos Hiperplásicos

Benignos, sin potencial de transformación, colon izquierdo y recto; < 5 mm

- Serración de las glándulas limitada a superficie cripta
- Inhibición apoptosis superficial “*anoikis*”
- Crecimiento epitelial clonal con mutaciones *RAS* y *BRAF*

Chan. Cancer Res 2003

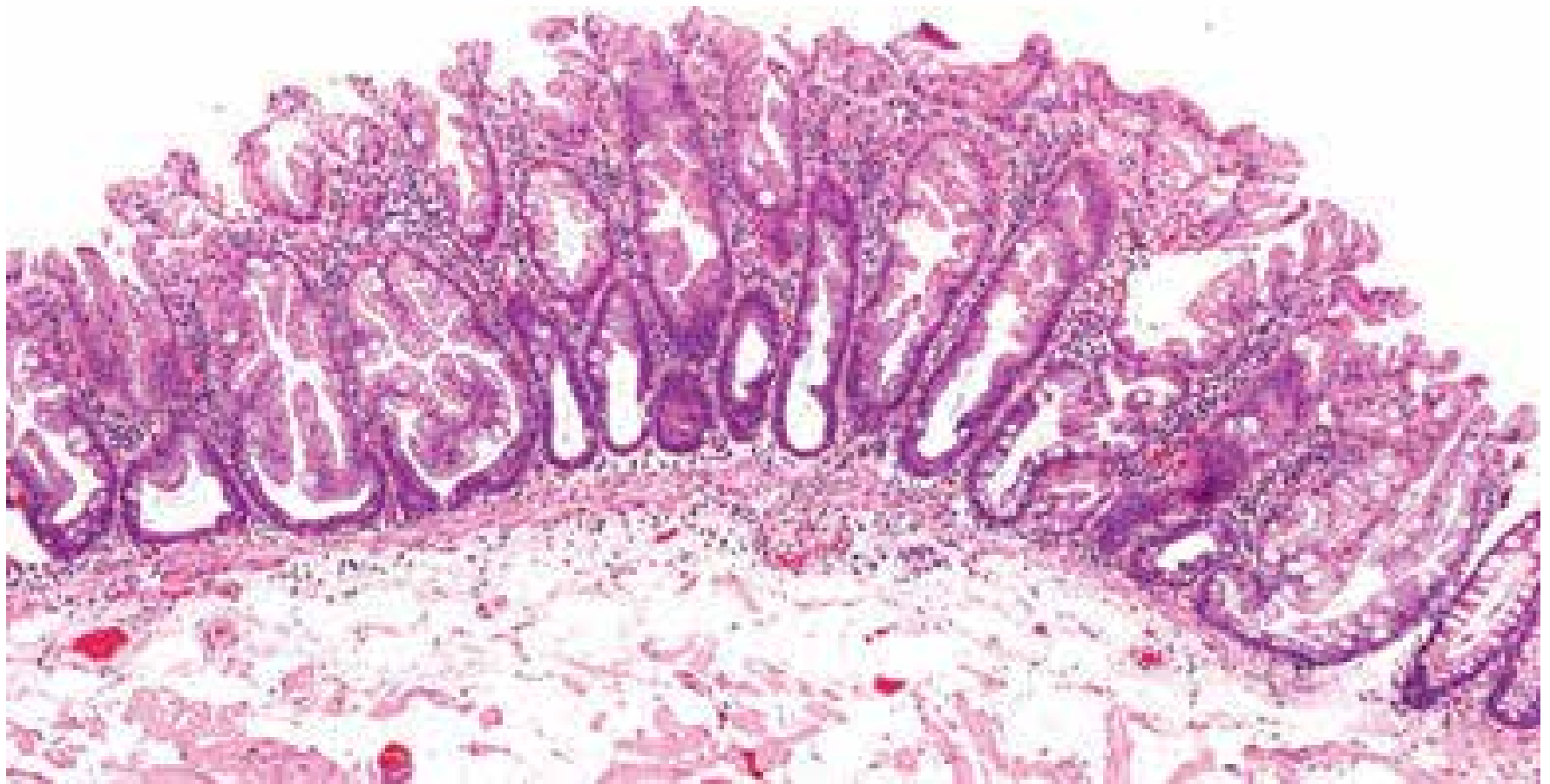


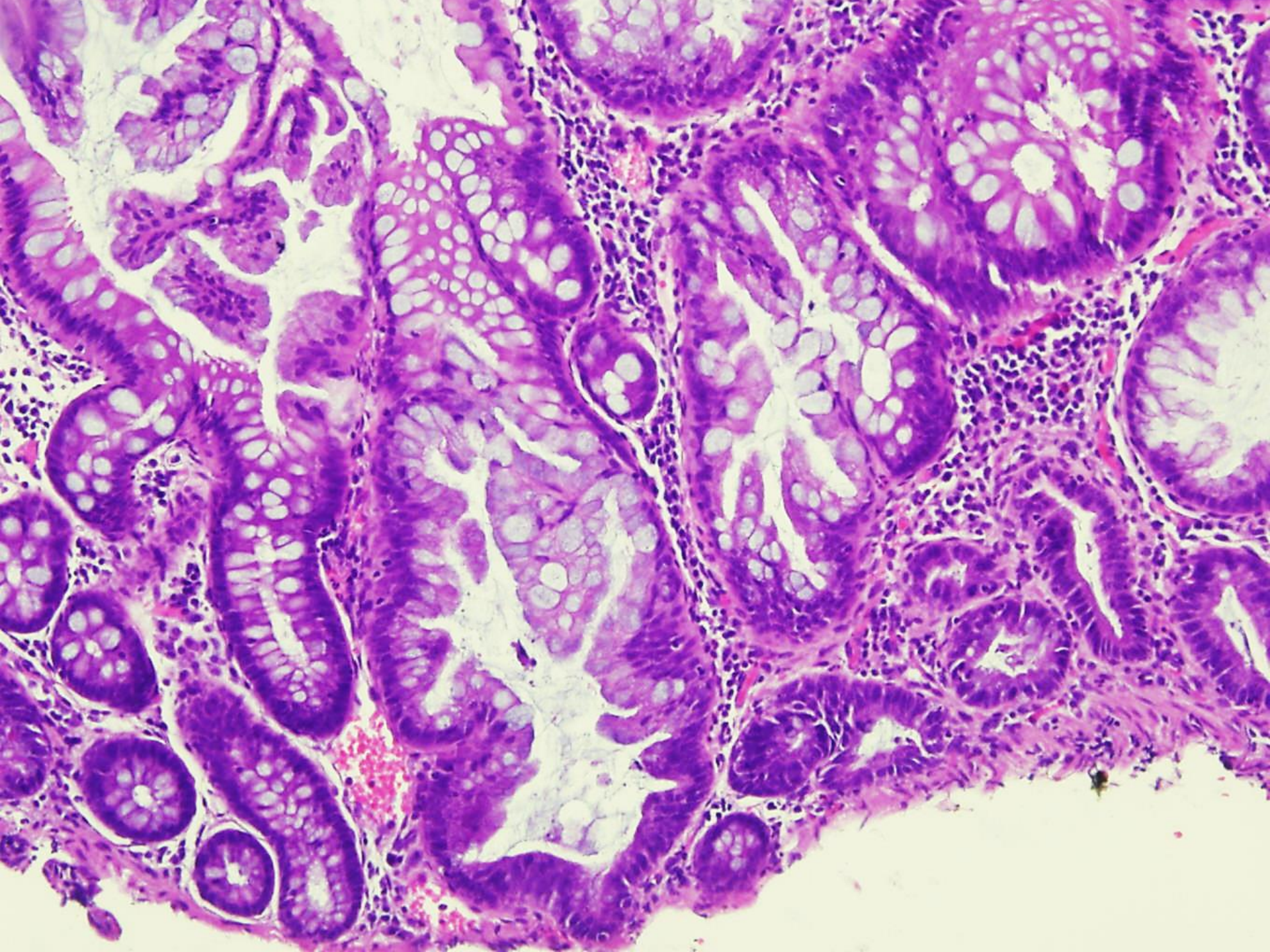
Adenomas serrados

Historia natural e implicaciones clínicas

