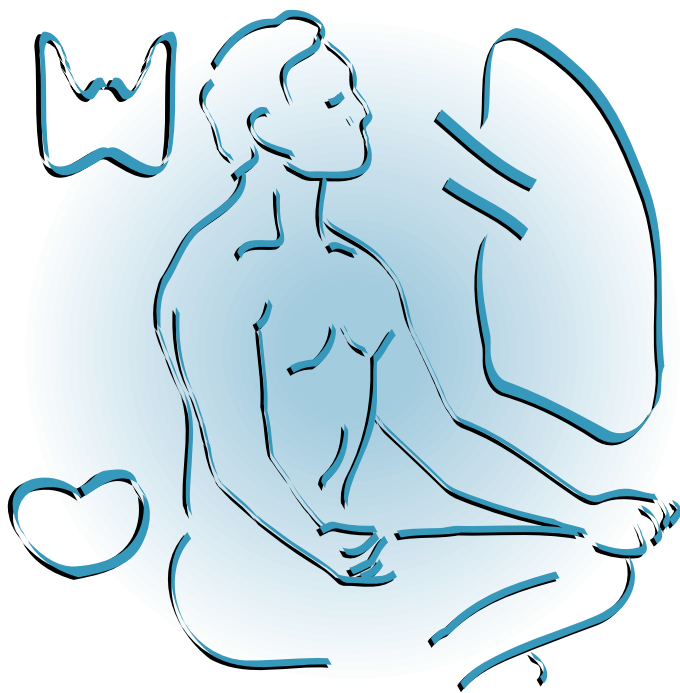


• PROYECTO ISS - ASCOFAME •

GUIAS DE PRACTICA CLINICA BASADAS EN LA EVIDENCIA



TAMIZAJE DE CANCER DE PULMON, TIROIDES, PROSTATA Y PIEL

Dr. Lupi A. Mendoza A
Dra. Maria Victoria Pérez Fernández
Dr. Luis Hernando Moreno Macías
Dr. Carlos E. Salgado Tovar

AUTORES DE LA GUIA

Guía de Cáncer de Próstata

Dr. Lupi Alejandro Mendoza A:
Urólogo, Profesor Ad Honorem
Facultad de Salud, Universidad del Valle

Guía de Cáncer de Tiroides

Dra. Maria Victoria Pérez Fernández
Médica cirujana endocrina
Profesora asociada, Departamento de Cirugía
Facultad de Salud, Universidad del Valle

Guía de Cáncer de Pulmón

Dr. Carlos E. Salgado Tovar
Profesor asociado, Departamento de Medicina Interna
Jefe de Medicina Interna
Facultad de Salud, Universidad del Valle

Guía de Cáncer de Piel

Dr. Luis Hernando Moreno Macías
Médico Dermatólogo
Profesor Ad Honorem
Facultad de Salud, Universidad del Valle

COORDINACION Y ASESORIA

Dr. Héctor Raúl Echavarría
Decano Facultad de Salud
Universidad del Valle
Decano Coordinador

Dr. Jaime Rubiano Vinuesa
Médico Cirujano Oncólogo
Departamento de Cirugía
Facultad de Salud, Universidad del Valle
Coordinador Guías de Práctica Clínica

Dr. Anthony B. Miller
Profesor, Departamento de Medicina Preventiva y Bioestadística,
University of Toronto; Toronto, Canadá.
Asesor Internacional

INDICE

AUTOEVALUACION DE LA GUIA DE PRACTICA CLINICA	
ISS ASCOFAME	15
TAMIZAJE EN CANCER DE PULMON	16
1. INTRODUCCION	16
2. POBLACION CON RIESGO	16
2.1. Herramientas para detección	17
2.1.1. Radiografía de tórax	17
2.1.2. Citología de esputo	18
3. EFECTIVIDAD DE LA DETECCION TEMPRANA	18
4. RECOMENDACIONES DE GRUPOS MEDICOS	19
5. RECOMENDACIONES SOBRE NUEVA REVISION DE LAS GUIAS	20
6. RECOMENDACIONES SOBRE INVESTIGACION	20
TAMIZAJE EN CANCER DE PROSTATA	21
1. INTRODUCCION	21
2. MAGNITUD DEL PROBLEMA	22
3. ESTADO ACTUAL DE LA CLINICA Y LOS EXAMENES PARA EL DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA	24
3.1. Síntomas	24
3.2. Tacto rectal	24
3.3. Ultrasonido transrectal	25
3.4. Biopsia guiada por ecografía	25
3.5. Antígeno prostático específico (PSA)	25
3.5.1. PSA según la edad	26
3.5.2. Eventos que pueden variar el PSA	26
3.5.3. Densidad del PSA	27

3.5.4. Velocidad del PSA 27

3.5.5. PSA libre versus PSA complejo 27

4. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PARA EL CANCER LOCALIZADO
DE PROSTATA 28

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 29

TAMIZAJE EN CANCER DE TIROIDES 30

1. INTRODUCCION 30

2. OBJETIVO DE LA GUIA 30

3. CONSIDERACIONES IMPORTANTES 31

3.1. Antecedente de irradiación en cuello 31

3.2. Edad y sexo 31

3.3. Síntomas 31

3.4. Cambios al examen físico 32

4. DEFINICION DE TERMINOS 32

4.1. Bocio nodular parenquimatoso 32

4.2. Bocio nodular coloide 32

4.3. Nódulo coloide 33

4.4. Adenomas 33

4.5. Quistes 33

4.6. Nódulo autónomo 34

5. ESTUDIO DE LA LESION TIROIDEA 34

5.1. Evaluación de los métodos diagnósticos más utilizados 34

5.1.1. Laboratorio 34

5.1.2. Citología aspirativa 36

5.1.3. Estudios radiológicos 37

5.1.4. Gamagrafía 37

5.1.5. Ultrasonografía 38

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 40

7. RECOMENDACIONES PARA LA NUEVA GUIA	40
TAMIZAJE EN CANCER DE PIEL	41
1. INTRODUCCION Y DEFINICION DE TERMINOS	41
2. EPIDEMIOLOGIA	41
3. TIPOS DE CANCER	42
3.1. Melanoma	42
3.2. Cáncer de piel no melanoma y lesiones premalignas	43
4. RECOMENDACIONES GENERALES Y CONCLUSIONES	44
BIBLIOGRAFIA	46

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION DE LA GUIA DE
PRACTICA CLINICA - ISS ASCOFAME

TAMIZAJE EN CANCER DE PULMON

Dr. Carlos E. Salgado Tovar

1. INTRODUCCION

Son necesarias cuatro condiciones para considerar un problema clínico como candidato a proceso de tamizaje:

1. Tener importancia epidemiológica.
2. Poder identificar pacientes con riesgo.
3. Disponer de herramientas para detección.
4. Disponer de tratamiento curativo.

La justificación de programas de detección temprana de cáncer de pulmón parecería lógica: es una enfermedad común y mortal; la resección quirúrgica es la única modalidad terapéutica que ofrece curación potencial y puede llevarse a cabo sólo en enfermedad localizada. Además, se pueden identificar los pacientes con riesgo de adquirir la enfermedad y se dispone de herramientas de bajo costo y poco riesgo que podrían detectar la enfermedad.

Aunque este planteamiento es atractivo, estudios en grandes grupos de pacientes no han logrado demostrar que dichos programas, con las herramientas disponibles, logren disminuir la mortalidad. Teniendo en cuenta que un programa de detección temprana se justifica sólo si mediante su aplicación se logra disminuir significativamente la mortalidad causada por la enfermedad, su indicación como programa a grandes poblaciones (tamizaje) no está plenamente demostrada.

El cáncer de pulmón es usualmente asintomático hasta que ha llegado a estado avanzado, en el cual el resultado del tratamiento es pobre. Aunque podría esperarse que la detección temprana de casos en estadio I mediante programas de tamizaje mejorara la sobrevida, la evidencia disponible no lo demuestra.

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en los países desarrollados y ocupa primeros lugares en los países en desarrollo.

De todos los cánceres, el cáncer de pulmón tiene uno de los peores pronósticos, con una tasa de sobrevida a cinco años de 42%-47% para estadio I y de menos del 13% para todos los estadios.

2. POBLACION CON RIESGO

Para definir la aplicabilidad de un programa de tamizaje debe identificarse las poblaciones con riesgo. Entre los factores más importantes, demostrados en asociación con cáncer de pulmón, se cuentan:

1. Tabaquismo

La asociación entre cáncer de pulmón y consumo de tabaco se ha establecido por gran cantidad de estudios epidemiológicos llevados a cabo en los últimos 40 años. El consumo de tabaco se ha asociado con el 87% de todos los casos de cáncer de pulmón, traquea y bronquios. La clara y fuerte relación entre tabaco y cáncer de pulmón indicaría que es la más prevenible de todas las neoplasias. Sin embargo, la

prevención primaria ha progresado de manera lenta por razones que no son el motivo de este documento.

2. Exposición ocupacional

Otros factores etiológicos incluyen la exposición a asbestos y a otros compuestos metálicos. Radiación ionizante, gas radón, compuestos alquilantes, níquel, cromatos y polihidrocarburos, también han sido implicados como riesgos para cáncer de pulmón. El tabaquismo actúa sinérgicamente con los factores ocupacionales y ambientales.

3. Historia familiar

La identificación de genes de cáncer abre un nuevo campo potencial para tamizaje de cáncer. Si la identificación de un sujeto como portador de uno de tales genes se considera como una prueba de tamizaje, debe evaluarse tan rigurosamente como otras. Consideraciones tales como la historia natural del cáncer en esos individuos y las consecuencias psicológicas de su detección, particularmente si no se ofrece tratamiento inmediato, deberán tenerse en cuenta.

Sellers ha sugerido que puede haber predisposición genética para cáncer de pulmón que se expresa en la presencia de un estímulo ambiental como el tabaquismo (*Nivel de evidencia III₂*).

2.1. Herramientas para detección

La radiografía de tórax y la citología de esputo se han utilizado, separadamente y en combinación, en varios estudios de tamizaje en los últimos 25 años. Otras herramientas utilizadas para el estudio de pacientes con síntomas o signos de patología respiratoria, tales como la broncoscopia o la escanografía de tórax, son procedimientos de alto costo y/o invasividad que las descartan como métodos para ser utilizados en estudios masivos de población. No hay en la actualidad ningún estudio sobre el valor de la broncoscopia y la escanografía de tórax en tamizaje de cáncer de pulmón.

2.1.1. Radiografía de tórax

La radiografía de tórax posee muchas de las características requeridas para una prueba de tamizaje. Está ampliamente disponible, tiene bajo costo, es aceptada por los pacientes y tiene bajo riesgo. Otros atributos, sin embargo, no están claramente establecidos. Su sensibilidad, especificidad y valor predictivo no son los deseados.

La exactitud de la radiografía de tórax está limitada por las capacidades de la tecnología y la variabilidad del observador. Técnica inadecuada, exposición insuficiente, así como errores en la posición y en la cooperación del paciente, pueden opacar nódulos pulmonares o introducir artefactos. Los radiólogos frecuentemente no coinciden en la interpretación de las radiografías (variabilidad interobservador). En un estudio se encontró diferencias de interpretación potencialmente significativas. La mayoría de los errores son interpretaciones falsas-negativas y frecuentemente no se detectan masas hiliares y pulmonares. De 10% a 20% de los diagnósticos incorrectos o indeterminados requieren otras pruebas clarificadoras. La

interpretación por médicos de cuidados primarios es menos exacta que la interpretación hecha por radiólogos. En estudios con *niveles de evidencia III₂* se han encontrado discrepancias de 58% entre lecturas hechas por médicos familiares y por radiólogos.

La sensibilidad se ha estimado en valores tan altos como 85% y tan bajos como 16%, dependiendo de si los cálculos están basados en datos de prevalencia, datos de incidencia longitudinal, o en modelos matemáticos.

La especificidad oscila entre 89% y 99%¹¹. Los hallazgos falsos positivos pueden tener consecuencias tales como exámenes más costosos o más invasivos. En un estudio del INC (*Nivel III₂*) (Instituto Nacional de Cáncer) hubo 3.361 radiografías falsas positivas (10.7%) y aunque en la mayoría de estos casos sólo se requirió una nueva radiografía o la revisión de una antigua, un número significativo requirió pruebas diagnósticas más invasivas y al menos tres pacientes fallecieron después de someterse a toracotomía por lesiones benignas.

Las técnicas radiológicas actuales requieren que el tamaño del tumor se haya duplicado en su tamaño más de 20 veces antes de tener 1 cm³, límite inferior para ser visto en la radiografía de tórax. Cuando se sospecha cáncer pulmonar en la radiografía, ha ocurrido frecuentemente diseminación micrometastásica. Esto limita la efectividad de la detección temprana.

La utilidad de la radiografía de tórax de tamizaje es baja debido principalmente a la baja prevalencia de cáncer de pulmón en individuos asintomáticos, aún aquellos de alto riesgo. De las 31.360 radiografías de tamizaje de pacientes fumadores asintomáticos hechas en el Programa Cooperativo de Detección Temprana de Cáncer de Pulmón por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI), 256 (0.82%) fueron interpretadas como "sospechosas para cáncer", y sólo a 121 (0.39% de los tamizados) se les diagnosticó cáncer de pulmón (*Nivel I*).

2.1.2. Citología de esputo

La citología de esputo es una prueba de tamizaje aún menos efectiva que la radiografía de tórax, dada su menor sensibilidad¹⁴. De los 160 cánceres pulmonares detectados por tamizaje dual (radiografía y citología) en el estudio del INC, 123 (77%) se habrían detectado con radiografía sola y 67 (42%) con citología sola (*Nivel III₂*). La mayoría de los casos detectados en tamizajes subsiguientes lo fueron por radiografía (*Nivel III₂*). En otros estudios de tamizaje dual, la sensibilidad de la radiografía oscila entre 40% y 50%, versus 10% a 20% de la citología¹⁰ (*Nivel IV*).

3. EFECTIVIDAD DE LA DETECCION TEMPRANA

La eficacia de tamizaje de cáncer de pulmón con radiografías de tórax se ha investigado desde los años 60. Un estudio prospectivo controlado que involucró a más de 55.000 personas encontró que aquellos a quienes

se tomó radiografías cada seis meses mostraron una mayor proporción de tumores resecables, pero la mortalidad permaneció igual al ser comparada con los controles a quienes se tomó radiografías sólo al comienzo y al final del experimento (*Nivel I*). Hallazgos similares fueron reportados en el Proyecto de Investigación de Neoplasias Pulmonares de Filadelfia (*Nivel III*) y, más recientemente, en un estudio de casos y controles (*Nivel I*). Además, los resultados de uno de los tres centros participantes en el Programa Cooperativo de Detección Temprana de Cáncer Pulmonar del Instituto Nacional de Cáncer (INC) tiene evidencia indirecta de la limitada eficacia del tamizaje con radiografías. En este estudio, las personas a quienes se tomó radiografías de tórax y citología de esputo cada cuatro meses, tuvieron la misma mortalidad por cáncer de pulmón que aquellas a quienes se estudió anualmente (*Nivel I*).

Ningún estudio aleatorio ha comparado la mortalidad a largo plazo de tamizaje versus no tamizaje con radiografía de tórax. Un estudio de casos y controles hecho en el Japón comparó las historias de 273 casos fatales tamizados con 1.269 controles, y, aunque los datos sugieren una tendencia hacia disminución en los riesgos de mortalidad por cáncer pulmonar en aquellos tamizados con radiografías (con o sin citología de esputo), la diferencia no fue estadísticamente significativa (*Nivel I*).

Tres estudios clínicos grandes publicados por el Programa Cooperativo de Detección Temprana de Cáncer Pulmonar del Instituto Nacional de Cáncer (INC) (*Nivel I*) examinaron la eficacia del tamizaje dual (radiografía de tórax y citología de esputo) en más de 30.000 hombres fumadores de 45 o más años^{15,17,16...}. Dos estudios que compararon el tamizaje anual dual con el tamizaje anual con sólo radiografía de tórax, analizaron el beneficio de añadir citología de esputo a la radiografía de tórax^{23,24}. El tercer estudio, que comparó el tamizaje dual cada cuatro meses con la recomendación de hacerse el mismo estudio dual anualmente, examinaron el beneficio del tamizaje dual frecuente con el cuidado médico regular usual²⁵. En todos los estudios, la mortalidad por cáncer de pulmón no fue diferente entre los grupos estudiados y los grupos control.

El Instituto Nacional de Cáncer (INC) está conduciendo actualmente el estudio multicéntrico de PLCO (próstata, pulmón, colon-recto y ovario) que compara la radiografía anual de tórax con la atención médica usual tanto en hombres como en mujeres (*Nivel I*).

4. RECOMENDACIONES DE GRUPOS MEDICOS

Ninguna organización recomienda actualmente tamizaje de rutina en la población general, o para pacientes fumadores, para cáncer de pulmón con radiografía de tórax o con citología de esputo (*Nivel IV*).

A la luz de la información disponible (estudios con niveles de evidencia I a IV), existe evidencia satisfactoria (Recomendación Grado E) que permite que no se recomiende tamizaje de rutina con radiografía de tórax o citología de esputo para cáncer de pulmón a personas asintomáticas. La decisión de

llevar a cabo exámenes con miras a detección temprana de cáncer de pulmón a pacientes con riesgo que consulten por motivación personal o síntomas respiratorios, queda a criterio del médico.

Dado el pronóstico del cáncer del pulmón y la evidencia de los efectos de los programas de detección temprana en la mortalidad, debe hacerse énfasis en la importancia de su prevención. Hay evidencia de la magnitud del consumo de tabaco en América y particularmente en Colombia, así como de la creciente incidencia cáncer de pulmón en nuestro medio.

Es prioritario implementar medidas de promoción de salud para divulgar a toda la población información clara sobre los riesgos del tabaquismo, así como establecer políticas públicas contra el tabaco, tales como control de las ventas e incremento en sus impuestos.

5. RECOMENDACIONES SOBRE NUEVA REVISION DE LAS GUIAS

Dado el prolongado periodo de observación requerido para obtener conclusiones sobre el impacto en la mortalidad de un programa de tamizaje, no se recomienda su revisión en un periodo menor a cinco años. Hay actualmente estudios en curso que pudieran modificar las recomendaciones

²⁶.

6. RECOMENDACIONES SOBRE INVESTIGACION

Es conveniente hacer estudios epidemiológicos locales sobre:

1. Consumo de tabaco. Debe mantenerse información actualizada sobre la magnitud del problema, especialmente cuando las políticas en otros países pueden estar influyendo en el consumo local.
2. Factores ocupacionales y riesgos de cáncer. Es recomendable conocer la situación actual de la incidencia de cáncer pulmonar en ambientes establecidos como de riesgo para desarrollar la enfermedad. Esta información podría dar luz sobre la importancia de programas de promoción y prevención, así como de la validez de programas de tamizaje en poblaciones seleccionadas.

1. INTRODUCCION

El cáncer de próstata es el segundo tumor maligno más frecuente del sexo masculino y la segunda causa de muerte por cáncer entre los hombres (1). Recientemente la Sociedad Americana contra el Cáncer y la Asociación Urológica Americana propusieron incluir dentro del esquema de tamizaje para cáncer de próstata el estudio del Antígeno Prostático Específico (PSA) (1). Esto ha creado una fuerte controversia mundial, ya que organizaciones contra el cáncer igualmente famosas y serias como la British Columbia Office of Technology, la Canadian Task Force (2) y la U.S. Preventive Health Task Force (3) concluyen que no hay pruebas de que la detección temprana del cáncer de próstata reduzca su mortalidad, razón por la cual están en total desacuerdo con el tamizaje (4).

En los últimos cinco años ha habido un crecimiento acelerado del conocimiento del carcinoma de la próstata. Las bases genéticas y moleculares de la enfermedad se hacen cada vez más claras.

También ha habido avances terapéuticos muy importantes, que si bien no han podido todavía disminuir la mortalidad, sí han reducido marcadamente la morbilidad producida por los tratamientos (5-10).

De igual manera, se ha avanzado en forma importante en las técnicas diagnósticas como el PSA, la densidad del PSA, la velocidad del PSA, el PSA por edad, el PSA libre y las técnicas cada vez más nitidas de ultrasonido transrectal de la próstata y las biopsias con aguja fina guiadas por ECO(6).

Todos estos avances han logrado que los diagnósticos se estén haciendo en estadios cada vez más tempranos de la enfermedad con mejores posibilidades de curación.

La realidad es que los estudios que han demostrado que no hay una ventaja real en cuanto a supervivencia y calidad de vida con el diagnóstico precoz del cáncer de próstata (4), son estudios iniciados con pacientes que entraron en protocolos de tratamiento que no eran tan completos como los actuales, ya que se ignoraban todos los detalles que conocemos ahora de la enfermedad y su historia natural. No se tomaba en cuenta el PSA por la edad; aún más, no se tenía siquiera claro cuáles eran los rangos normales y anormales del PSA .

Los estudios en los que se habla del daño que produce el tratamiento del cáncer de próstata y que teóricamente demuestran que las complicaciones pueden ser mayores que las ventajas, son estudios retro y prospectivos que se hicieron en años en los que todavía no había la experiencia y el avance en las técnicas quirúrgicas y la dramática mejoría de los equipos de radioterapia y sus nuevas técnicas para reducir complicaciones .

A pesar de la evidencia en la mejoría del diagnóstico precoz de la enfermedad y de la indudable mejoría en los resultados de los tratamientos actuales para el cáncer de la próstata la condición sine qua non para poder aprobar el TAMIZAJE, como es la DISMINUCION DE LA MORTALIDAD, no

se ha demostrado todavía y por ésto no podemos recomendar en este momento un protocolo de tamizaje para cáncer de próstata en Colombia. (Recomendacion Grado D).

Se debe además tener en cuenta el impacto socioeconómico que implicaría montar un programa de tamizaje con un sistema de salud débil en recursos y sin suficiente personal capacitado para afrontar la avalancha de casos nuevos que se diagnosticarían y que ahora desconocemos. Sin embargo, esto no significa que la situación no pueda variar, ya que hay estudios randomizados prospectivos que están cumpliendo con las normas más estrictas epidemiológicas y que están aplicando los conocimientos modernos de diagnóstico y tratamiento; actualmente estamos a la espera de estos resultados para unificar criterios en todo el mundo (8-9).

En Colombia no tenemos estudios que hablen del costo de esta medida, pero estudios hechos por Thompson, del Army Medical Center de San Antonio, hablan de un costo entre 8.400 y 23.100 dólares por año de vida que se gana como resultado de un diagnóstico temprano a través del tamizaje (9).

En el último Congreso Americano de Urología (New Orleans, abril de 1997) se hicieron algunas apreciaciones del por qué la mortalidad todavía no ha descendido y del porqué se cree que ésta situación cambiará.

En un principio, con la aparición del PSA se hizo un exagerado diagnóstico de casos nuevos de cáncer en todos sus estadios, o sea lo que se diagnosticó fue la prevalencia, lo que hizo que el tratamiento no fuera precoz y con esto obviamente la mortalidad no varió mucho. Con el seguimiento del tamizaje, a través de los años, se estarán descubriendo los casos nuevos de cáncer de próstata que realmente estén confinados al órgano, tumores que sí cuentan con posibilidades de curación (NIVEL IV).

Por ejemplo, en los años 80, el 33% de los cánceres eran diagnosticados en estadio DII (avanzados y comprometiendo huesos). Ahora Catalana muestra en sus series con tamizaje, que el 94% son tumores localizados y sólo un 6% son tumores ya avanzados (1).

Si sabemos que el tratamiento en estadios tempranos realmente mejora el chance de curación de la enfermedad (5), seguramente va a ser cuestión de tiempo el que se pueda demostrar que el diagnóstico precoz disminuya la mortalidad específica por cáncer de próstata (NIVEL IV).

Así pues, si bien no podemos recomendar en este momento el tamizaje para cáncer de próstata, que tendría que ser un examen poblacional de carácter gratuito, debemos estar a la expectativa de los estudios que se están realizando actualmente y que sus resultados nos dirán si cambiar o no esta recomendación.

2. MAGNITUD DEL PROBLEMA

En 1995 se diagnosticaron en los EE.UU. 244.000 casos nuevos y murieron 38.000 pacientes. En 1996 la cifra de diagnosticados aumentó a 317.000 y murieron 41.400. Para 1997 se calcula que habrá 334.500 casos nuevos diagnosticados y morirán 41.800 hombres por carcinoma de la próstata (5).

La incidencia del cáncer de próstata y la mortalidad relacionada con él parecen aumentar con el aumento del promedio de vida poblacional.

En el registro poblacional de cáncer de Cali la tasa de incidencia de cáncer de próstata ha ido aumentando de 8.8 x 100.000 habitantes en 1966 a 19.6 x 100.000 en 1991. Desafortunadamente todavía no se tienen los datos del último quinquenio, pero para darnos una idea de la magnitud del problema, en Cali hubo 203 casos nuevos de cáncer de próstata en 1991 y en 1996 la cifra superó los 600(39). Sólo en el Hospital Universitario se trataron 470 casos. En 1993 y 1994 se atendieron 40 casos nuevos por año del tumor y esta cifra casi se duplicó en 1996 con 71 casos nuevos (40).

Desde 1972 en Cali el cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado, después del cáncer de estómago (39). El 30% de los hombres se presentan con enfermedad diseminada y la historia natural de estos pacientes es bien conocida, con sobrevividas menores de tres años (1). Otro 30% tiene enfermedad más allá de la cápsula (T3) al momento del diagnóstico. Entre éstos la curación es rara, si es que realmente es posible(18-19-20-21-22).

Sólo un 40% tiene una enfermedad potencialmente curable a la presentación clínica; de éstos se cree que la cuarta parte tiene enfermedad que no va a ser clínicamente significativa. Entonces sólo el 30% son candidatos a terapias curativas. Sin embargo, de éstos, cuando se llevan a prostatectomía radical, la mitad ya tiene enfermedad más allá de la cápsula (18-19-20-23), y hay estudios a 10 años que hablan de un 28% de recurrencia después de la prostatectomía radical (Poulson) (27) (NIVEL III3).

Fleming y colaboradores(25) hicieron un análisis de las opciones de tratamiento para carcinoma localizado de la próstata (prostatectomía radical, radioterapia y manejo expectante con terapia hormonal diferida). Notaron solo una modesta mejoría en el beneficio terapéutico. Los pacientes con edades entre 60 y 65 años con cáncer moderadamente a mal diferenciado sí mostraban mejores resultados con terapias agresivas (NIVEL III3). El resto mostraba sólo un aumento de un año en la expectativa de vida corregida. Además concluían que la terapia agresiva podía ser más perjudicial que benéfica en hombres mayores de 70 años (III3). (Recomendación Grado C). Sin embargo, a este estudio le criticaron problemas como el modelo que utiliza, que tiene deficiencias intrínsecas y porque utilizó series históricas de pacientes con terapia expectante, que tienen errores significantes de selección.

Scardino y Miles (26), usando ratas de metástasis calculadas con metanálisis de series de observación y aplicando éstas a las series de Fleming, notaron una gran eficacia con la terapia precoz.

Aumentar el diagnóstico precoz no tendría ningún significado si no se contara con una terapia curativa a la mano.

Desafortunadamente, saber si la respuesta a las terapias curativas como la prostatectomía radical es efectiva, demanda estudios randomizados que comparen terapia agresiva con terapia expectante. Dos de estos estudios

están en progreso, uno en Escandinavia y el otro en Estados Unidos, por el Prostate Cancer Intervention vs Observation Trial (PIVOT)(27).

Estos dos estudios nos darán la respuesta de si realmente el tratamiento cambiaría la historia natural de la enfermedad.

La actual falta de posibilidades de disminución de la incidencia o de aumentar el chance de curación del cáncer de próstata, es lo que hace que grupos grandes en el mundo quieran insistir en el diagnóstico precoz y el tratamiento precoz. Pues si se ha demostrado que realmente el tratamiento en pacientes con enfermedad localizada es efectivo, la identificación de un mayor porcentaje de hombres con enfermedad localizada tendría sentido común (1-11) (Recomendacion Grado B).

3. ESTADO ACTUAL DE LA CLINICA Y LOS EXAMENES PARA EL DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA

3.1. Síntomas

Los síntomas constitucionales como el dolor óseo, debilidad, pérdida de peso, anemia e hiperazohemia, deben hacer pensar en cáncer de próstata en el paciente anciano. Obviamente, este paciente no pertenece a una población para tamizaje, pues estos síntomas aparecen en pacientes con enfermedad muy avanzada.

El otro síntoma que podemos encontrar, pero que no es nada específico, es la obstrucción urinaria(1).

3.2. Tacto rectal

Hasta hace poco el tacto rectal era la única forma como podíamos detectar que un paciente tuviera cáncer prostático(1). En un estudio de 4.939 pacientes con tacto rectal anormal, el 39% tuvo biopsias positivas para cáncer de próstata(1) (NIVEL III.3).

Catalona hizo un estudio con tacto rectal y encontró que ninguno de los pacientes con examen negativo presentó cáncer de próstata en la biopsia, mientras que de los pacientes con examen sospechoso, el 45% tuvo biopsias positivas para CA (1) (NIVEL III.1).

Spring y Alden(1) encontraron un valor predictivo positivo de 2% en próstatas normales al tacto rectal, mientras que en próstatas induradas fue del 83%.

Las series antiguas no concuerdan bien con las series modernas, pues antes se contaba sólo con la biopsia guiada digitalmente. Actualmente se ha encontrado en varios estudios que cuando la biopsia guiada por tacto da negativa, si se la repite guiada por ECO, en el 50% da positiva(1) (Recomendacion Grado B) (nivel de evidencia III.1).

3.3. Ultrasonido transrectal

El ultrasonido transrectal ha demostrado alta resolución para ver y medir la próstata y las vesículas seminales.

Ha demostrado incremento significativo en la detección de cáncer cuando se compara con el tacto rectal (1). Sin embargo, no sirve como prueba de tamizaje por su baja sensibilidad y especificidad, ya que el 50% de los tumores malignos son hipoecoicos, el 25% son hiperecoicos y el otro 25% son isoecoicos (28).

No se debe pedir entonces como prueba de tamizaje (Recomendación Grado D).

3.4. Biopsia guiada por ecografía

Es la mejor forma de tomar muestras histológicas de tejido prostático. El procedimiento es simple, rápido y poco doloroso, con una aceptable baja morbilidad, presumiendo una adecuada profilaxis antibiótica. Es entonces un examen complementario (11) (Recomendación Grado A).

3.5. Antígeno prostático específico (PSA)

Un marcador tumoral ideal es aquel que nos permite hacer detección temprana de la enfermedad, predecir estadio, monitoreo, alta sensibilidad, especificidad y un altísimo valor predictivo positivo, que sea un detector de enfermedad biológicamente significativa, que pueda correlacionar patología con clínica y además que pueda predecir pronóstico(6). Este marcador no existe. Sin embargo, el PSA se acerca al ideal.

El PSA es una glicoproteína de 237 aminoácidos y cuatro cadenas laterales de aminoácidos. Su peso molecular es de 34 kilodaltons. El gene que codifica el PSA esta en el cromosoma 19 (6).