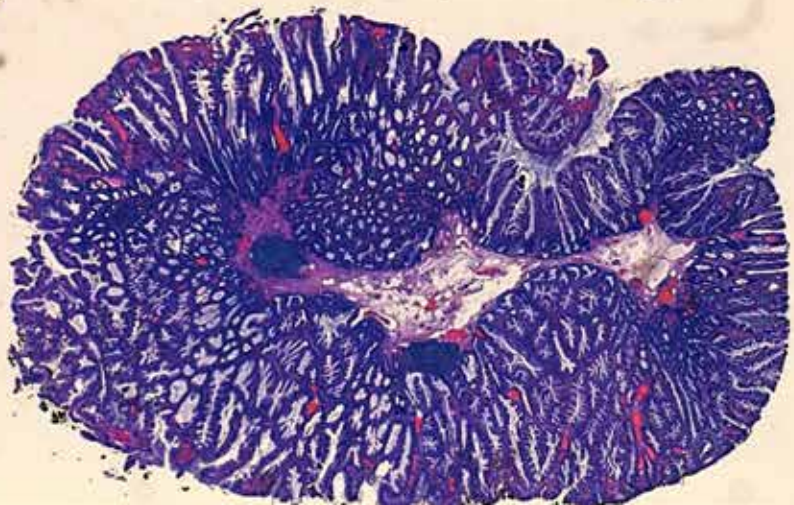
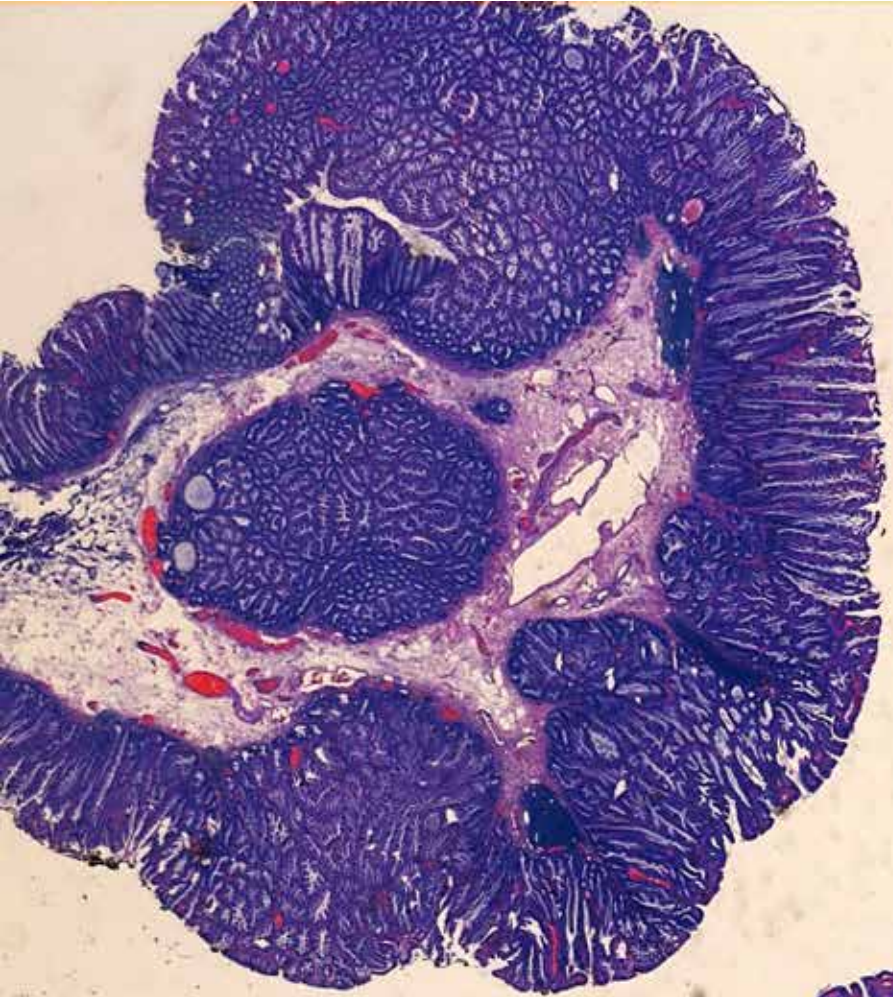
- 30% CCR se originan por la vía serrada de carcinogénesis (fenotipo metilador de islas CpG, CIMP +), mutaciones MAPK (RAS, BRAF) e Inestabilidad de microsatélites Snover DC, Dis Colon & Rectum 2011; Bettington M, Histopathology 2013
- 5,8% restos de adenoma serrado cerca CCR Makinen. JPathol 2001
- La tasa de conversión a CCR es tan alta como los adenomas tubulares Buchanan 2010

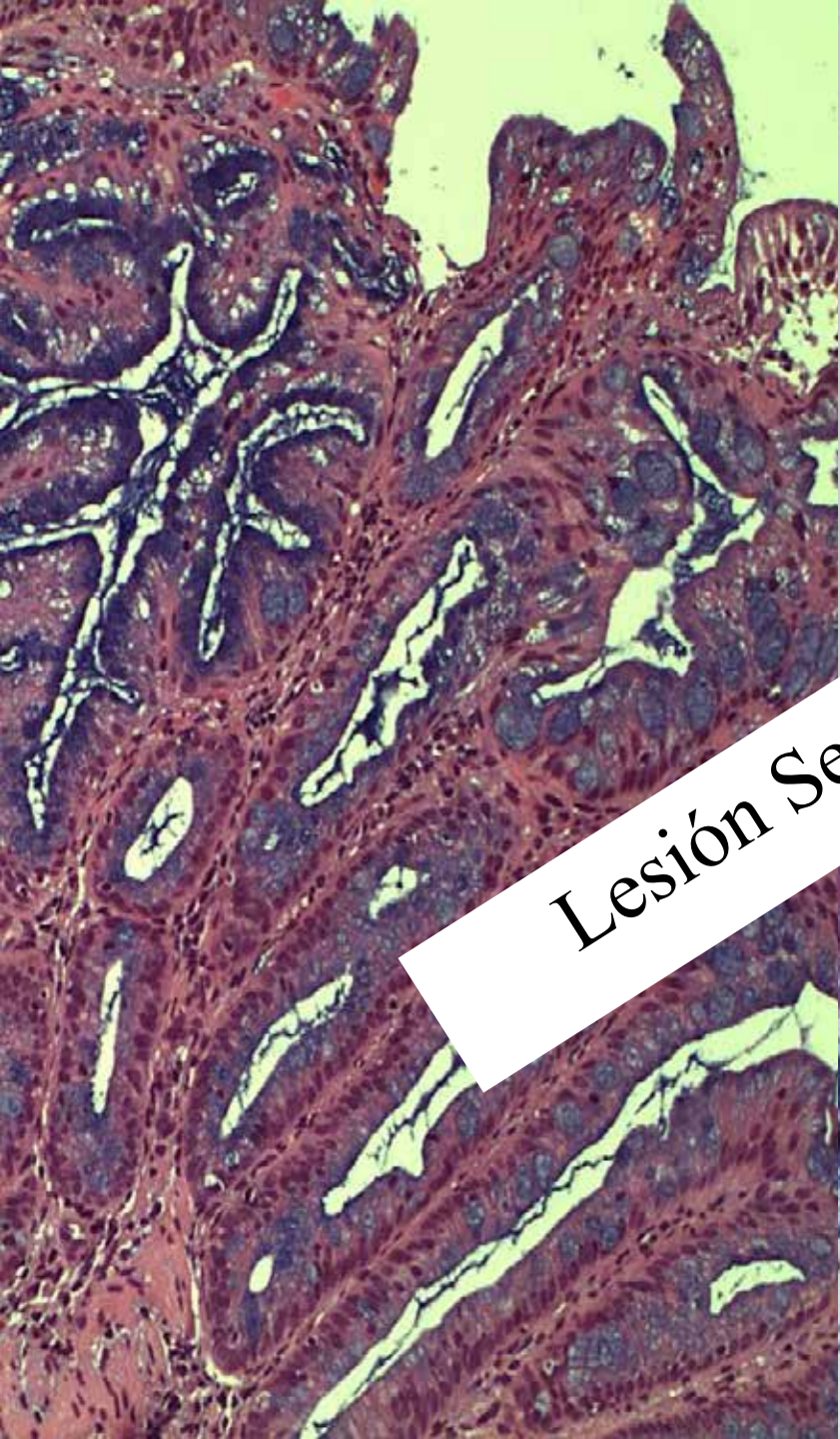
Adenoma Serrado Sésil











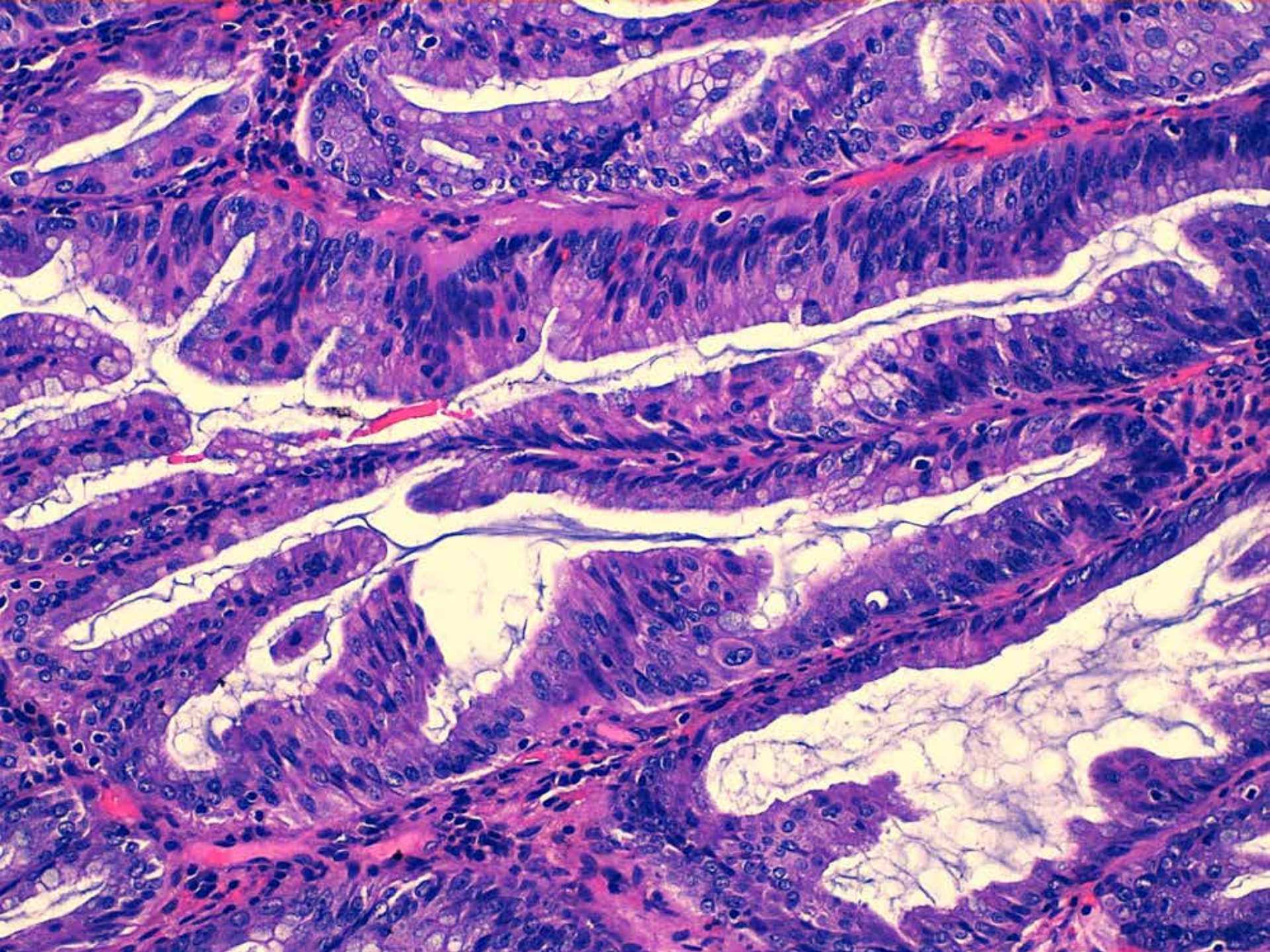
Lesión Serrada No Clasificable

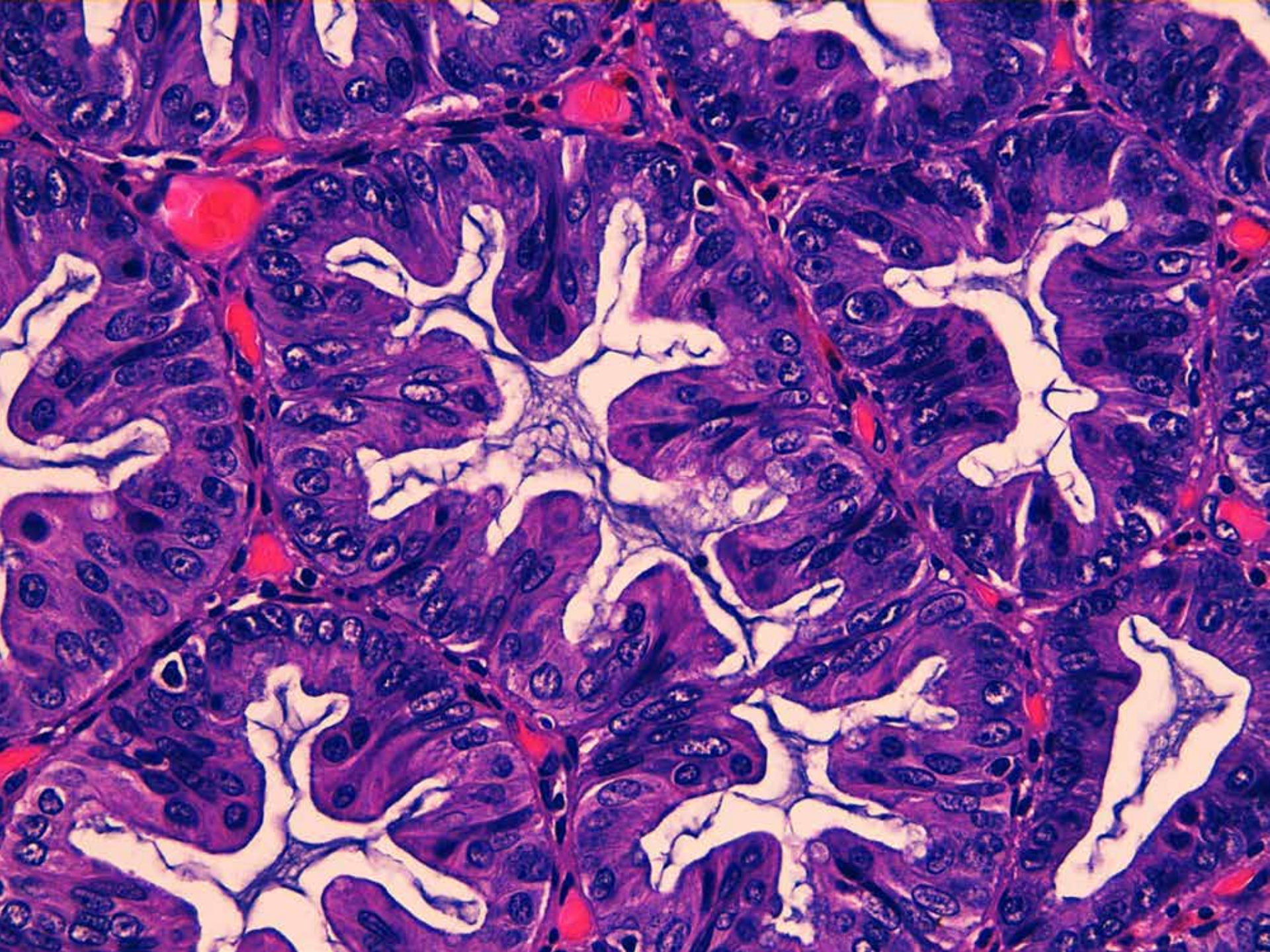




Lesión Serrada No Clasificable

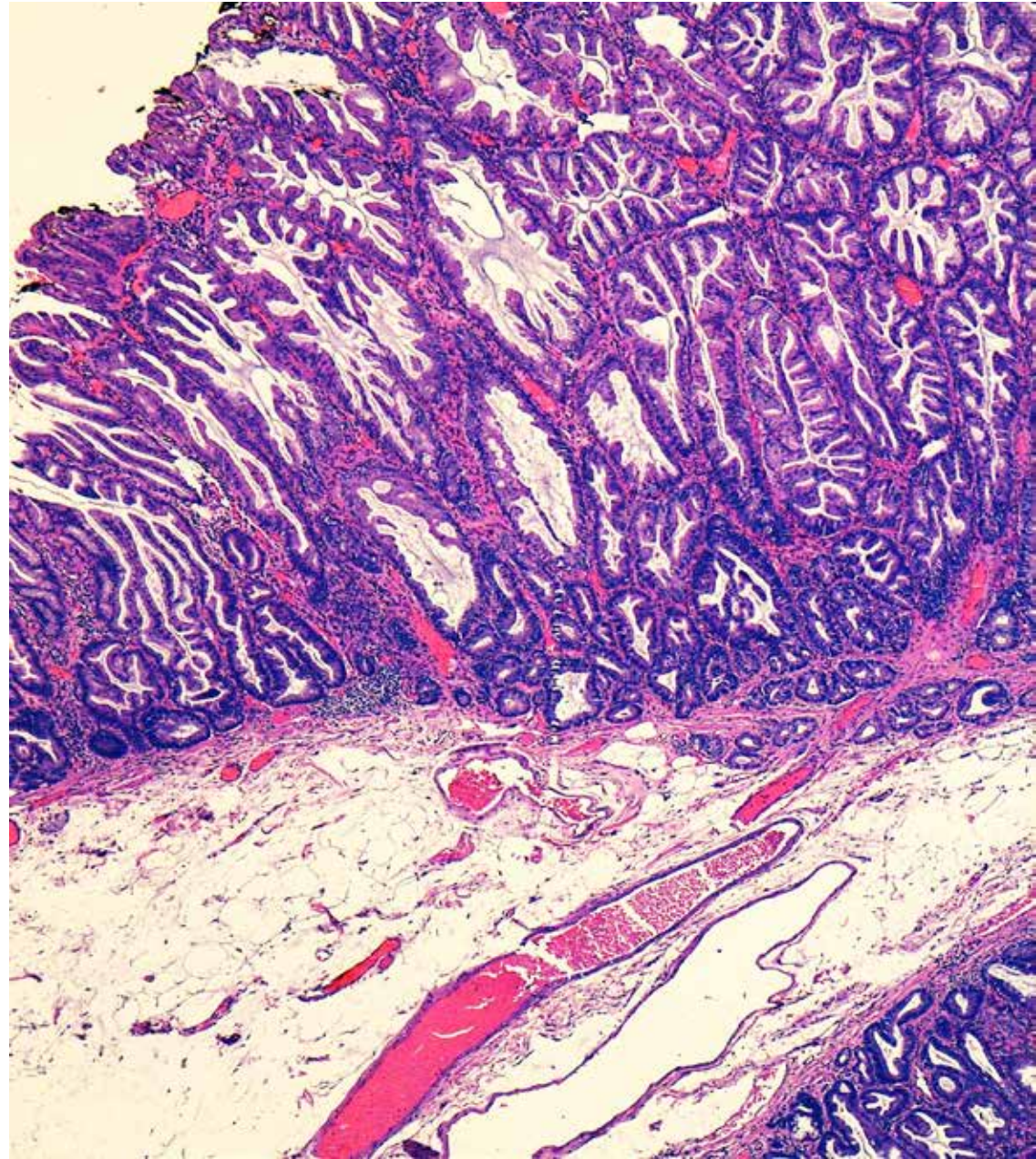
This histological image shows a cross-section of the prostate gland. The glandular architecture is characterized by numerous glands with serrated or irregular borders, which is a key feature of serrated lesions. The glands are lined by a layer