El PSA es producido por las células epiteliales prostáticas que forman los acinos y ductos de la próstata, se expresa en procesos benignos y malignos, y en condiciones normales se excreta al lumen de los ductos prostáticos. La concentración es alta en el plasma seminal y causa la licuefacción del coágulo seminal.

El PSA aparentemente no diferencia el cáncer clínicamente significativo del no significativo. Sin embargo los últimos estudios muestran evidencia creciente de que los cánceres que se detectan gracias a que el PSA estaba por encima de lo esperado para la edad, sí tienen significado clínico. Si se considera que los cánceres de próstata que tienen volúmenes mayores de 0,5cc son los que tendrán significancia clínica, el 75% de los detectados por el PSA serán clínicamente significativos (Catalona. 4-28) (NIVEL III.2).

Esta glicoproteína fue identificada en 1971 en el plasma del líquido seminal, pero fue solo hasta 1979 cuando WONG lo separó del tejido prostático y la llamó «antígeno prostático».

En 1980 Papsidino desarrolló el test que permitía medir los niveles del PSA. Sin embargo, ¿qué niveles de PSA eran normales y cuándo considerarlos patológicos?. Por varios años se habló del límite de normalidad como 4 ng/ml., pero en 1993, Osterling, revisando que el PSA variaba con

la edad (cambio posiblemente relacionado con el cambio de volumen de la próstata) propuso relación del nivel del PSA con la edad del paciente del paciente (Recomendación Grado B).

3.5.1. PSA según la edad .

Osterling describió unos límites normales de PSA, según unos rangos de edad, por encima de los cuales el valor se pasa del percentil 90. Con ésto lo que se logra es hacer más diagnósticos en pacientes jóvenes, en los cuales la enfermedad es más agresiva y tienen más años de vida, tiempo durante el cual el cáncer se puede desarrollar y hacer mortal. Por otra parte, se logra disminuir los diagnósticos innecesarios en pacientes de mayor edad (6-29) (NIVEL III.1). Osterling en un estudio prospectivo de 471 pacientes demuestra que el PSA asociado a la edad lo hace un marcador más selectivo(**tabla**).

VALORES NORMALES DE PSA SEGUN EDAD

Grupo de edad (años)	Valor de referencia
40-49	OS 2,5
50-59	OS 3,5
60-69	OS 4,5
70-79	OS 6,5

Tabla.

3.5.2. Eventos que pueden variar el PSA

La vida media del PSA es de más o menos tres días (Osterling y Stamey). Con estudios randomizados estos autores han demostrado que el PSA no varía de forma significativa con el tacto rectal, ni con el masaje rectal ni con la ecografía transrectal prostática (31-32-33) (NIVEL II).

La biopsia de la próstata sí lo aumenta en un 92% de los casos y este aumento es en promedio de 7,9 veces el valor del PSA normal. La resección transuretral de la próstata y la prostatitis también aumentan los valores normales del PSA.

Por esto la recomendación es que después de una resección transuretral de la próstata, una biopsia transrectal o una prostatitis, se espere por lo menos un periodo de seis semanas antes de tomar un nuevo PSA (Recomendación Grado A).

El finasteride reduce los valores del PSA después de seis meses de tratamiento, en un 50%. Esto habrá que tenerlo en cuenta para el seguimiento del PSA según la edad, cuando los valores se deberán reducir también al 50%. (6) (Recomendación Grado B).

3.5.3. Densidad del PSA

La sensibilidad del PSA puede variar entre el 57 y 79% y la especificidad del 59 al 68% por la superposición que puede haber entre cáncer e hipertrofia prostática benigna (HPB) (6).

Benson y cols. descubrieron la densidad del PSA que se refiere al valor obtenido de dividir el PSA sérico sobre el volumen en centímetros cúbicos de la próstata calculado por ecografía.

Con esta densidad del PSA lo que se busca es clasificar el riesgo de tener cáncer en pacientes con niveles de PSA elevados mayores de 4ng/ml y ver si así se puede diferenciar la HPB del cáncer. La conclusión es que la densidad del PSA no sirve para pacientes con PSA menores de 4 ng/ml y tacto rectal normal. Tampoco sirve para pacientes con PSA mayores de 20 ng/ml, pues el 65% de ellos tendrán cáncer de próstata. Dentro del rango de PSA de 4 a 10 ng/ml tampoco tendría mucho valor sobre el PSA solo, pero cuando si tiene aplicación es en valores de PSA altos entre 10 y 20 ng/ml con hiperplasia benigna concomitante, en que se quiere saber si el valor elevado es por la HPB o si hay cáncer. Los autores recomiendan observación con tacto rectal y PSA seriado en pacientes con densidad menor a 0.15, pero si la densidad es mayor de 0.15, hacer biopsia randomizada guiada por ecografía inmediata. (NIVEL II) (Recomendación Grado A).

3.5.4. Velocidad del PSA

La velocidad del PSA (29) se refiere al cambio del PSA en el tiempo. Carter y asociados demostraron en estudio retrospectivo una diferencia significativa entre la rata de cambio del PSA entre los grupos con cáncer de próstata, que era mayor que en el grupo de pacientes con HPB y ésta a su vez mayor que el grupo control.

El aumento del PSA en el grupo con cáncer era exponencial. Ellos determinaron que velocidades de PSA mayores de 0,75ng/ml/ por año, coinciden con una identificación correcta de los sujetos con cáncer (sensibilidad del 72%.) y una correcta identificación de personas con HPB (especificidad del 90%). Hallazgos similares han sido reportados por Osterling y otros autores, aunque aquel recomienda una toma de tres valores para disminuir el error que puede producir la variabilidad normal que presenta el PSA (EVIDENCIA III.2) (Recomendación Grado B).

3.5.5. PSA libre versus PSA complejo

El PSA existe en el suero predominantemente en forma compleja unido a la Alpha 1 antitripsina o a la Alpha 2 macroglobulina. El PSA libre y el PSA unido a la antitripsina son medibles(5-6-29). La proporción de PSA libre es menor en pacientes con cáncer de próstata que en pacientes con HPB. La utilidad clínica del PSA libre es para aquellos pacientes que tienen PSA entre 3 y 10 ng/ml.

Cuando el PSA oscila entre 3 y 4ng/ml, para conseguir el 90% de sensibilidad para detección del cáncer, el punto de corte del PSA libre es de 0.19 o menos. Esto resulta en una tasa de biopsias del 73% con una tasa de detección del cáncer del 44%. El punto de corte para PSAs entre 4.1 y 10 ng/ml es de 0,24. por debajo de este valor se eliminan las biopsias negativas, lo que significa un marcado aumento en la especificidad (34) (NIVEL II) (Recomendación Grado A).

Con la aplicación de todas estas nuevas ayudas diagnósticas se espera diagnosticar cada vez mejor el cáncer de próstata, y lograr encontrar los pacientes que tengan una enfermedad realmente confinada a la próstata; con esto se evitará la mayor crítica que tiene el tratamiento radical, que es el frecuente hallazgo de enfermedad avanzada después de realizado. El tratamiento, entonces, ya no sería curativo, es decir, no tendría una real acción contra la mortalidad, pero sí contribuiría a la morbimortalidad por el tratamiento (NIVEL III3).

4. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PARA EL CANCER LOCALIZADO DE PROSTATA

Osterling propuso un algoritmo para proveerle a los urólogos el más minucioso plan de tratamiento con mejor índice costo-beneficio. Este algoritmo es el que se aplica en los protocolos del Instituto Nacional de Cancerología de los EE.UU. (6) y consiste en:

Restringir la evaluación de próstata a personas que tengan expectativas de vida menores de 10 años, por la naturaleza lenta del crecimiento de la enfermedad.

Por el contrario, intensificar la búsqueda intensiva en pacientes jóvenes, comenzando a los 40 años en pacientes de raza negra o en hombres con historia familiar cercana de cáncer de próstata, y a los 50 años en la población masculina en general.

- Si el PSA es igual o menor que el esperado para la edad y el tacto rectal es normal, entonces practicar valoración después de un año con nuevo PSA y tacto rectal.
- Si el PSA es mayor que el esperado para la edad y el tacto rectal es normal, hacer ecografía y biopsia por sextantes y ecografía a zonas sospechosas, si las hay. Con esta medida se descubren los T1c.
- Si el tacto rectal es sospechoso, independiente del PSA, se debe hacer ecografía y biopsia por sextantes.

Si se confirma el diagnóstico de cáncer de próstata, entonces se hacen estudios de clasificación por estadios y de acuerdo a los estadios del T.N.M. El Instituto Nacional de Cancerología de los EE.UU. propone los siguientes tratamientos estándar (38):

T1-T2 N0 M0: Prostatectomía radical o radioterapia radical previa linfadenectomía pélvica.

T3 N0 M0 : Radioterapia radical Previa linfadenectomía pélvica.

TX N1 y/o M1: Hormonoterapia inicial o diferida a cuando haya síntomas.

Las recomendaciones del INC de los EE.UU. provienen de reuniones de consenso de expertos en las diferentes ramas de la oncología que tienen que ver con esta enfermedad y basados en la evidencia

(Niveles II, IV) (Recomendación Grado B).

En nuestro medio ya contamos con la tecnología y personal entrenado para realizar los exámenes y tratamientos mencionados, en los hospitales de Nivel III. Sin embargo, los recursos no son suficientes para que esta tecnología llegue a todos los hombres en edad de riesgo del país.

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El cáncer de próstata es una enfermedad mortal cuando se disemina y es curable cuando realmente está confinada dentro de la glándula, independientemente de su grado de diferenciación (5-6-29).

Se espera que en un futuro próximo podamos contar con marcadores tan específicos que nos permitan no sólo reconocer a tiempo el paciente con cáncer localizado, sino todo el que tenga realmente significancia clínica. Además, lograr terapias curativas más efectivas y con el mínimo de efectos colaterales, para que el remedio no resulte peor que la enfermedad.

Hasta agosto de 1997 no hay en la literatura evidencia epidemiológica que soporte una recomendación de tamizaje (Recomendación Grado D) para cáncer de próstata; no podemos concretar si el objetivo del tamizaje, como es la disminución de la mortalidad, se pueda alcanzar.

Hay que pensar en estrategias para irnos preparando para un posible cambio, pues quienes defienden el tamizaje, dan razones muy sólidas del por qué están convencidos de con un tamizaje realmente bien hecho y con un sistema de salud adecuado en recursos físicos, humanos y económicos, en un futuro se podrá demostrar disminución de la mortalidad con esta conducta (5-35).

Estamos a la espera de futuros desarrollos de pruebas con una mayor sensibilidad y especificidad, y de un mejor conocimiento de la biología de este tumor.

Para mejorar los resultados de los tratamientos y sobre todo, para poder evaluarlos objetivamente, se deben crear guías terapéuticas que orienten unas pautas de manejo para los pacientes con esta enfermedad y que tomen en cuenta las condiciones socioeconómicas del medio. El personal que labora en las instituciones, debe participar activamente en la elaboración de estas guías, basándose siempre en niveles de evidencia, y comprometiéndose al cumplimiento de las mismas.

TAMIZAJE EN CÁNCER DE TIROIDES

Dra. María Victoria Pérez Fernández

1. INTRODUCCION

El cáncer de tiroides y la mortalidad por su causa no ocupan los primeros lugares de incidencia y mortalidad por cáncer en Colombia, pero al igual que en los demás países del mundo, que tuvieron o todavía conservan extensas áreas endémicas de bocio, en nuestra población persiste una mayor incidencia de enfermedades benignas y malignas de tiroides que justifican mantener una información y orientación adecuadas en los grupos médicos, para que estas patologías sean tratadas en forma oportuna y eficiente. (1, 2)

La relación entre **bocio y cáncer** de tiroides ha sido ampliamente estudiada. El criterio de que el cáncer de la glándula tiroides ocurre con mayor frecuencia en áreas endémicas de bocio, ha sido demostrado clínicamente y experimentalmente en estudios que muestran la relación entre el bocio nodular y carcinoma, particularmente de tipo folicular y anaplásico (3,4).

Con la yodización de la sal como medida preventiva en áreas endémicas se han visto variaciones en la incidencia de los diferentes tipos de tumores malignos de la glándula tiroides. Después de períodos prolongados de suplementación de yodo se ha encontrado que la incidencia de carcinoma folicular y anaplásico en estas áreas ha disminuido y aumentado la incidencia de carcinoma papilar (2,5,6).

Una anomalía preexistente en el tiroides puede conducir a la transformación de una lesión benigna, o de bajo grado de malignidad, en una lesión maligna o de alto grado de malignidad. La anomalía previa puede ser un bocio multinodular, un adenoma o un carcinoma bien diferenciado. En el 80% de los pacientes afectados de carcinoma anaplásico existe evidencia clínica e histológica de bocio nodular o carcinoma bien diferenciado preexistente (7,8).

En Colombia con la yodización de la sal como medida de salud pública, la incidencia de bocio por deficiencia de yodo ha logrado casi erradicarse, pero existen otros factores etiológicos ambientales y socioeconómicos que están presentes en nuestro país donde estas lesiones benignas y malignas de la glándula tiroides tienen mayor prevalencia comparadas con las cifras globales. (9,10)

2. OBJETIVO DE LA GUIA

La efectividad de un tamizaje para cáncer de tiroides no ha sido evaluada, por lo que recomendarlo o no en una persona asintomática y sin ningún cambio en el cuello puede no ser sustentable, pero considerando que la primera manifestación del cáncer de tiroides es la aparición de un nódulo en el cuello en la gran mayoría de los casos y que esta patología es muy frecuente en nuestro medio, se hace necesario definir las pautas de estudio y tratamiento de los nódulos tiroideos para hacer diagnóstico temprano de cáncer, dar un manejo costo-efectivo a lesiones benignas y malignas

de tiroides, para evitar un gran número de cirugías y exámenes innecesarios. La guía pretende dar información relevante y orientar el manejo de éstas patologías.

3. CONSIDERACIONES IMPORTANTES

3.1. Antecedente de irradiación en cuello

Además de la bien establecida relación entre radiación externa y la aparición posterior de adenomas y carcinomas del tiroides, existen otros efectos en la glándula que incluyen inducción de tiroiditis autoinmune, destrucción celular e hipotiroidismo y una variedad de cambios fibróticos e hiperplásicos. En la glándula irradiada, aún las que no presentan carcinoma, se encuentran múltiples nódulos que consisten en una variedad de adenomas foliculares o nódulos coloides, además de fibrosis, hiperplasia y atipia nuclear (11,12).

3.2. Edad y sexo

La prevalencia de los nódulos tiroideos se incrementa con la edad. Excluyendo los estudios hechos en pacientes previamente irradiados la incidencia de nódulos tiroideos en niños es baja, se ha reportado entre 0.05% y 1.8% pero cuando se presentan el riesgo de cáncer de tiroides es mayor que en los adultos. Se ha reportado entre el 10% y el 15% (13).

En la población mayor de 60 años los nódulos tiroideos son mucho más comunes, reportándose incidencias de más del 50%. El riesgo de cáncer en nódulos tiroideos en esa población es también mayor que en adultos jóvenes (2,14,15).

El Registro Poblacional de Cáncer de Cali: Colombia para el período de 1987-1991 muestra una incidencia promedio anual por 100.000 habitantes de 6,0 para las mujeres y 1,5 para los hombres. Comparando estos datos de incidencia con períodos anteriores, hay un aumento de la incidencia en ambos sexos dados por el aumento de casos de carcinoma papilar (2).