of epithelial cells, and the lumens contain varying amounts of secretory material. The overall appearance is consistent with a non-classifiable serrated lesion, which is a type of precancerous change in the prostate epithelium.





Adenoma Serrado Sesil con Displasia

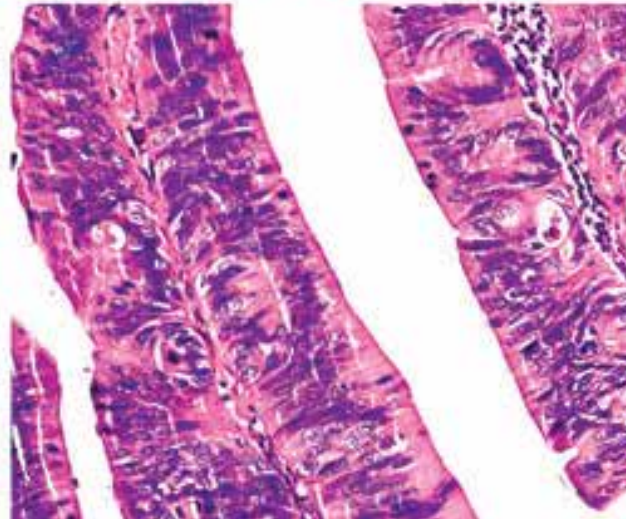
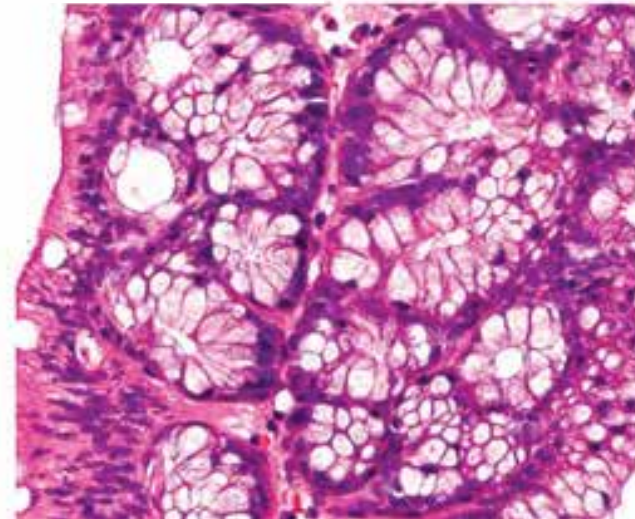
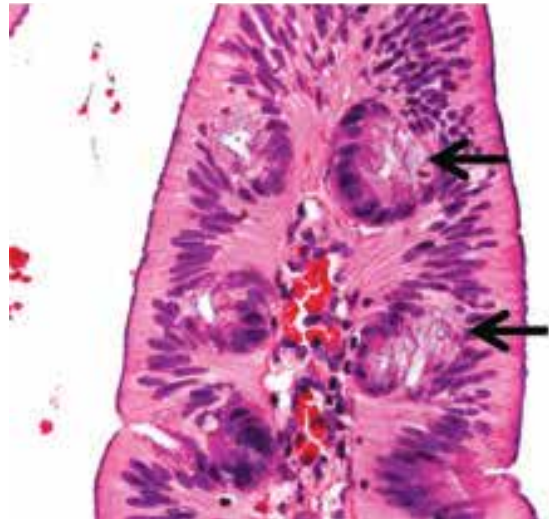
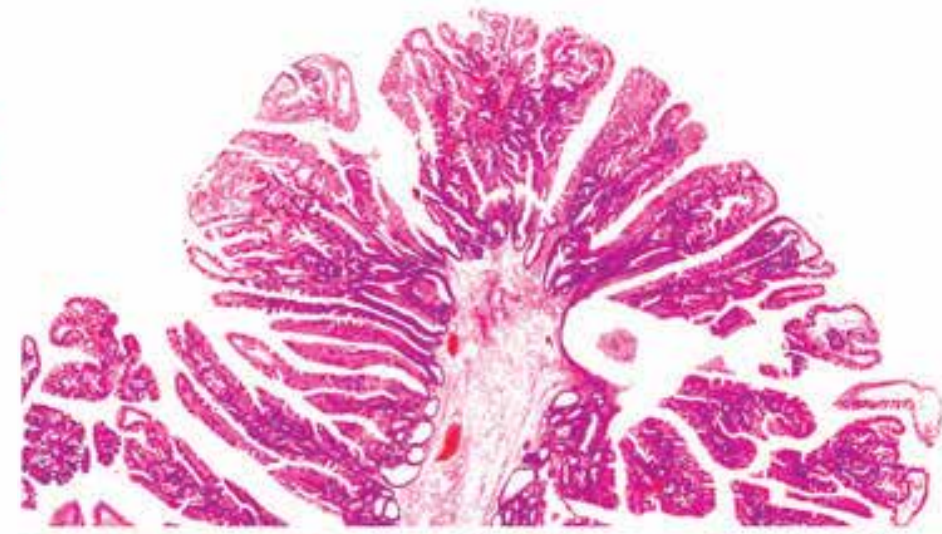
El término
“Pólipo Mixto”
ha sido retirado
de la
clasificación de
la OMS