3.3. Síntomas

Los síntomas en nódulos tiroideos son muy muy infrecuentes. Nódulos y bocios grandes son generalmente muy bien tolerados por los pacientes. El interrogatorio del paciente con una masa en la glándula tiroides debe ser orientado a descartar hiper o hipofunción tiroidea.

Síntomas por obstrucción, como dificultad respiratoria y disfagia, pueden ser indicadores de malignidad, pero también pueden ser producidos por un bocio multinodular, especialmente si se presenta con un componente retroesternal. Menos del 5% de los pacientes con carcinoma de tiroides presentan síntomas de obstrucción en el momento del diagnóstico (16).

Síntomas como disfonía permanente y progresiva y síndrome de Horner, implican con frecuencia invasión de las estructuras del cuello por carcinoma avanzado. El crecimiento súbito de una lesión acompañado de dolor, puede ser debido a hemorragia dentro de un bocio multinodular o un adenoma (18,19).

3.4. Cambios al examen físico

Al igual que en el interrogatorio sobre antecedentes y síntomas, en el examen físico para el estudio de una masa tiroidea se incluye la evaluación de todos los parámetros que definen la hipo o hiperfunción de la glándula.

Los cambios a la palpación de un nódulo tiroideo pueden ser muy inespecíficos. El hallazgo de un nódulo único de consistencia dura, no fluctuante y fijo a estructuras vecinas o acompañado de crecimiento de ganglios del mismo lado, es muy sugestivo de malignidad. Sin embargo, ésta no es la presentación más usual. El carcinoma de tiroides también puede ser blando a la palpación; por el contrario, un quiste benigno puede dar la sensación de dureza por la tensión de la cápsula debido al contenido líquido de su interior.

La glándula con tiroiditis de Hashimoto es de consistencia muy dura, firme y de superficie nodular, generalmente con crecimiento de ambos lóbulos pero carcinoma papilar con invasión difusa de toda la glándula puede mostrar a la palpación características muy similares. Una consistencia demasiado dura es también característica de tiroiditis de Riedel.

4. DEFINICION DE TERMINOS

La gran mayoría de los carcinomas de tiroides se presentan como un nódulo único en la glándula, pero pueden aparecer en una glándula con enfermedad previa de diferentes tipos. Casi la totalidad de las enfermedades tiroideas (tiroiditis, enfermedad de Graves, bocios multinodulares, nódulos únicos benignos, etc.) pueden asociarse a cáncer de tiroides, por lo que es útil tener claras algunas definiciones.

4.1. Bocio nodular parenquimatoso

Es una lesión focal que tiene numerosas zonas de proliferación de las células foliculares, constituyendo el llamado «nódulo tiroideo».

Cada nódulo tiene un ciclo de vida que empieza por una proliferación celular, que a partir de un núcleo central crece rechazando y comprimiendo el tejido sano vecino; luego se forma una cápsula conectiva que lo rodea, adquiriendo un tamaño no es mayor a cinco cm de diámetro. A medida que va creciendo, los elementos epiteliales del centro del nódulo van siendo reemplazados por tejido fibroso, que se hialiniza progresivamente. De esta forma el nódulo sufre degeneración, y puede sufrir hemorragia en su interior y acabar reemplazado por tejido fibroso hialinizado. Dentro de una glándula pueden encontrarse varios nódulos en diferentes periodos de degeneración (20,21). En ocasiones puede encontrarse un solo nódulo en la glándula, que no se diferencia de los «adenomas», como han sido llamados por algunos autores.

4.2. Bocio nodular coloide

Es un cambio difuso que compromete todo el tejido tiroideo. Se produce acumulación exagerada de coloide, distensión de los folículos, atrofia de las células epiteliales y formación de **seudonódulos**, que están constituidos

por quistes de contenido coloide. Histológicamente no se encuentran verdaderos nódulos, y los folículos distendidos no tienen límites definidos ni presentan cápsulas fibrosas (20,21).

4.3. Nódulo coloide

El término nódulo coloide se aplica a las lesiones que forman un bocio coloide. Cuando es único y rodeado de tejido sano puede constituirse en motivo de preocupación porque a la palpación no se diferencia de un adenoma o un carcinoma. Histológicamente tiene las mismas características del bocio: folículos distendidos con contenido coloide, sin cápsula o rodeados algunas veces por cápsulas fibrosas incompletas. Es importante el diagnóstico diferencial con los adenomas porque el nódulo coloide no tiene potencial de degeneración maligna (22).

4.4. Adenomas

Son lesiones benignas originadas del tejido folicular. Ocasionalmente algunos de estos adenomas desarrollan hiperplasia y pueden llegar a ser autónomos e hiperfuncionantes.

Los adenomas pueden ser de tipo papilar o folicular. Los adenomas papilares son muy raros, la gran mayoría de las lesiones papilares son carcinomas. Las características histológicas del carcinoma papilar son muy claras, por lo que no constituye un problema de diagnóstico diferencial (23). Los adenomas foliculares se han clasificado de acuerdo a su arquitectura, celularidad y contenido de coloide en: microfolicular o fetal, macrofolicular simple o coloide, trabecular atípico o embrional y oxifílico o de Hürthle. Pueden sufrir necrosis, hemorragia en su interior, calcificación o degeneración quística (22,24).

El adenoma coloide simple tiene folículos de apariencia normal y no tiene potencial de microinvasión. Los adenomas de mayor celularidad tienen potencial de microinvasión. El 5% de los microfoliculares y de células de Hürthle y el 25% de los embrionarios desarrollan invasión capsular y vascular. La actividad mitótica de las neoplasias foliculares es similar en lesiones benignas y malignas, por lo que ofrece poca ayuda en el diagnóstico diferencial entre adenomas y carcinomas foliculares. Únicamente el estudio cuidadoso de múltiples secciones de tejido para buscar invasión capsular o vascular, permite diferenciar los adenomas del carcinoma (24,25).

4.5. Quistes

El ultrasonido ha mostrado que entre 20 y 40% de todas las lesiones de tiroides tienen un componente quístico (26,27). Con su utilización y la citología aspirativa preoperatoria, el diagnóstico de lesiones quísticas del tiroides aumentó considerablemente y se interpretó erróneamente, por mucho tiempo, el hallazgo de componente líquido como característica de benignidad.

Una lesión quística del tiroides puede ser el resultado de diferentes condiciones patológicas, incluyendo lesiones congénitas y cambios **degenerativos de tumores benignos y cáncer** de la glándula (28).

Se ha pensado que los quistes pueden resultar de un episodio isquémico seguido de un proceso de licuefacción en un nódulo tiroideo. El carcinoma papilar con frecuencia sufre éste tipo de proceso (24,28).

Los quistes tiroideos simples, sin ningún componente sólido en sus paredes, son muy raros y su potencial de malignidad es prácticamente inexistente. Los quistes mixtos, con un componente sólido además del líquido, son más frecuentes. La frecuencia de neoplasia y malignidad en lesiones quísticas que inicialmente fue descrita como baja, en estudios posteriores se encontró bastante cercana a la de las lesiones sólidas (29,30).

Los quistes con cápsulas bien definidas probablemente representan la degeneración de una neoplasia folicular; la presencia de un remanente de epitelio adenomatoso encontrado al resecar la lesión, usualmente confirma dicha suposición. En éstas lesiones la dificultad para diferenciar las lesiones benignas del carcinoma folicular son iguales que en las neoplasias foliculares completamente sólidos (29).

4.6. Nódulo autónomo

Los nódulos tiroideos autónomos son lesiones nodulares generalmente únicas, caracterizados por su crecimiento, función y capacidad de captar yodo independiente del control de TSH (31). En adultos estas lesiones son de crecimiento lento, durante años, y producen con poca frecuencia un cuadro clínico de hipertiroidismo. La toxicidad está relacionada con el tamaño del nódulo y ocurre rara vez. Es más frecuente en ancianos y en nódulos de tres cm o más tamaño (32,33).

El riesgo de carcinoma en nódulos funcionantes en adultos es menos del 1%. (34) En niños y adolescentes es muy rara la presencia de nódulos autónomos del tiroides, pero cuando ocurren su comportamiento biológico es diferente al observado en adultos. En estos grupos de edad más jóvenes hay una rápida progresión hacia la toxicidad y una mayor incidencia de carcinoma de tiroides (35).

Histológicamente algunos nódulos autónomos son adenomas simples que han desarrollado hiperplasia y la mayoría representan un estado patológico, no bien definido, pero con características de benignidad (36).

5. ESTUDIO DE LA LESION TIROIDEA

5.1. Evaluación de los métodos diagnósticos más utilizados

5.1.1.Laboratorio

Las pruebas de laboratorio sirven para definir en qué condiciones de función de la glándula ocurre el nódulo tiroideo benigno o maligno. Las publicaciones que han implicado al cáncer de tiroides como causa de hipertiroidismo (37) e hipotiroidismo (38), son extremadamente raras.

Las pruebas que evalúan la disfunción de la glándula tiroidea en presencia de un nódulo deben ser utilizadas en el contexto de cada caso. Cuando las pruebas son anormales no excluyen cáncer de tiroides, pero sí lo hacen menos probable (39).

Ante la sospecha clínica de alteración de la función tiroidea asociada a un nódulo tiroideo, probablemente el paso inicial debe ser la medición de TSH. El TSH medido usando un método altamente sensible puede ser el único y mejor método para estudiar un paciente con hipotiroidismo o hipertiroidismo. Es más efectivo que la medición de T3 y T4 libres porque detecta enfermedad subclínica, en la que la medición de niveles de hormonas tiroideas puede ser normal (40,41).

Si el resultado de TSH no es normal, la medición de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) completa el estudio de los casos de hipertiroidismo o hipotiroidismo.

Niveles elevados de T3 y/o T4 y TSH suprimida asociados a un nódulo único, usualmente indican la presencia de un adenoma hiperfuncionante. En estos casos la probabilidad de malignidad es remota. En contraste, en un paciente con niveles hormonales elevados y crecimiento difuso de la glándula por enfermedad de Graves, la presencia de un nódulo frío tiene una alta probabilidad de ser maligno (42,43).

La medición de T3 tiene especial importancia en pacientes con nódulos únicos hiperfuncionantes, pues en casi la mitad de los casos, la probabilidad de que la toxicidad sea producida únicamente por T3.

Además de los casos en que se sospecha clínicamente hipo hipertiroidismo, las pruebas tiroideas son indispensables en la evaluación de posibles casos de tiroiditis de Hashimoto, en la que el hipotiroidismo puede ser subclínico, y en el estudio de pacientes ancianos, en los que las alteraciones de la función tiroidea pueden presentarse sin los cuadros clínicos característicos (44).

Los niveles de calcitonina en sangre tampoco forman parte de las pruebas rutinarias para estudio en los casos de nódulo tiroideo sospechosos malignidad, pero son indispensables si se sospecha historia familiar de carcinoma medular o hay confirmación de ella. Son especialmente útiles bajo estimulación con calcio y/o pentagastrina cuando se desea descartar carcinoma medular de tiroides o hiperplasia de células C, como también en el caso de pacientes con historia familiar de síndrome endocrino múltiple tipo II, o pacientes con otros componentes de endocrinopatía múltiple (40,45,46) **(Recomendación Grado C)**.

La medición de anticuerpos circulantes tiene importancia en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes de la glándula tiroides, pero no sirve para diferenciar las lesiones benignas de las malignas (47,48,49) **(Recomendación Grado D)**.

En resumen, un paciente sin sospecha clínica de hipo o hipertiroidismo no requiere estudio con pruebas tiroideas. Si existe esa sospecha se iniciaría el estudio con TSH de alta sensibilidad. Anormalidades de la función tiroidea, no excluyen cáncer de tiroides, pero sí lo hacen menos probable (40) **(Recomendación Grado C)**.

5.1.2. Citología aspirativa

La citología aspirativa de tiroides (**Biopsia por Aspiración con Aguja Fina**) es el método más sensible y específico en el diagnóstico de las lesiones del tiroides y se ha constituido en el primer paso en el manejo de estos pacientes. Por ser un método seguro, barato y muy bien tolerado por los pacientes, ha sido ampliamente aceptado y la literatura reporta una efectividad del método que va desde 50 hasta 98% (71-75).

La precisión de la biopsia por aspiración con aguja fina depende de la experiencia de los patólogos y de la calidad de las muestras. El porcentaje de muestras inadecuadas varía entre 8 y 25% y es menor cuando son tomadas por personas experimentadas y si el número de aspiraciones de cada nódulo es mayor (76). En general, la biopsia por aspiración con aguja fina tiene falsos negativos que van desde 0 a 12% y falsos positivos de 0 a 12% según las diferentes series publicada y su efectividad varía de acuerdo al tipo histológico de las lesiones (71-73,77).

En carcinoma papilar, nódulos coloides, tiroiditis de Hashimoto, linfoma y carcinoma medular, la efectividad del método es indiscutible y en manos experimentadas se acerca al 100%. La principal limitación de la biopsia por aspiración con aguja fina está en su incapacidad para hacer el diagnóstico diferencial de las lesiones foliculares, incluyendo las neoplasias de células de Hurthle. En este tipo de lesiones la efectividad de la BAAF es menor de 50% (80), aunque se han reportado mejores resultados (78-80).

En un intento por aclarar el diagnóstico en lesiones reportadas por BAAF como lesiones foliculares sin definición de benignidad o malignidad, o en el caso de lesiones dudosas por citología con aguja fina, se ha utilizado la biopsia con aguja gruesa (tru-cut) o cortante, sin que los resultados hayan superado los obtenidos con aguja fina (45).

Hay reportes de casos ocasionales en los que la biopsia con aguja gruesa ha aclarado el diagnóstico, (81) pero los riesgos del procedimiento son mayores e incluyen hematoma y hemorragia a la tráquea por punción de esta y lesión del nervio laríngeo recurrente (53,77).

La biopsia con aguja gruesa estaría indicada en tumores grandes, mayores de 4 cm, y en los que la BAAF no haya sido concluyente.

La otra limitante que tiene la BAAF son las lesiones quísticas, en las que la muestra celular usualmente es insuficiente para garantizar un diagnóstico confiable. Los carcinomas papilares quísticos pueden no ser diagnosticados en la primera citología hasta en 50% de los casos, lo que justifica que las lesiones quísticas sean resecaadas quirúrgicamente si recidivan después de una primera punción (82) (**Recomendación Grado C**).

En la mayoría de los casos la muestra que se obtiene al puncionar un quiste es claramente acelular a la simple inspección, por lo que no se justifica enviarla a patología, ya que aumentaría innecesariamente los costos del estudio.

Las complicaciones de la BAAF, como la hemorragia intranodular, son muy raras. Siembras tumorales por la punción no han sido reportadas en la literatura, y complicaciones más graves, como lesión del nervio laríngeo

recurrente y de otras estructuras vecinas, es más probable que ocurran en biopsias con aguja gruesa o cortante.

A pesar de las limitaciones que describimos, la BAAF es el método diagnóstico de lesiones tiroideas más costo efectivo, (83) su utilización ha logrado disminuir considerablemente el número de cirugías innecesarias en nódulos tiroideos (82,83) y ha duplicado la incidencia de malignidad en los casos llevados a cirugía. La importancia que ha tenido la citología aspirativa en la reducción en los costos del estudio de pacientes con enfermedad tiroidea ha sido ampliamente documentada. (82,83) **(Recomendacion Grado C).**

5.1.3. Estudios radiológicos

Las radiografías del cuello tienen utilidad en la evaluación de nódulos grandes, especialmente con un componente intratorácico sospechado por sintomatología de compresión mecánica en el cuello o por palpación de la masa en la horquilla esternal. En pacientes con cáncer avanzado permiten establecer si hay compresión, invasión y desplazamiento de la tráquea, información que es importante para el manejo intraoperatorio (intubación para anestesia) y postoperatorio del paciente. En estos casos exclusivamente probablemente la escanografía de cuello sea de mayor utilidad.