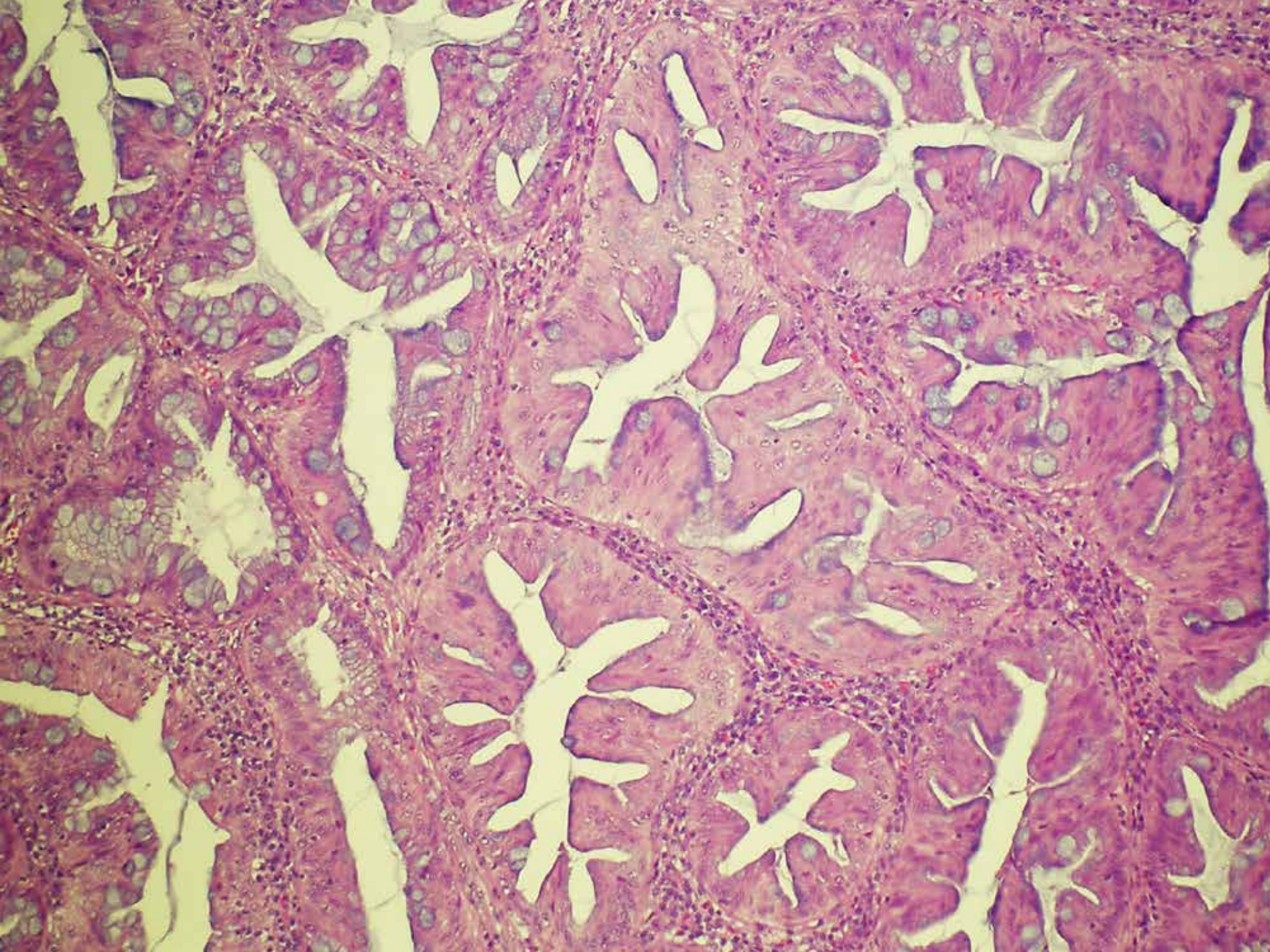


Adenoma Serrado Tradicional

- Colon izquierdo (o no)
- Pediculado - nodular > 5 mm o sesil
- < Riesgo CCR
- Morfología compleja-vellosa (o no)
- **Citoplasma eosinófilo**

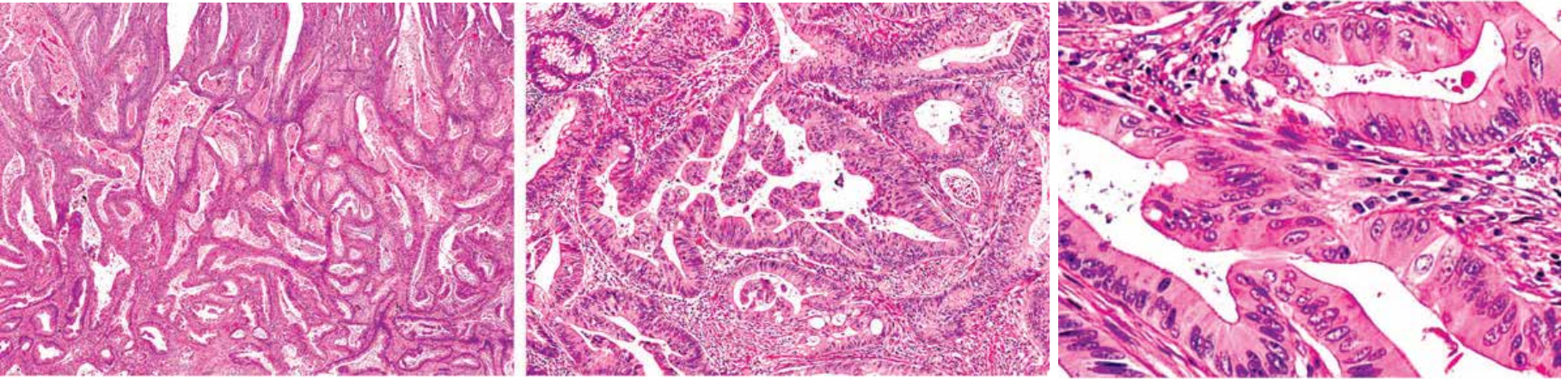
Adenoma Serrado Tradicional



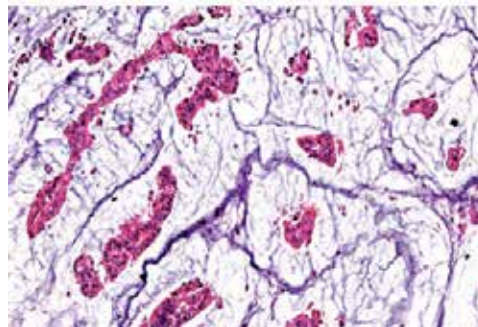
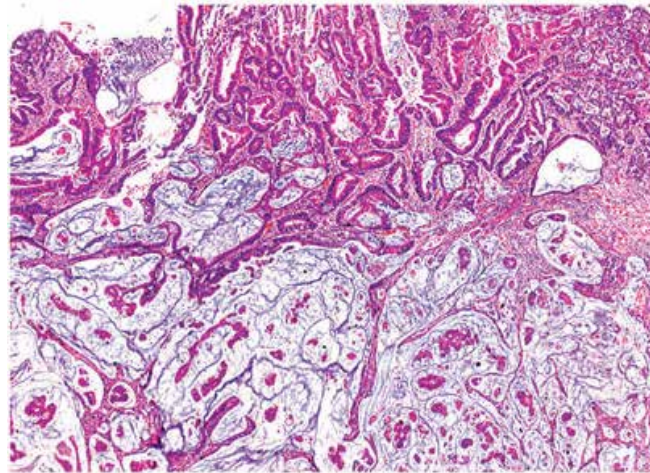