En pacientes con nódulos pequeños benignos o malignos los estudios radiográficos no aportan mayor información **(Recomendación Grado D).**

5.1.4. Gamagrafía

La gamagrafía clasifica los nódulos en fríos (no funcionantes), tibios (normalmente funcionantes) y calientes (hiperfuncionantes).

En el caso de los nódulos calientes orienta el diagnóstico diferencial entre tumores benignos y malignos. Más del 99% de los nódulos calientes son benignos; para algunos autores, los casos de malignidad en nódulos calientes que han sido reportados (50,51), probablemente corresponden a focos de cáncer que estaban adyacentes al nódulo caliente.

La gran mayoría de los nódulos de tiroideos (más del 80%) son gamagráficamente fríos y sólo un pequeño porcentaje de ellos son carcinomas (menos del 20%). Los nódulos calientes que son en su mayoría benignos, sólo constituyen un 5% de los hallazgos gamagráficos (38).

Un estudio costo-efectivo de las másas tiroideas no incluye la gamagrafía con radioisótopos y su utilidad se restringe al estudio de los nódulos que clínicamente son sospechosos de hiperfunción **(Recomendación Grado D).**

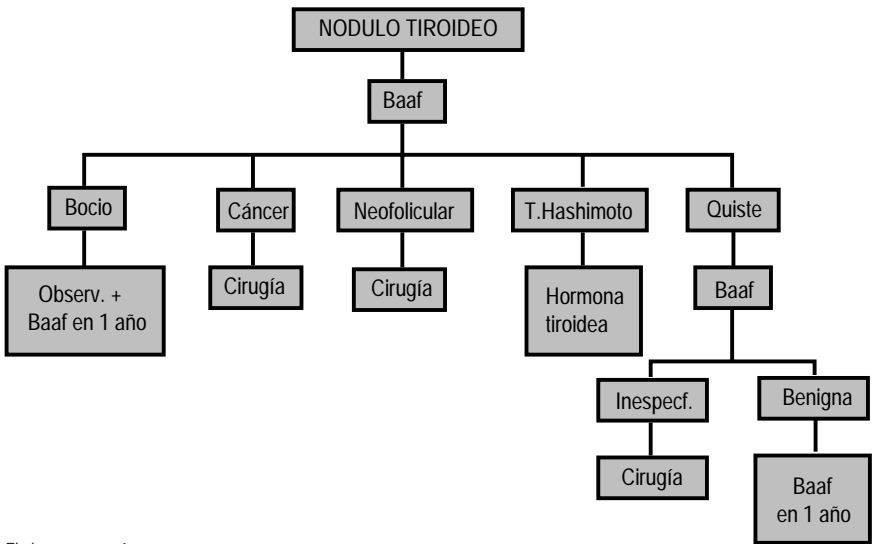
Hay otras razones diferentes a las descritas que reafirman el escaso beneficio de la gamagrafía en el estudio de bocio y nódulos tiroideos. Para realizarla se utilizan dos radioisótopos: radioyodo y tecnecio 99 (99mTc). Ambos isótopos son atrapados por el tejido tiroideo pero solo el yodo 131 es incorporado por las células tiroideas. Esta es probablemente la razón por la cual una lesión puede aparecer hipofuncionante con un isótopo e hiperfuncionante con el otro. Independientemente del isótopo que se use, las lesiones grandes tienden a ser frías y las pequeñas tienden a ser tibias (52,53). Las lesiones en el área del istmo y en la periferia de los lóbulos no pueden ser bien delimitadas y son difíciles de evaluar (53).

Algunas condiciones especiales como la asimetría de una glándula normal, una arteria carótida tortuosa (54) o la agenesia de un lóbulo, (55) pueden mostrar falsas áreas frías.

En resumen, la utilidad de la gammagrafía con radioisótopos se limita al estudio de nódulos en los que se sospecha hiperfunción y en el seguimiento postquirúrgico de los pacientes con cáncer, también en los casos reportados como «neoplasia de células foliculares» por la citología aspirativa, podría hacerse como un paso previo a la cirugía para diagnosticar los nódulos autónomos en los que por ser tan poco probable la presencia de carcinoma se pueden observar y hacerles seguimiento con citología (Recomendación Grado C).

5.1.5. Ultrasonografía

ESTUDIO DE NODULO CRECOMENDACION GRADO C



Flujograma 1.

Con la aparición de los métodos de ultrasonografía, el estudio de lesiones tiroideas por este método ha tenido amplia difusión, a tal punto, que ha llegado a rutinizarse su utilización. Ha sido ampliamente utilizada en la evaluación de máas únicas del tiroides para buscar la presencia de otros nódulos, determinar su tamaño y sus componentes quísticos o sólidos y para confirmar el origen tiroideo de una mása en el cuello (63-68). También para detectar nódulos clínicamente no palpables (69-71) y guiar la citología

aspirativa, especialmente en casos de nódulos muy pequeños y profundos sometidos a tratamiento hormonal o a simple observación (65).

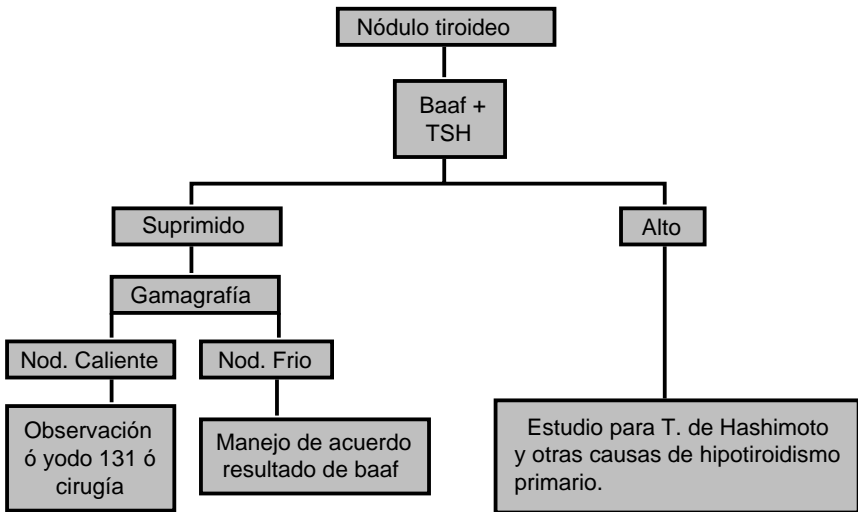
El estudio ecográfico de los nódulos únicos muestra que un gran número de éstos forma parte de una glándula multinodular (66,67). Para algunos médicos tal hallazgo es útil porque permite tranquilizar un poco al paciente con el argumento de que la presencia de múltiples nódulos hace menos probable el diagnóstico de malignidad. Si consideramos que la presencia de multiplicidad de los nódulos no descarta malignidad, sería discutible el beneficio del examen, ya que de todas maneras representa una inversión en tiempo y dinero.

El uso de la ultrasonografía para diagnosticar si la lesión es quística parece innecesario, si se considera que la citología aspirativa puede hacer también el diagnóstico. Las lesiones quísticas puras, sin ningún componente sólido en sus paredes, tienen una remota probabilidad de ser un carcinoma; sin embargo, estas lesiones ultrasonográficamente son muy raras (67). Recuérdese que casi la totalidad de las lesiones quísticas tienen un componente sólido, que sí puede ser maligno (68).

La ultrasonografía no tiene criterios específicos que le permitan diferenciar entre malignidad o benignidad.

En resumen, la ecografía convencional no tiene utilidad en el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas del tiroides, y su utilización en el estudio de másas tiroideas es muy discutible (Recomendación Grado D). (Ver flujogramas 1 y 2)

PACIENTES CON SOSPECHA CLINICA DE HIPOTIROIDISMO O HIPERTIROIDISMO



Flujograma 2.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. El estudio inicial de los nódulos tiroideos empieza con una citología aspirativa de tiroides.
2. Las pruebas de función de la glándula se justifican cuando hay sospecha clínica de hipo o hipertiroidismo, o en pacientes ancianos. La medición de TSH es suficiente para iniciar el estudio de función. Si éste se encuentra alterado se debe continuar con el resto de pruebas de función.
3. La citología que es reportada como benigna o bocio debe repetirse como mínimo una vez al año, o antes, si la lesión presenta crecimiento rápido.
4. Los pacientes cuya citología sea reportada como «**neoplasia folicular**» deben ser operados por la posibilidad de que se trate de un carcinoma, en tanto no se tenga una herramienta diagnóstica que permita establecer el diagnóstico diferencial entre las lesiones benignas y malignas.
5. Aquellas lesiones quísticas que al puncionarlas desaparecen completamente, deben ser observadas y si se presenta recurrencia, debe repetirse la citología.
6. Los pacientes con lesiones quísticas que mantienen un componente sólido luego de ser puncionadas y cuya citología es reportada como material insuficiente, deben ser operados ante la posibilidad de un carcinoma.
7. Los pacientes con lesiones diagnosticadas como tiroiditis de Hashimoto deben recibir manejo con hormona tiroidea y permanecer en observación. Si aparece un nuevo nódulo y/o hay crecimiento del nódulo inicialmente detectado debe repetirse la citología.
8. Los pacientes con citologías reportadas como «carcinoma» deben ser llevados a cirugía luego de completar el estudio previo, que depende del tipo de tumor diagnosticado.
9. Las citologías aspirativas deben ser tomadas por personas expertas e interpretadas por patólogos expertos, por lo que es recomendable concentrar estos procedimientos en un grupo seleccionado de personas para lograr que adquieran la experiencia necesaria .
10. La gamagrafía y la ecografía tienen muy poca o ninguna indicaciones en el estudio de los nódulos tiroideos.

7. RECOMENDACIONES PARA LA NUEVA GUIA

Los cambios que se han producido en los últimos años en el estudio y el manejo de los nódulos tiroideos, no han sido muchos. La experiencia en métodos como la citología aspirativa, ha logrado mejorar y hacer más oportuna la atención de los pacientes, pero en las área donde la citología no es efectiva (neoplasias foliculares, lesiones quísticas), no se ha logrado mayor avance en el diagnóstico diferencial entre lesiones malignas y benignas. Sería recomendable una revisión de la guía en cinco años.

1. INTRODUCCION Y DEFINICION DE TERMINOS

En la práctica médica es de común ocurrencia las lesiones de piel que son sospechosas de cáncer, lo cual hace importante el *conocimiento básico de este tipo de lesiones* para tomar la conducta adecuada. Es importante *pensar en cáncer de piel*, con el fin de estar alerta para un diagnóstico y un tratamiento oportunos, bien sea que se trate de una entidad premaligna o maligna. La piel tiene la ventaja de presentar ante nuestros ojos las lesiones en forma directa, lo que nos obliga a tener un conocimiento de las mismas para realizar una buena interpretación. El cáncer de piel es el más común en los humanos y su incidencia está en aumento (1,2). Sin embargo existen conceptos claros sobre el seguimiento o tamizaje a que deben ser sometidos los pacientes cuando se trata de cáncer de piel. Con el presente trabajo se pretende crear una verdadera conciencia sobre la necesidad de realizar unas pautas que le permitan al medio, poder realizar un verdadero screening o tamizaje de lesiones de piel premalignas, malignas o sospechosas desde el momento de la primera consulta y el posterior seguimiento y tomar las conductas en cada caso.

Para el mejor conocimiento, el cáncer de piel se ha dividido en dos grandes grupos:

- a) Melanoma
- b) Cáncer de piel no Melanoma (3).

2. EPIDEMIOLOGIA

A nivel de la ciudad de Cali se tienen datos estadísticos de cáncer de piel no-melanoma especialmente basocelular y espinocelular hasta 1986, según la oficina de Registro de Cáncer de piel. Esto obedece a la gran cantidad de casos registrados y a la poca morbi-mortalidad de estas patologías; sin embargo, considerando los datos suministrados en dicha entidad, se tiene, que entre 1962 y 1986, se presentaron 6.481 casos de los cuales 2.799 eran hombres y 3.682 mujeres.

En 1962 la incidencia fue de 17.4 por 100.000 habitantes para los hombres y 18.4 para las mujeres; para 1982 fue 30.5 x 100.000 para hombres y 38.7 en mujeres. En cuanto al melanoma, se considera que representa el 3% de todas las neoplasias excluyendo los otros cánceres de piel (4). La mortalidad por cáncer de piel representa del 1-2% de las muertes por cáncer (5).

En Cali los datos estadísticos entre 1962 a 1991 registran un total de 235 casos de melanoma en hombres y 286 en mujeres para un total, en estos periodos epidemiológicos, de 521. La incidencia aumenta desde 1.6 x 100.000 habitantes, en el periodo 1962-1966 a 1.9 en 1987-1991 para hombres y de 1.0 en el primer periodo a 2.5x100.000 en el último periodo para mujeres.

La lesión que se diagnostica con mayor frecuencia de todos los cánceres de piel en Colombia, es el basocelular y el de menor frecuencia es el linfoma cutáneo. Se considera que para 1995 hubo 21.000 casos de carcinoma basocelular y 1.200 de melanoma. En cuanto a la fotoprotección, el 67% de personas consultadas usan protectores solares. Lo anterior, según un estudio presentado en el XXI Congreso Colombiano de Dermatología por el doctor Jaime Soto y publicado en la revista «El sol y la piel.»

Es aceptado a nivel mundial el aumento de la incidencia de cáncer de piel, debido a la suma de varios factores que se analizan más adelante.

3. TIPOS DE CANCER

3.1. Melanoma

Este tumor es el resultado de la transformación maligna de los melanocitos, usualmente localizado en la epidermis, dermis o mucosa. Se han identificado varias lesiones pre-melanomas y/o factores desencadenantes. La sobrevida del melanoma depende del grado de invasión, lo que va ligado a un diagnóstico temprano(6). Se han identificado varios factores de riesgo que es importante que el médico tenga en cuenta:

1. Latitud y exposición solar, aspectos sobre los cuales existen múltiples evidencias tanto clínicas como experimentales(7).
2. Reacción de la piel al sol, dependiente del tipo de piel, especialmente en personas de ojos azules, pelo rojo, piel blanca que se quema fácil y nunca broncea (8).
3. Status social y ocupación(9) .
4. Melanoma en la familia (10,11,12,13,14).
5. Nevus melanocítico que puede ser de tipo adquirido o congénito y se refiere a las lesiones maculares, pigmentadas, generalmente planas y que corresponden a lo que comúnmente llamamos lunares (15,16,17,-18,19,20,21,22,23,24). La evidencia de esta relación está claramente demostrada y tiene *Nivel de confiabilidad con Recomendación Grado A*, que corresponde a investigar los anteriores factores cuando se realiza consulta en un paciente.

Para la clínica del melanoma, además de considerar la anteriores apreciaciones, se deben tener en cuenta los siguientes cambios morfológicos y sobre los cuales existe suficiente evidencia clínica de alta credibilidad (25):

- Tamaño.
- Coloración de diferente tonalidad.
- Bordes característicos.
- Localización.
- Cambios previos en lesión ya existente.
- Asimetría.

Clínicamente se aceptan cinco tipos de melanoma, con características claras, que deben tenerse en cuenta para su identificación:

1. Nodular: Pápula o nódulo pigmentado o no, de aparición reciente, sobre lesión previa o no y localizada en cualquier parte de la superficie corporal

2. Lentigo maligno: Mácula pigmentada en zonas de exposición al sol, especialmente en cara y cuello.
3. Extensivo superficial: Placa palpable de bordes irregulares, con pigmentación de varias tonalidades, en cualquier parte del cuerpo, especialmente en el tronco en hombres y piernas en mujeres.
4. Lentiginoso acral: Máculas pigmentadas en palmas, de manos, planta de pies y lechos ungueales(26),

Dado que el manejo de esta entidad es muy complejo, el paciente debe ser remitido al especialista. La intervención recomendada es realizar un diagnóstico precoz con base en un buen examen clínico y/o biopsia (27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39) . Esta evidencia corresponde a *Nivel de confiabilidad I con recomendación Grado A.*

3.2. Cáncer de piel no melanoma y lesiones premalignas

El cáncer de piel no melanoma es el cáncer más común en la población blanca, siendo el carcinoma basocelular es el más diagnosticado,seguido por el espinocelular o epidermoide o escamocelular en estudios realizados en EE.UU. En la producción de este tipo de patología intervienen varios factores, entre los que se pueden mencionar: exposición a la luz ultravioleta y tipo de piel , químicos , radiación ionizante, irritación crónica o inflamación, virus, factores inmunológicos y factores genéticos.

El médico debe conocer la existencia de lesiones consideradas premalignas ya que diagnosticadas a tiempo conducen a un tratamiento precoz y/o preventivo(54). Existen múltiples tratamientos para este tipo de neoplasias, pero la detección temprana es la mejor arma para iniciar la terapia adecuada (78,79,81, 83,85,86). Los pacientes que desarrollan cáncer de piel deben ser examinados en forma periódica ante la posibilidad de desarrollar nuevas lesiones (80).

- . Quistes: **Son muy comunes; siempre deben ser extirpadas quirúrgicamente, debido a la posibilidad de transformación maligna (55) .**
- . Queratosis actínicas: **lesiones localizadas en zonas de exposición al sol de y aspecto descamativo. Es reconocida como una entidad premaligna y como tal debe ser tratada con el fin de erradicarla del paciente . Es importante resaltar el papel profiláctico del uso de bloqueadores solares (56,57,58).**
- . Queratosis químicas: **toda lesión queratótica de origen químico, debe ser extirpada (59).**
- . Queratosis seborreicas: **lesiones benignas bastante comunes y que rara vez se han asociado con carcinomas (82).**
- . Cuerno cutáneo: **lesión levantada, verrugosa, cuya histopatología, puede mostrar el desarrollo de lesiones benignas, premalignas o francamente malignas; deben ser sometidos a extirpación quirúrgica y biopsia (60).**
- . Dermatitis por radiación: **el manejo de esta entidad va dirigido a que toda lesión sospechosa en zona irradiada debe ser sometida a biopsia (61).**

- . Enfermedad de Bowen: es un carcinoma espinocelular in situ; clínicamente es una placa eritematodescamativa, asintomática; la extirpación quirúrgica es la terapia de elección (26,62).
- . Eritroplasia de Queyrat: es una variante clinicopatológica de la enfermedad de Bowen, que debe sospecharse en placas eritematosas del pene (63).
- . Leucoplaquia: las placas blanquecinas de mucosas sospechosas deben ser biopsiadas (64).
- . Carcinoma basocelular: es el cáncer más común del ser humano, pero también el menos agresivo. Localizado especialmente en cara, presenta un aspecto que puede ser papular o esclerodermiforme, pigmentado o color piel, brillo aperlado, con telangiectasias y sangrado fácil. Debe sospecharse en toda lesión facial de aparición reciente y con las anteriores características (65).
- . Carcinoma escamocelular o escamoso o epidermoide: lesión de aspecto verrugoso, crecimiento rápido, sangrado fácil y localizado sobre lesión previa o no, especialmente en zonas expuestas a la luz. Tiene alto poder metastásico por lo que los ganglios regionales deben examinarse si se sospecha esta patología (66).
- . Otras patologías asociadas: existen otras entidades que se asocian al riesgo de cáncer de piel como el xeroderma pigmentoso (86), el nevus sebáceo de Jadassohn, el albinismo, etc., que deben ser seguidos en forma continua ante el alto peligro de desarrollar algún tipo de patología cutánea.

Existen otras entidades que presentan manifestaciones cutáneas severas como la micosis fungoide, los linfomas cutáneos de células T o B y las lesiones carcinomatosas metastásicas de piel.

Existe suficiente evidencia clínica y científica sobre la necesidad de biopsiar cuando se sospechan estas entidades y su remisión consecuente al especialista (67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77). Todo lo anterior sobre cáncer de piel no melanoma corresponde a Nivel de Evidencia I con Recomendación Grado A, que implicaría la revisión del paciente en forma adecuada, biopsia y remisión al especialista.

4. RECOMENDACIONES GENERALES Y CONCLUSIONES

1. Toda lesión sospechosa de cáncer de piel debe ser sometida a biopsia, o remitida al especialista en dermatología para su manejo adecuado; deben ser seguidos por años ante posibilidad de recidivas (61).
2. Es importante que el médico examine la piel del paciente, en busca de lesiones sospechosas de ser malignas o pre-malignas.
3. Deben realizarse campañas de educación a la comunidad en general sobre el peligro de la exposición a la luz solar y/o cámaras artificiales con fines no terapéuticos.

4. La consulta general brinda un buen escenario para que el médico recomiende el uso de tópicos protectores solares con el fin de disminuir riesgo de cáncer de piel.
5. Deben considerarse los diferentes cáncer de piel como capaces de producir morbi-mortalidad y el diagnóstico precoz es un arma fundamental en la lucha contra estas neoplasias.
6. Las personas de piel clara, con actividades al aire libre, con antecedentes de cáncer personal o familiar con lesiones consideradas como premalignas congénitas o no, deben ser educadas por los diferentes organismos de salud para que este realice un verdadero tamizaje que debe ser iniciado en la primera consulta y continuar en las posteriores de manera rutinaria.

TAMIZAJE EN CANCER DE PULMON

1. Wingo PA, Tong T, Bolde S. Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin*; 45: 8-30, 1995
2. Peto R. Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *Br Med J*; 309: 937-939, 1994
3. Department of Health and Human Services. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the Surgeon General. Rockville, MD: DHHS, 1989. (Publication no. DHHS (PHS) 89-8411.)
4. American Cancer Society: Cancer facts and figures-1988. Atlanta, American Cancer Society, 1988
5. Huuskonen MS: Screening for occupational cancer. *Scand J Work Environ Health* 18(suppl 1): 110-114, 1992
6. Sellers TA, Potter JD, Bailey-Wilson JE, et al: Lung cancer detection and prevention: Evidence for an interaction between smoking and genetic predisposition. *Cancer Res* 52(suppl): 2694s-2697s, 1992
7. Herman PG, Gerson DE, Hessel SJ, et al: Disagreements in chest roentgenogram interpretation. *Chest*; 68: 278-282, 1975
8. Kuritzky L, Haddy RI, Curry RW Sr. Interpretation of chest roentgenograms by primary care physicians. *South Med J*; 80: 1347-1351, 1987
9. Brett GZ: Earlier diagnosis and survival in lung cancer. *BMJ*; 4: 260-262, 1969
10. Marfin AA, Schenker M: Screening for lung cancer: Effective tests awaiting effective treatment. *Occup Med State of the Art Reviews*; 6: 111-131, 1991
11. Soda H, Tomita H, Kohno S, et al: Limitation of annual screening chest radiography for the diagnosis of lung cancer. *Cancer*; 72: 2341-2346, 1993
12. Lilienfeld A, Archer PG, Burnett CH, et al: An evaluation of radiologic and cytologic screening for early detection of lung cancer: A cooperative pilot study of the American Cancer Study and the Veterans Administration. *Cancer Res*; 26: 2083-2121, 1966
13. Bailar JC III: Screening for lung cancer-where are we now ? *Am Rev Respir Dis*; 130: 541-542, 1984
14. Mulshine JL, Tockman MS, Smart CR. Considerations in the development of lung cancer screening tools. *J Natl Cancer Inst*; 81: 900-906, 1989
15. The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program. Summary and conclusions. *Am Rev Respir Dis*; 130: 565-567, 1984
16. Berlin NI, Buncher CR, Fontana RS et al. The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program: results of the initial screen (prevalence): introduction. *Am Rev Respir Dis*; 130: 545-549, 1984
17. Melamed MR, Flehinger BJ, Zamen MB, et al. Screening for early lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest*; 86: 44-53, 1984
18. Brett GZ. The value of lung cancer detection by six-months chest radiographs. *Thorax*; 23: 414-420, 1968

19. Weiss W. Survivorship among men with bronchogenic carcinoma: three studies in populations screened every six months. *Arch Environ Health*; 22: 168-173, 1971
20. Ebeling K, Nischan P. Screening for lung cancer: results from a case-control study. *Int J Cancer*; 40: 141-144, 1987
21. Sanderson DR. Lung Cancer Screening: the Mayo study. *Chest*; 89(suppl): 324S, 1986
22. Sobue T, Suzuki T, Naruke T, and the Japanese Lung-Cancer-Screening Research Group. A case-control study for evaluating lung-cancer screening in Japan. *Int J Cancer*; 50: 230-237, 1992
23. Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and citologic screening in the Memorial Sloan-Kettering study. *Am Rev Respir Dis*; 130: 555-560, 1984
24. Frost JK, Ball WC Jr, Levin ML, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and citologic screening in the John Hopkins study. *Am Rev Respir Dis*; 130: 549-554, 1984
25. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and citologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis*; 130: 561-565, 1984
26. Kramer BS, Gohagan J, Prorok PC, Smart C. A National Cancer Institute sponsored screening trial for prostatic, lung, colorectal, and ovarian cancers. *Cancer*; 71: 589-593, 1993
27. American Cancer Society. Guidelines for the cancer-related checkup: an update. Atlanta: American Cancer Society, 1993
28. American Academy of Family Physicians. Age charts for periodic health examination. Kansas City, MO: American Academy of Family Physicians, (Reprint no. 510), 1994
29. Tockman MS, Becklake MR, Clausen JL, et al. American Thoracic Society. Screening for adult respiratory disease. *Am Rev Respir Dis*; 128: 768-774, 1983
30. Eddy DM, de. Screening for lung cancer. In: Common screening tests. Philadelphia: American College of Physicians; 312-325, 1991
31. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Canadian Communication Group; 780-787, 1994
32. United States Department of Health and Human Services. Smoking and Health in the Americas: A 1992 Report of the Surgeon General, in collaboration with the Pan American Health Organization. DHHS Publication No. (CDC)92-8419, 1992

TAMIZAJE EN CANCER DE PROSTATA

1. Michael K. Brawer: Screening for Prostate Cancer. Capitulo 40B del Libro Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Williams y Wilkins 1996: 684-697.
2. Canadian Task Force on the periodic Health Examination: The Periodic Health Examination, Update *Canadian Medical Assoc J* 1991; 145(5): 413-428.
3. U. S Preventive Services Task Force: Screening for Prostate Cancer: a commentary on the Canadian Task Force on the periodic Health Examination 1994 Update on the secondary Prevention of prostate cancer. *AM J Prev Med* 1994; 10(4): 187-193.

4. Jhon W. Feightner: Screening for prostate Cancer. Profesor of Family Medicine, Mc. Master University, Hamilton, Ontario. Capitulo 67: 811-823.
5. Peter Scardino, Peter Carroll, Brian Milles. Jean B de Kernion: Prostate Cancer Treatment: Stage By Stage. 92nd Annual Meeting A. U. A. Abril 14 de 1997.
6. Cheryl T. Lee, MD. Joseph E. Osterling. del Michigan Prostate Institute University of Michigan, Ann Arbor, Michigan. Diagnostic Markers of Prostate Cancer: Utility of Prostate-Specific Antigen in Diagnosis and Staging. Seminars in Surgical Oncology 11: 23-35 (1995).
7. Johanson JE, Adami HO, Anderson SO, et al: High 10 Year Survival rate in patients with early untrated prostatic cancer. JAMA 1992; 267(16): 2191-96.
8. Hostetler y Mandel. Dpt. of Familiar Medicine, University of South Florida College of medicine, Tampa, USA: Prostate Cancer Screening. Med. Clin North Am. Jan 1996. 80(1) Page 83-98.
9. Thompson y Optemberg S. A. : An overwiview cost-utility analisis for Prostate Cancer Screening. Urology Service Brooke Army medical Center for Health care Studies, US Army Medical Department, San Antonio Texas, USA. Oncology 9(11) Pag 141-145. Nov de 1995.
10. Paull F. Schellhammer, M. D., Director, Kenneth J. : Theraphy of Advanced Cancer of the prostate. 92nd Annual Meeting AUA April 15, 1997.
11. Allan Partin y Ballentine Carter M. D. : Prostate-specific Antigen: Use in clinical practice. Update 10 Campbells Urology Sixth Edition, 1994: 1-11.
12. Parkes Ca., Department of environmental and Preventive Medicine. St. Bartholomew Hospital, London. : An Epidemiologist Viewpoint of the Sreening. Cancer Surv 1995. 23 p127-140.
13. Sheldon Marks M. D. : Cáncer de la Próstata., Editorial Norma Agosto de 1996. pag 53-55.
14. Saidman, Mushinskki MH, Geib SK, et al. : Probabilities of eventually developing or dying of cancer- United States 1985. Cancer 1985; 35: 36-56.
15. Carter HB. Coffey D. : The prostate an increasing medical problem. Prostate 1990; 16: 39-48.
16. Silverberg E. : Statistical and epidemiological data on urologic cancer. Cancer 1987; 60: 692.
17. Meikle AA, Smith JAJ. : Epidemiology of prostate cancer. Urologyc Clinics of North America 1990; 17: 709-718.
18. Schmidt JD, Mettlin CJ, Natarajan N, et al. : Trends in patterns of care for prostatic cancer 1974-1983: results of surveys by de american college of surgeons. J Urol 1986; 136: 416-421.
19. Scardino PT, Gervasi L, Mata LA. : The prognostic significance of the extent of nodal metastasis in prostatic cancer. J Urology 1989; 142: 332-336.
20. Austenfield MS, Davis BE. : New concepts in the treatment of stage D1 adenocarcinoma of the prostate. Urol Clin North Am 1990; 17: 867-884.
21. Zinke H, Utz D, Thule P, Taylor W. : Treatment options for patients with D1 (T0-3 N1-2 M0) adenocarcinoma of the prostate. . Urology 1987; 30: 307-315.
22. Smith J Jr, Haynes T, Middleton R. : Impact of external irradiation on local symptoms and survival free of disease in patients with pelvic lymph node metastasis from adenocarcinoma of the prostate. J. Urology 1984; 131: 705-707.