Carcinoma con morfología serrada

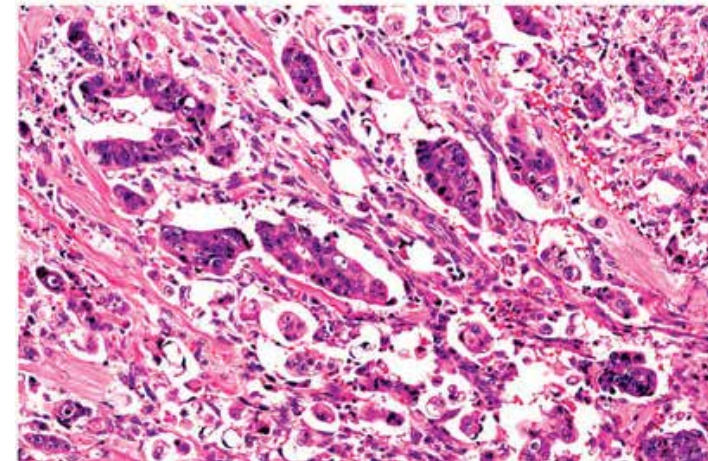
Adenocarcinoma bien diferenciado con serración epitelial



Adenocarcinoma mucinoso

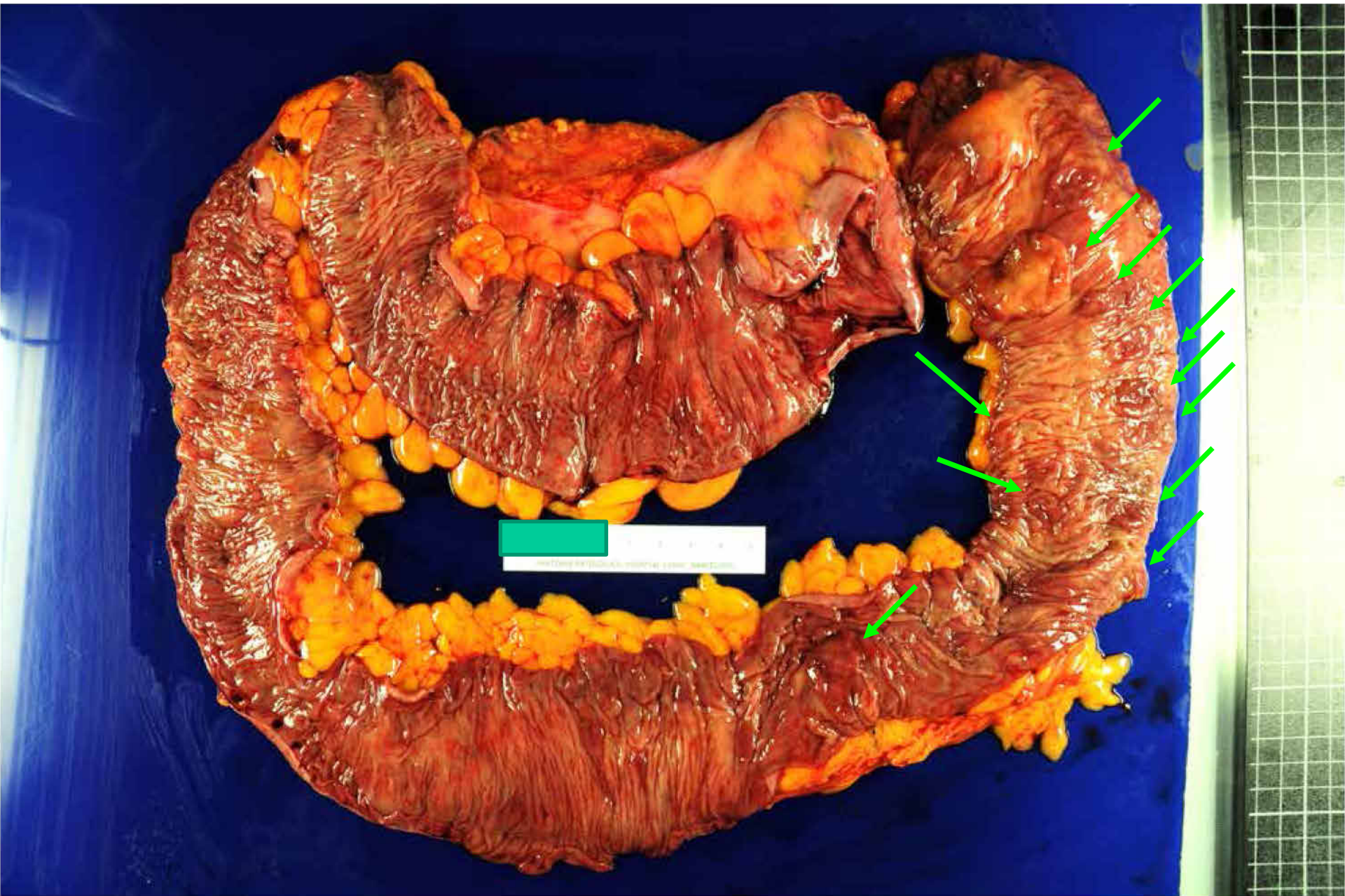


Patrón trabecular