23. Menck HR, Garfinkel L, Dodd GD. : Preliminary report of the National Cancer Data Base. *Cancer* 1991; 41: 7-18.
24. Paulson DF, Moul JW, Walter PJ. : Radical Prostatectomy for Stage T1-2 N0 M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. *J Urology* 1990; 144: 1180-1184.
25. Fleming C, Wasson JH, Alberrrtsen PC, Barry MJ, Wennberg JE. : A Desicion analisis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1993; 269: 2650-2658.
26. Scardino PT; Miles BJ. Conservative management of prostate cancer (Letter to the Editor). *N England J Med.* 1994; . 330: 1831-1832.
27. Wilt TJ, Brawer MK. : The prostate cancer intervention versus observation trial (PIVOT): a randomized trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1910-1914.
28. Thomas Stamey, MD. Editor. : Prostate Cancer: who should be treated? 1. 995 Monographs in Urology. *Urology* vol. 16. No1.
29. Joseph Oesterling. MD, Director, Eric akein, MD, Carl A Olsson, MD, Mark S Soloway, M. D.: Detection and tratment of prostate cancer. 92nd annual meeting AUA. April 1997.
30. Chybowski, Oesterling. J.: The effect of digital rectal examination on the PSA. *Urology* 1992. 148: 83-86
31. Yuan J, Coplen D. : Efects of rectal examination, prostatic massage, U. S. and needle biopsy on PSA. *J Urol.* 1992 147: 810-814.
32. Glensky W, Klee G, Bergstrah E. Osterling J: Prostate specific antigen: Establishment on the reference range for the clinically normal prostate gland and the effect of digital rectal examination, ejaculation, and time on serum concentrations. . *Prostate* 21(2): 99-110. 1992.
33. Cupp m. Osterling J: Prostatic- specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography: Their roles in diagnosing early prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 68: 297-306. 1993
34. Michael K Brawer, MD, Director, David Bostwick. MD. James E Montie, MD. Gerald P Murphy, MD. Arthur Porter, MD: Controversies in Prostate Cancer. 92nd Annual Meeting AUA April 12. 1997.
35. Villavicencio Mavrich: Cáncer de Próstata: El futuro hoy. Edita IDEPSA sa. Madrid España 1996.
36. División Salud y Seguridad Social Ascofame: DiseÕo de guias basadas en la evidencia ISS-ASCOFAME. Bogotá abril de 1997.
37. Medline: Screening en Cancer de prostata. 1995-96 y 97.
38. Oncodisk: Protocolos de tratamiento del Cáncer de próstata del INC de USA. Abril 1995.
39. Departamento de Patología, Facultad de Salud Universidad del Valle. Registro poblacional de Cáncer de Cali 1962-1991.
40. Departamento de Estadística Hospital Universitario del Valle. Base de datos. Registro de Pacientes según diagnóstico 1990- 1997.

TAMIZAJE EN CANCER DE TIROIDES

1. Coleman M. P., Estève J., Damiecki A. A., Renard H. Trends in Cáncer Incidence and Mortality. World Health organization-International Agency for Research on Cáncer. IARC Scientific Publications No. 121 Lyon 1. 993
2. Registro Poblacional de Cáncer Cali. Colombia. Departamento de Patología. Facultad de Salud. Universidad del Valle.
3. Costa, A., Ferraris, G. M., Buccini, G., Ferrara, G. C., Morocco, F. The relationship between endemic goiter and thyroid cáncer. In: Appraix A (ed) Tumours of thyroid Gland. pp. 197 - 214 S. Karger, Basel. 1966.
4. Cuello C. Correa P. Eisenberg H. Geographic pathology of thyroid carcinoma. Cáncer 1. 969; 23: 230
5. Harach, H. R., Escalante, D. A., Onativia, A., Ledener O. 5 Day, E. S., Williams, D. A. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goiter region before and after iodine prophylaxis. Acta Endocrinol. 108: 55. 1985
6. Saravia, Day, E., Williams, F. D. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goiter region before and after iodine prophylaxis. Acta Endocrinol. 108: 55 - 50, 1985.
7. Livolsi, V. A., Brooks, J. J., Arendash - Durand, B. Anaplastic thyroid tumours Am J. Clin. Pathol 87: 343. 1987.
8. Tann R. Finlay R, Driscoll D. et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: A 24 years experience. Head and Neck 1. 995; 17: 41
9. Gaitan, J. E., Mayoral, L. G., Gaitan, E. Detective thyroidal iodine concentration in protein - caloric malnutrition. J. Clin. Endoc. Metab. 1. 983, 57, 2: 237 - 338.
10. Gaitan, E., Wahner, H. W., Correa, P., Bernal, M., Jubiz, W., Gaitan, J. E., Llanos G. Endemic goiter in the Cauca Valley: I. Results and limitations of twelve years of iodine prophylaxis. J. Clin. Endocr. 28: 1730 - 1740. 1968.
11. De Groot, L. J. Ratidiation and thyroid disease Clin. Endocrinol Metab. 2: 3. 1988.
12. Rosen I. B., Palmer J. A., Strawbrige H., Walfish P. G. Efficacy of needle biopsy in post-radiation thyroid disease. Surgery 94: 1002-7 1. 983
13. Hung W. August G. P. Randolph J. G., et al: Solitary Thyroid nodules in children and adolecents. J. Pediatrics Surgery 17: 225-229, 1982
14. Hamming J. F. Goslings B. M., Van Stenis G. J, et al: The value of fine needle aspiration biopsy in patients with nodular thyoid disease divided into groups of suspicion of malignan neoplasm on clinical grounds. Arch. Intern. Med. 150: 113-1088, 1990
15. Belfiori A., La Rosa G. L., La Porta G. A. , et al: Cáncer risk in patients with cold nodules: Relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. Am. J. Med. 93: 363-369, 1992
16. Rojeski, M. T., Gahrib, H. Nodular thyroid disease. New Engl J. 15, 7: 428 - 436. 1985.
17. Cerise, E. J., Randolls, Ochsner, A. carcinoma of the thyroid and nontoxic nodular goiter, Surg. 31: 552 - 61. 1952.
18. Shimaoka, K., Badillo, J., Sokal, J. E., Marchetta, F. C. Clinical differentiation between thyroid cáncer and benign goiter. JAMA, 181: 179 - 185. 1962.

19. Layfield L. J., Reichman A., Bottles K. et al: Clinical determinant for the management of thyroid nodules by fine needle aspiration cytology. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 118: 717-721, 1. 1992
20. Correa, P., Cuello, C. Patología del tiroides. En: *Patología Especial*. La Prensa Médica Mexicana. Fournier (Ed.) Mexico. pp. 792 - 815. 1970.
21. Ramelli, F., Bruggisser, D. Pathogenesis of thyroid nodules in multinodular goiter. *A. J. Patholog.* 109, 2: 215 - 222. 1982.
22. Sommers, S. C. Thyroid Gland. In Blood worth J. M. B. Jr. (ed): *Endocrine Pathology: General and Surgical*, Edition 2. Baltimore, Williams & Wilkins, p. 155. 1982.
23. Kini, S. R., Miller, J. M., Hamburger, J. I., Smith, M5. Cytopathology of papillary carcinoma of the thyroid by fine needle aspiration. *Acta Cytol.* (Baltimore) 24: 511 - 21. 1980.
24. Mazzaferri, E. L., Oerter, J. E. The pathology and prognosis of thyroid cancer. *Clin. Surg. Int.* 6: 18. 1983.
25. Lang, W., Georgii, A., Stauch, G. The differentiation of atypical adenomas and encapsulated follicular carcinoma in the thyroid gland. *Virchows Arch (Pathol. Anat.)* 385: 125. 1980.
26. Walker, J., Findlay, D., Amar, S. S., Small, P. G., Wastie, M. L., Pegg, CAS. A prospective study of thyroid ultrasound scan in the clinically solitary thyroid nodule. *Br. J. Radiol.* 58: 617 - 19. 1985.
27. Crile, G. Treatment of thyroid cysts by aspiration Surgery. 59: 210 - 2. 1966.
28. Rasmussen, S. N., Chistiansen, N. J. B. Jorgensen, J. S. Holm, H. H. Differentiation between cystic and solid thyroid nodules by ultrasonic examination. *Acta Chir. Scand.* 137: 331 - 3. 1971.
29. Cusick, E. L., Mc Intosh, Krukowski. Z. M., Matheson, N. A. Cystic change and neoplasia in isolated thyroid swellings. *Br. J. Surg.* 75: 982 - 983. 1988.
30. Muller, N., Cooperberg, P. L., Suen, K. C., et al. Needle aspiration biopsy in cystic papillary carcinoma of the thyroid *A. J. R.* 144: 251. 1985.
31. Miller, J. M., Hamburger, J. I. The thyroid scintigram I. The hot nodule. *Radiology* 84: 66. 1965.
32. Hamburger, I. I. Evaluation of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 50: 1089 - 93. 1980
33. Thomás, Jr., C. G. Croon III, R. A. Current management of the patient with autonomously functioning nodular goiter. *Surg. Clin. North Am.* 67: 315 - 28. 1987.
34. Ashcraft, M. W., Van Heerle, A. J. Management of thyroid Nodules II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head and Neck Surg.* 3: 297. 1981.
35. Croom III, R. D., Thomás Jr. C. G., Peddick, R. L., Tawil, M. T. Autonomously functioning thyroid nodules in childhood and adolescence. *Surgery* 102, 6: 1101 - 9. 1987.
36. Vanden, H, Vandenbroucke M. F., De Visscher, M., Courvreur - Eppe M. Secretory activity of isolated thyroid adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43: 178. 1974.
37. Eriksoon M, Ajmani Sk, Mallette: Hyperthyroidism from thyroidmetastasis of pancreatic adenocarcinoma. *JAMA* 238: 1276-11278, 1977

38. Ashcraft, M. W., Van Herle, A. J. Management of thyroid Nodules II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head and Neck Surg.* 3: 216-230. 1981.
39. Ridgway EC: Clinician's evaluation of a solitary thyroid nodule. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 231-235, 1. 1992
40. Dworkin H. J., Meier D. A. Kaplan M. Advances in the management of patients with thyroid disease. *Seminars in Nucl. Med.* vol 25, 3: 205-220, 1. 1995
41. Becker D. V. Bigis S. T., Gaitan E. et al. Optimal use of blood test for assessment of the thyroid function. *JAMA* 1. 1993; 269: 2736
42. Livados, D., Psarras, A., Koutrass, D. A. Malignant cold thyroid nodules in hyperthyroidism. *Br. J. Surg.* 63: 726 - 728. 1976.
43. Holm H., Blomgren H., Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N. Engl. J. Med.* 312: 601. 1985.
44. Robuschi G. Safran M., Broverman L. E. et al. Hypothyroidism in the elderly. *Endocrinol Rev.* 1. 1987; 8: 142
45. Ashcraft, M. W., Herle, A. J. Management of thyroid nodules I. History and physical examination, blood test, X-ray test, and ultrasonography. *Head and Neck*, 3: 216 - 227. 1981.
46. Gegel, R. F., Tashjian, A. H. Jr. Cummings T., et al. The clinical outcome of prospective screening for multiple neoplastic type IIa: 18 year experience. *N. Eng. J. of Med.* 318: 478 - 484. 1988
47. Aozasa, K., Inoue, A., Tajima, K., et al. Malignant lymphomas of the thyroid gland: Analysis of 79 patients with emphasis on histologic prognostic factors. *Cancer* 58: 100. 1986.
48. Hamberguer, J. I., Miller, J. M., Kini, S. R. Lymphoma of the thyroid. *Ann Intern Med.* 99: 658. 1983.
49. Oertel, J. E., Heffess, C. S. Lymphoma of the thyroid and related disorders. *Semin Oncol.* 14: 333. 1987.
50. Abdel- Razzak M., Christie J. H. Thyroid carcinoma in an autonomously functioning nodule. *J. Nucl. Med* 1979; 20: 1001
51. Hoving J. Piers A., Vermey A. et al. Carcinoma in a hyperfunctioning thyroid nodule in recurrent hyperthyroidism. *Eur. J. Nucl.* 1981; 6: 131
52. Psarras, A., Papadopoulos S. N., Livadas, D., et al. The single thyroid nodule. *Br. J. Surg.* 59: 545 - 548. 1972.
53. Lawsen, W., Biller, H. F. The solitary thyroid nodule: diagnosis and management of malignant disease. *Am J. Otolaryngol* 4: 43 - 73. 1983.
54. Buck, R. T., Siddiqui, A. R. Thyroid abnormality secondary to tortuous carotid artery. *Eur J. Nucl. Med.* 12: 51. 1986.
55. Becker, T. S., Wilkison, E., Muntz, E. P., Kapterios, E., Nicoloff, J. T. Electron radiography in the evaluation of solitary nodules in the thyroid gland. *A. J. R.* 140: 398 - 9. 1983.
56. Katz, A. D., Zagler, W. J. The malignant cold nodule of the thyroid. *Am J. Surg.* 132: 459 - 462. 1976.

57. Blum, M., Goldman, A. B., Herskovic, A., et al. Clinical applications of thyroid echography. *N. Engl. J. Med.* 207: 1164. 1972.
58. Miskin, M., Rosen, I. B., Walfish, P. G., B. Mode ultrasonography in assessment of thyroid gland lesions. *Ann Intern Med.* 77: 505. 1978.
59. Aqbbek Nabi, H., Falko, J. M., Olsen, J. O. Solitary cold thyroid nodule: Cost ineffectiveness of ultrasonography. *Sound Med. J.* 77: 1146. 1984.
60. Ciatti, S., Bartolozzi, C., Cicchi, P., et al. The role of ultrasonography and ultrasound guided biopsy in the management of patients with cold nodules of the thyroid. *Ultrasound Med. Biol. Suppl.* 2: 387. 1983.
61. Mclanghlin, S. J., Gray, J. G., Marshal, T. Aspiration cytology and ultrasonography of cold thyroid nodules. *Aust. N. Z. J. Surg.* 56: 331. 1986.
62. Solbiati, L., Volterrani, L., Rizzato, G. The thyroid gland with low uptake lesions. Evaluation by ultrasound. *Radiology* 155: 187. 1985.
63. Walker, J., Findlay, D., Amar, S. S., et al. A prospective study of thyroid ultrasound scan in the clinically solitary thyroid nodule. *Br. J. Radiol.* 58: 617. 1985.
64. Gharib, H., James, E. M., Charboneau, J. W., et al. Suppressive therapy with levo thyroxine for solitary thyroid nodules. A double blind controlled clinical study. *N. engl. J. Med.* 317: 70. 1987.
65. Brooks, J. R. The solitary thyroid nodule. *Am J Surg.* 125: 477. 1973.
66. Austin, C. W. Ultrasound evaluation of thyroid and parathyroid disease. *Seminars in ultrasound* 4: 250 - 262. 1982.
67. Simeone J F, Daniels G H, Mueller PR, et al: High-resolution real time sonography of the thyroid. *Radiology* 145: 431-435, 1982
68. Solbiati L, Volterrani L, Rizzato G, et al: The thyroid gland with low uptake lesions: Evaluation by ultrasound. *Radiology* 155: 187-191, 1. 985
69. Katz, A. D., Zagler, W. J. The malignant cold nodule of the thyroid. *Am J. Surg.* 132: 459 - 462. 1976.
70. Muller, N., Cooperberg, P. L., Suen K. C. Needle aspiration biopsy in cystic papillary carcinoma of the thyroid. *A. J. R.* 144: 251. 1985.
71. Ashcraft, M. W., Van Herle, A. J. Management of thyroid Nodules II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. *Head and Neck Surg.* 3: 297. 1981.
72. Hall, T. L., Layfield, L. J., Philippe, A., Rosenthal, D. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Câncer* 63: 718 - 725. 1989.
73. Grant C. S., Hay I. D. Gough I. R. Carthy P. M. Goellner J. R. Long term follow up of patients with benign thyroid fine needle aspiration cytologic diagnosis. *Surgery* 106: 980-6. 1. 989
74. Dworkin H. J., Meier D. A.; Kaplan M., Advances in the management of patients with thyroid disease. *Sem. Nucl. Med.* Jul; 25 (3): 205
75. Mandreker S. R.; Nadkarm NS; Pintp R. G. Meneses S. Role of the fine needle aspiration cytology as the initial modality in the investigation of thyroid lesions. *Acta Cytol* 1995. 39(5): 898-904

76. Gharib H. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitaciones and effect. *Mayo Clin. Proc.* 1994 Jan; 69(1):44
77. Van Herle, A. J., Rich, P., Ljung, B., et al. The thyroid nodule. *Ann Intern Med.* 96: 221. 1982.
78. Carcangiu M. L. Bianchi S. Savins D. et al. Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid. *Cáncer* 1991; 68: 1944
79. onzales J. L., Wang H. H. Ducatman B. S. Fine needle aspiration to Hurthle cell lesions: A cytomorphologic approach to diagnosis. *Am J. Clin Pathol* 1. 993; 100: 231
80. Kini S. R. Miller J. M, Hamberger J. I. Cytopathology of Hurthle cell lesions of the thyroid gland by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1981; 25: 645
81. Gharib, H., Goeline, J. R., Zinsmeister, A. R. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid. The problem of suspicious finding. *Ann Intern Med.* 101: 25. 1984.
82. Reeve, T. S., Delbridge, L., Sloan, D., Crummer, P. The impact of fine needle aspiration biopsy on surgery for single thyroid nodules. *Med. J. Aust. G:* 145: 308. 1. 986
83. Hamberger, B, Gharib, H., Melton, L. J., Goellner, J. R., Zinsmerster, A. R. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules: impact on thyroid practice and cost of care. *Am J. Med.* 73: 381 - 4. 1982.