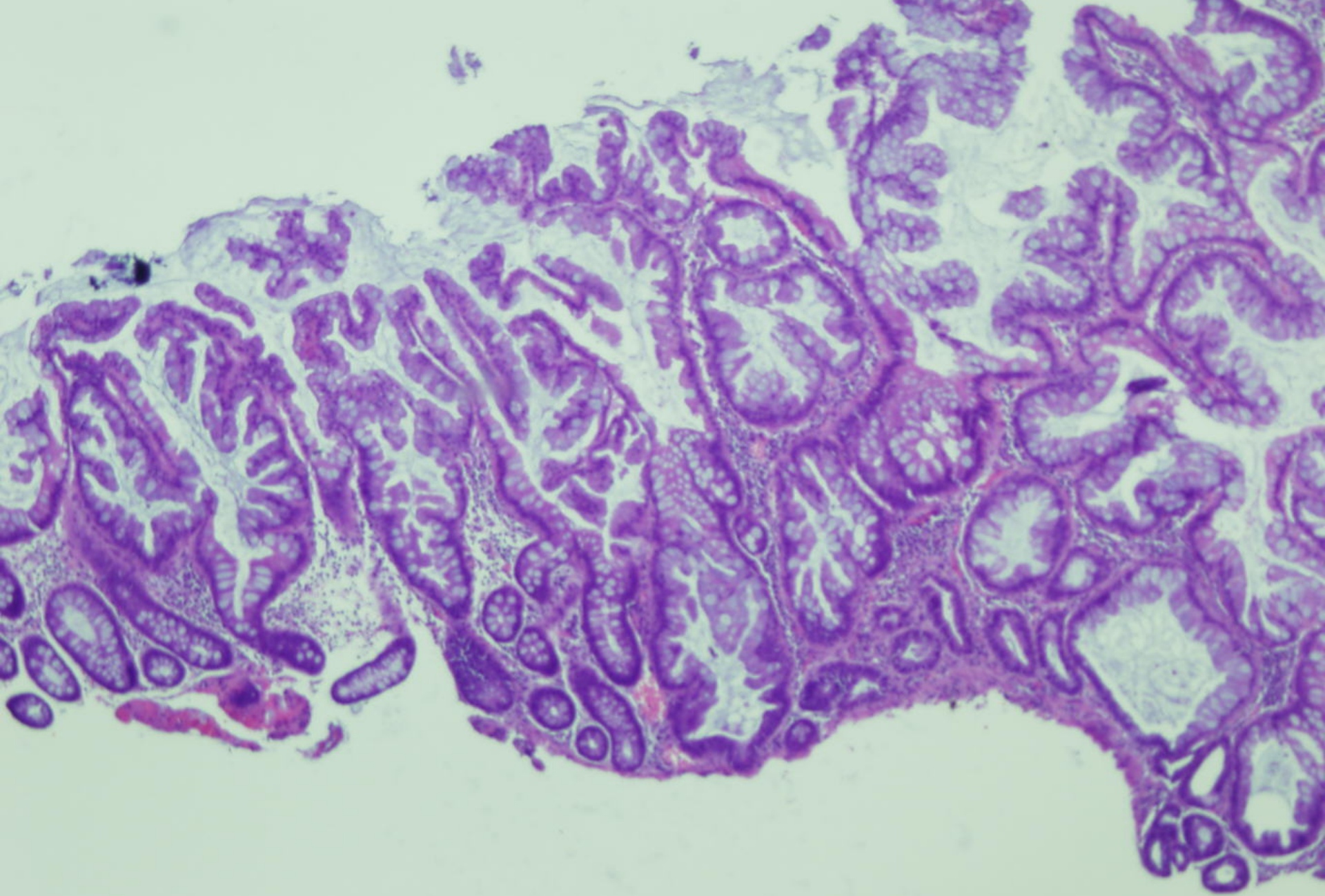
Poliposis Serrada

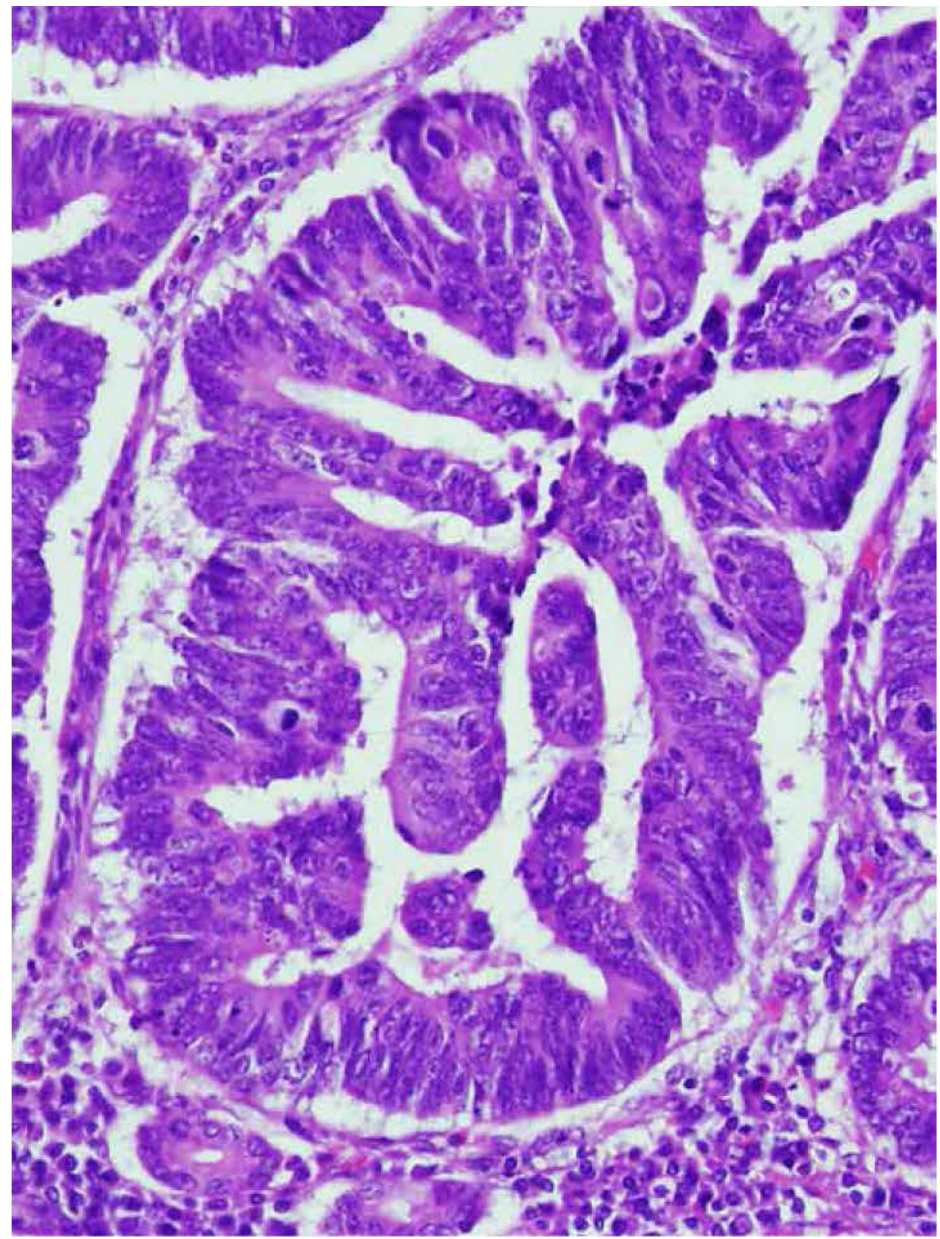
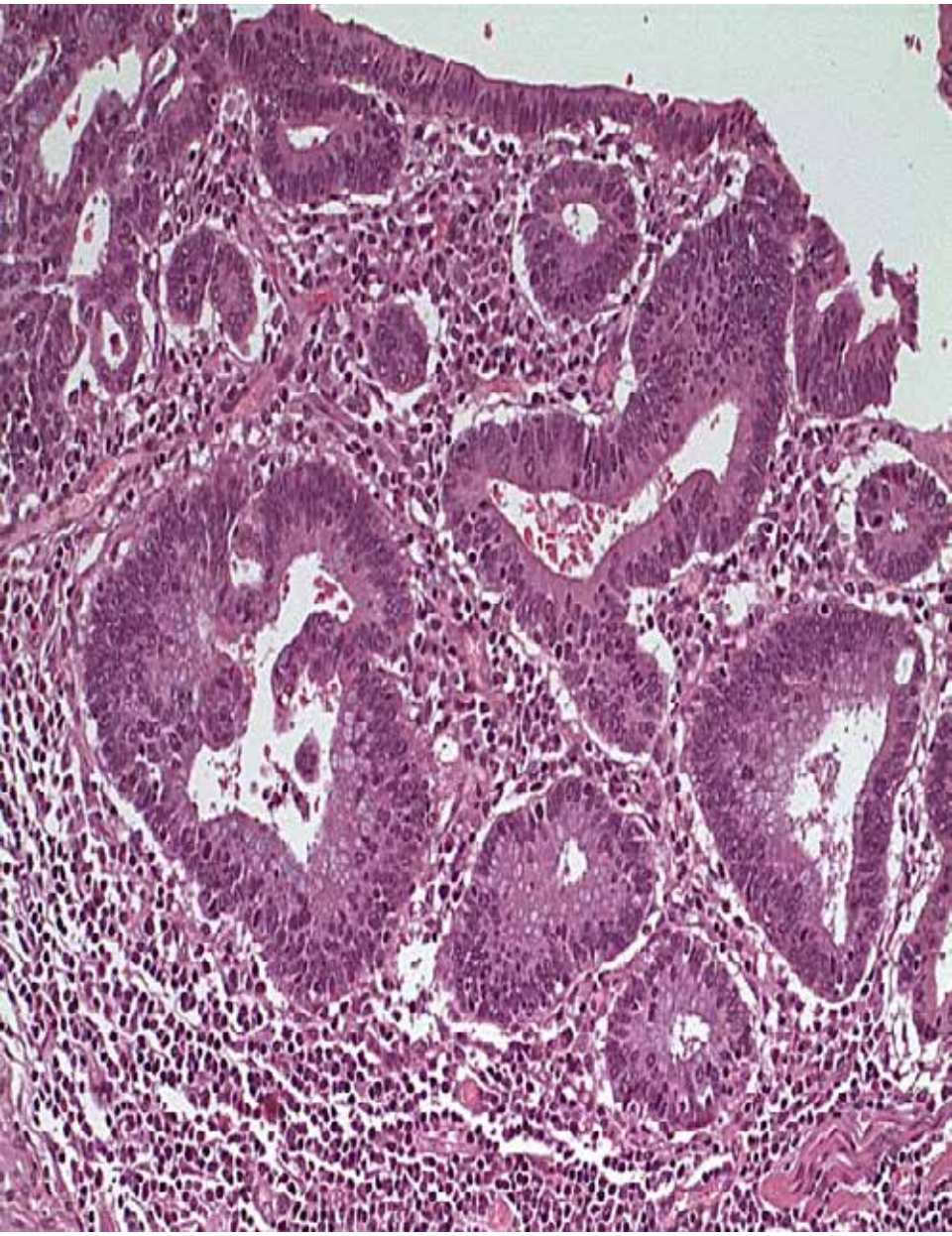
- Múltiples pólipos
 - Hiperplásicos
 - **Serrados**
 - Tubulares
- Elevada tasa de CCR



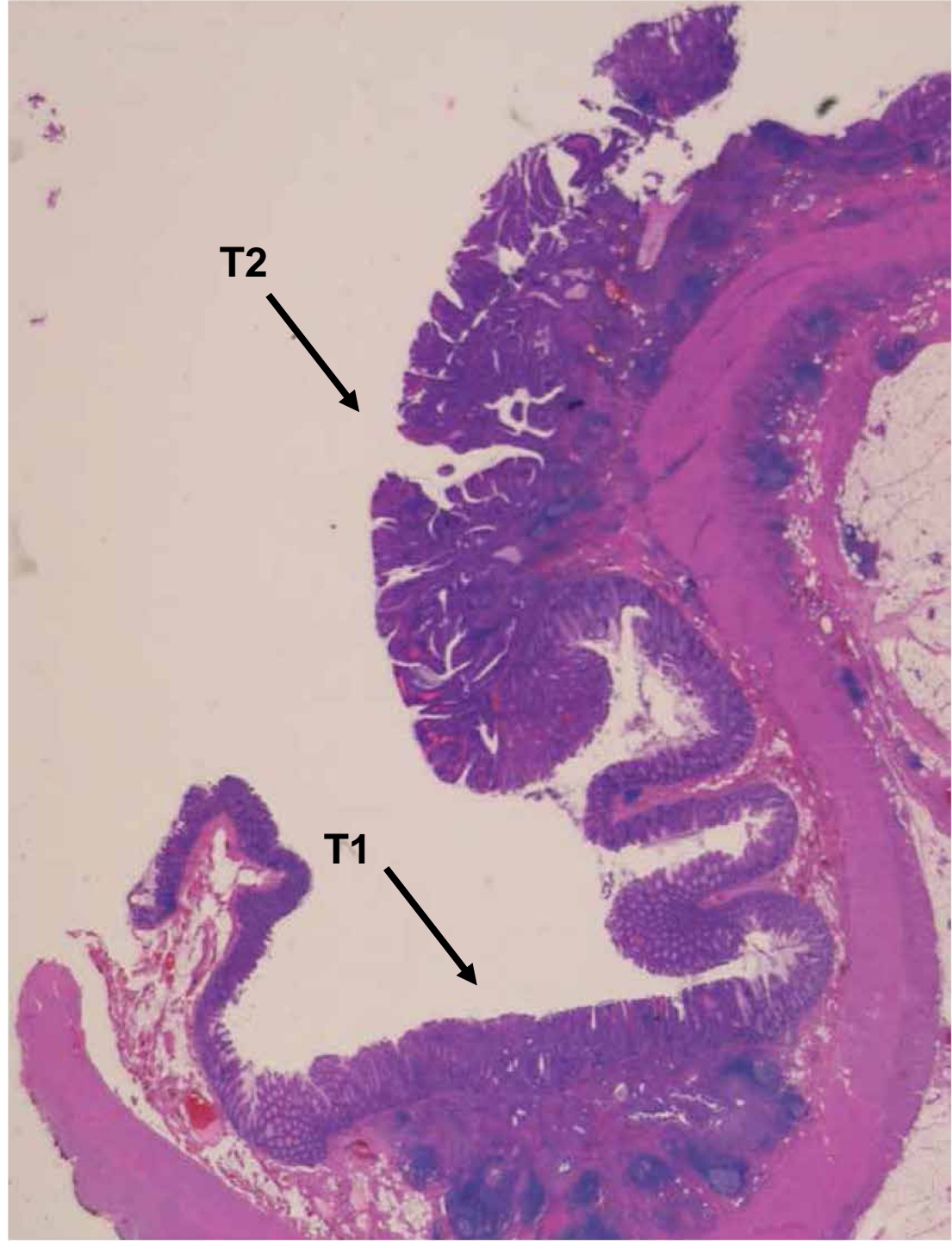


ANATOMIA PATOLÒGICA, HOSPITAL CLINIC, BARCELONA





	<u>T-1</u>	<u>T-2</u>
hMLH1	+	-
hPMS2	+	-
hMSH6	+	-
hMSH2	+	+
IMS	MSS	MSI-H
BRAF	Mutado	Mutado
MGMT	Metilado	Metilado
KRAS	wt	wt



Poliposis Serrada

- Síndrome “raro” con predisposición al CCR
- Forma controvertida de poliposis
- Infradiagnóstico
- Patrones de herencia?
- Definición clínica arbitraria, heterogénea?
- Múltiples fenotipos solapados?
- Causas genéticas subyacentes no definidas

Beneficis sanitaris i conseqüències “científiques” del programa de criatge

- Detecció d'adenomes avançats i de CCR precoç - millora el pronòstic dels pacients amb CCR
- Millora diagnòstica de lesions incipients
- Identificació i diagnòstic lesions serrades
- Millora del seguiment dels pacients
- Reducció del carcinoma post-colonoscòpia (carcinoma d'interval)

Table 1 Proposal for risk stratification of patients with colorectal adenomas and/or serrated polyps¹ detected at screening colonoscopy, and postpolypectomy surveillance strategies in the context of organized colorectal cancer-screening programs.

Risk stratum	Diagnostic criteria ²	Surveillance strategy
No-risk lesions	Hyperplastic polyps < 10 mm limited to rectum and sigmoid colon	Return to the screening program
Low-risk lesions ³	1–2 tubular adenomas < 10 mm with low-grade dysplasia, or 1–2 serrated polyps < 10 mm without dysplasia ^{4, 5}	Return to the screening program
Intermediate-risk lesions ⁶	3–4 tubular adenomas < 10 mm with low-grade dysplasia, or 1–4 tubular adenomas 10–19 mm with low-grade dysplasia, or 1–4 adenomas < 20 mm with villous component, and/or high-grade dysplasia, and/or intramucosal carcinoma, or 3–4 serrated polyps < 10 mm without dysplasia ^{4, 5} , or 1–4 serrated polyps 10–19 mm without dysplasia ^{4, 5} , or 1–4 serrated polyps < 20 mm with dysplasia ^{4, 5}	Colonoscopy at 3 years
High-risk lesions	≥ 5 adenomas/serrated polyps ⁴ , or ≥ 1 adenoma/serrated polyp ⁴ ≥ 20 mm	Colonoscopy at 1 year ⁷