TAMIZAJE EN CANCER DE PIEL

1. Andrews'. *Disease of the skin.* Text book. Eight Edition. 1008-1015. 1990.
2. Fitzpatrick TB et al. *Dermatology in general medicine.* Text Book. Fourth Edition : 1078, 1993a.
3. Sober A. J. and Fitzpatrick T. B. . *The Year Book of Dermatology.* xi : 1997.
4. Boring CC et al. *Cáncer Estaticistic, CA* 41 : 19. 1991.
5. Cutler SJ et al. Trends in survival rates of patients with cáncer. *N. Eng. J. Med.* 293 : 122. 1975.
6. Sober AJ et al. Cutaneous Melanoma in the Northeastern United States. Clinical management and treatment results worlwide. p437. 1985.
7. Fitzpatrick TB et al. *Dermatology in general medicine.* Text Book. Fourth Edition : 1078. 1993b.
8. Fitzpatrick TB et al. *Dermatology in general medicine.* Text Book. Fourth Edition : 1081. 1993c.
9. Cooke KR et al. Socio-economic Status, indoor and outdoor work and malignant melanoma. *Int. J. Cáncer.* 34 : 57. 1984.
10. Greene MH et al. Hight risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with displastic nevi. *Ann Int Med* 102 : 458. 1985.
11. Mackie RM, McHenry P. and Hoce D. . Acelerasen detection with prospective surveillance for cutaneous malignant melanoma in high-risk groups. *Lancet.* 341 : 1618-1620. 1993
12. Battistuta D. et al. Incidence of Familial Melanoma and MLM2 Gene. *Lancet.* 344 : 1607-1608, 1994.
13. Aitken JF et al. Heterogeneity of Melanoma risk in familes of Melanoma patients. *Am. J. Epidemiol.* 140 : 961-973, 1994

14. Ford D. Risk of Cutaneous Melanoma associated with a family history of the disease. *Int. J. Cancer.* 62 : 377-381, 1995
15. Swerdlow AJ, Green A. Melanocytic Nevi and melanoma: An epidemiological perspective. *Br J Dermat.* . 117 : 137. 1987.
16. Kelly J. W. et al. . Sunlight : A Major Factor Associated With the Development of Melanocytic Nevi in Australian Schoolchildren. *J. Am. Acad. Dermat.* 30 : 40-48. 1994
17. Garbe C. et al. Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentiginos : Multicenter case-control study of the central malignant melanoma registry of the German Dermatological Society. *J Invest. Dermat.* 102 : 700-705. 1994
18. Garbe C. et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persona at risk : Multicenter case-control study of the central malignant Melanoma registry of the German Dermatological Society. *J. Invest. Dermat.* 102 : 695-699. 1994.
19. Marghoob AA. ET AL. . Risk of cutaneous malignant melanoma in patients with 'Classic' atypical-Mole Syndrome : A case-control study. *Arch. Dermat.* 130 : 993-998. 1994.
20. Schneider JS, Moore DH and Sagebiel RW. Risk factors for melanoma incidence in prospective follow-up : The importance of atypical (Dysplastic) nevi. *Arch. Dermatol.* 130 : 1002-1007, 1994
21. Kang S. et al. Melanoma risk in individuals with clinically atypical nevi. *Arch Dermatol.* 130 : 99-1001, 1994.
22. River JK et al. The eastern Australian Childhood Nevus study: Prevalence of Atypical Nevi, Congenital Nevus-like Nevi and other pigmented lesions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 32 : 957-963, 1995.
23. Abadir MC et al. Case -control study of Melanocytic Nevi on the Buttocks in Atypical Mole Syndrome : Roll of solar radiaton in the pathogenesis of Atypical Moles. *J. Am. Acad. Dermatol.* 33 : 31-36. 1995.
24. Swerdlow AJ, English JSC and Qiao Z. The risk of Melanoma in patients with Congenital Nevi : A cohort study. . *J. Am. Acad. Dermat.* 32 : 595-599, 1995.
25. Barnhill RL and Roush GC. Correlation of clinical and histopathologic features in clinical atypical melanocytic nevi. *Cáncer* 67 : 3157. 1991
26. Schwrtz RA and Janniger CK : Bowenoid papulosis. *J Am Acad Dermat.* 24 : 261, 1991.
27. Stolz w. et al. . ABCD rule of Dermatoscopy : A new practical method for early recognition of Malignant Melanoma. *Eur. J. Dermatol.* 4 : 521-527, 1994.
28. Nachbar F. et al. The ABCD rule of Dermatoscopy : High prospective value in the diagnosis of Doubtful Melanocytic Skin Lesions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 30 : 551-559, 1994.
29. Tsang RW. et al. Lentigo Maligna of the head and neck : results of treatment by radiotherapy. *Arch. Dermatol.* 130 : 1008-1012. 1994
30. Kflik Eg and Gage AA. Cryosurgery for Lentigo Maligna. *J. Am. Acad. Dermatol.* 31 : 75-78. 1994.
31. Binder M. et al. Epiluminescence microscopy ; A useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologists. *Arch. Dermatol.* 131 : 286-291, 1995.

32. Semple JL et al. Does high-frequency (40-60 MHz) ultrasound imaging play a role in the clinical management of Cutaneous Melanoma ?. *Ann. Plast. Surg.* 34 : 599-606, 1995.
33. Hudson DA and Krige JEJ. Melanoma in black South Africans. *J. Am. Coll. Surg.* 180 : 65-71, 1995.
34. Garbe C. et al. Primary Cutaneous Melanoma : Prognostic classification of anatomic location. *Cancer.* 75 : 2492-2498, 1995.
35. Salopek TG et al. Management of Cutaneous Malignant Melanoma by dermatologists of the American Academy of Dermatology.: I. Survey of biopsy practices of pigmented lesions suspected as Melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 33 : 441-450, 1995.
36. Salopek TG et al. Management of Cutaneous Malignant Melanoma by dermatologists of the American Academy of Dermatology : II. Definitive surgery for Malignant Melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 33 : 451-461, 1995.
37. Lingam Mk and McKay AJ. Carbon Dioxide Laser Ablation as an alternative treatment for Cutaneous metastases from Malignant Melanoma. *Br. J. Surg* 82 : 1346-1348, 1995.
38. Umebayashi Y. Et al. Proton radiotherapy for Malignant Melanoma of the skin. *Dermatology* 190 : 210-213, 1995.
39. Puppin D. Jr. and Cavegn BM. Biopsias em Melanoma Maligno. *An. Bras. Dermatol.* 68(3) : 141-143, 1993.
40. Bologna JL, Lin A., Shapiro PE. . The significance of eccentric foci of hyperpigmentation ('Small Dark Dots') within melanocytic nevi : Analysis of 59 cases. *Arch Derm.* 130 : 1013-1017. 1994.
41. Autir P. Recreational exposure to sunlight and lack of information as risk factors for cutaneous malignant Melanoma : Results of an European Organization for Research and treatment of cancer (EORTC)case-control study in Belgium, France and Germany. *Melanoma Res* 4 : 79-85. 1994.
42. Kraemer KH, Lee M-M, Andrews Ad and Lambert WC. The role of sunlight and DNA repair in Melanoma and non-melanoma skin cancer : The Xeroderma Pigmentosum paradigm . . *Arch. Dermat.* 130 : 1018-1021. 1994
43. Westerdahl J. et al. . Use of sunbeds or sunlamps and malignant melanoma in Suthern Sweden. *Am J. Epidemiol.* 140 : 691-699. 1994.
44. Goldstein AM et al. Age at diagnosis and transmission of invasive melanoma in 23 families with cutaneous malignant melanoma/Dysplastic Nevi. *J Natl Cancer Ins* 86 : 1385-1390, 1994.
45. Bergman W et al. Genetics of seven dtchsfamilial Atypical Multiple Mole-Melanoma Syndrome Families : A review of linkage results including chromosomes 1 and 9. *J. Invest. Dermatol.* 103 : 122S-125S, 1994.
46. Meyer LJ and Zone JH. Genetics of cutaneous Melanoma. *J. Invest. Dermatol.* 103 : 112S-116S, 1994.
47. Gruber SB, Roush GC and Barnhill RL. Sensitivity and Specificity af self-examination for cutaneous Melanoma risk factors. *Am. J. Prev. Med.* 9 : 50-54, 1993.
48. Breuninger et al. Is the Acral-Lentiginous Melanoma (ALM) more malignant than the Superficial Sprading Melanoma (SSM) in a high-risk location ? : A matched-pair comparison of 113 each ALM and SSM in a multicenter study. *Hautarzt* 45 : 529-531, 1994.

49. Avril MF et al. Late recurrence of Malignant Melanoma : Beyond 10 years. *Ann. Dermatol. Venereol.* 121 : 454-458, 1994.
50. Holly EA et al. Cutaneous Melanoma in women : I. Exposure to sunlight, ability to tan and other risk factors related to ultraviolet light. *Am. J. Epidemiol.* 141 : 923-933, 1995.
51. Holly EA et al. Cutaneous Melanoma in women : II. Phenotypic characteristics and other host-related factors. *Am. J. Epidemiol.* 141 : 934-942, 1995.
52. Holly EA et al. Cutaneous Melanoma in women : III. Reproductive factors and oral contraceptive use. *Am. J. Epidemiol.* 141 : 943-950. 1995. .
53. Mansson-Brahme E. et al. Prognostic factors in thin Cutaneous Malignant Melanoma. *Cancer.* 73 : 2324-2332, 1995.
54. Czarnecki D. O'brein T. and Meehan CJ. Nonmelanoma skin Cancer : Number of Cancer and their distribution in outpatients. *Int. J. Dermatol.* 33 : 416-417, 1994
55. Marks R: Solar Keratoses. *Br J Dermat.* 122 (suppl 35) : 49, 1990.
56. Oztek I et al. Carcinoma changes in Cysts of skin. *Eur. J. Plast. Surg.* 17 : 252-257, 1994
57. Rehman I. et al. High frequency of loss heterozygosity in Actinic Keratoses, a usually benign disease. *Lancet.* 344 : 788-789, 1994
58. Naylor MF et al. High Sun Protection Factor Sunscreens in the supression of Actinic Neoplasia. *Arch. Dermatol.* 131 : 170-175, 1995.
59. Fitzpatrick TB et al. *Dermatology in general medicine. Text Book.* 70 : 782-788. 1993 g.
60. Schosser Rh et al. Cutaneous horn : a histopathologic study. *South Med J* 72 : 1129, 1979.
61. Fitzpatrick TB et al. *Dermatology in general medicine. Text Book. Chapter* 72 : 797-804. 1993 d.
62. Reizner GT et al. Bowen's Disease (Squamous Cell Carcinoma in Situ) in Kauai, Hawaii a : A poblation- Based incidence report. *J. Am. Acad. Dermat.* 31 : 596-600, 1994.
63. Bernstein G et al : Carcinoma in situ of the glans penis and distal urethra. *J Dermatol Surg Oncol* 12 : 450, 1986.
64. Dorey JL et al. Oral leukoplakia. Current concepts in diagnosis, management and malignant potential. *Int J Dermat.* 23 : 638, 1984. .
65. Fitzpatrick TB et al. *Dermatology in general medicine. Text Book.* 75 : 840-847. 1993 e. .
66. Fitzpatrick TB et al. *Dermatology in general medicine, Text Book.* 74 : 831-839. 1993 f.
67. Dreno B. et al. . Presence of Epstein-Barr Virus in cutaneous lesions of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *Acta Derm. Venereol. (Stockh)* 74 : 355-357. 1994.
68. Smoller BR and Marcus R. . Risk of secondary Cutaneous Malignancies in patients with long-standing Mycosis Fungoides. *J. Am. Acad. Dermatol.* 30 : 201-204, 1994.
69. Foss FM. Et al. Phase II trial of fludarabine Phosphate and Interferon Alfa-2a in advanced Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome. *J. Clin. Oncol.* 12 : 2051-2059, 1994.
70. Lambroza E. et al. Hypopigmented variant of Mycosis Fungoides : Dermography, Histopathology and treatment of seven cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 32 : 987-993, 1995.

71. Herrmann JJ. et al. Treatment o Mycosis Fungoides with Photochemotherapy (PUVA) : Long-term follow-up. *J. Am. Acad. Dermatol.* 33 : 234-242, 1995.
72. Swabeck G., Roupe G. and Sandstrom MH. Indications of a considerable decrease in the death rart in Mycosis Fungoides by PUVA treatment. *Acta Derm. Venereol. (Stockh)* 74 : 465-466, 1994.
73. Marolleau JP et al. High-dose recombinant Interleukin-2 in advanced Cutaneous T-cell Lymphoma. *Arch. Dermatol.* 131 : 574-579, 1995.
74. Zachariae H. Et al. Photopheresis in the Red Man or Pre-Sezary Syndrome. *Dermatology.* 190 : 132-135, 1995.
75. Webster GF. Local therapy for Mucocutaneous Kaposi's in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Dermatol. Surgery.* 21 : 205-208, 1995.
76. Piccino R. , Caccialanza M and Cusini M. Role of radiotherapy in the treatment of Epidemic Kaposi's Sarcoma : Experience with sixty-five cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 32 : 1000-1003, 1995.
77. Parker TL. And Zitelli JA. Surgical margins for excision of Dermatofibrosarcoma Protuberans. *J. Am. Acad. Dermatol.* 32 : 233-236, 199
78. Alirezai M. et al. Clinical evaluation of topical Isotretinoin in the treatment of Actinics Keratoses *J. Am. Acad. Dermatol.* 30 : 447-451, 1994.
79. van Zuuren EJ et al. Resurfacing the backs of the hand as treatment and prevention of multiple skin cancers in Kidney Transplant Recipients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 31 : 760-764, 1994.
80. Czarnecki D. et al. The development of Non- Melanocytic skin Cancers in people with a history of skin Cancer. *Dermatology* 189 : 364-367, 1994.
81. Rodriguez-Villanueva J and McDonnell TJ. Induction of apoptotic cell death in Non-Melanoma skin Cancer by Interferon Alfa. *Int. J. Cancer* 61 : 110-114, 1995.
82. Rao BK et al. The relationship between Basal Cell Epithelioma and Seborrheic Keratosis : A study of 60 cases. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 20 : 761-764, 1994.
83. Chimenti S. et al. Use of recombinant Interferon Alfa-2b in the treatment of Basal Cell Carcinoma. *Dermatology* 190 : 214-217, 1995. .
84. Frisch M and Melbye M. New primary Cancers after Squamous Cell skin Cancer. *Am. J. Epidemiol.* 141 : 916-922, 1995.
85. RisseL et al. Treatment of Verrucous Carcinoma with recombinant Alfa-Interferon. *Dermatology.* 190 : 142-144, 1995.
86. Nelson BR. . et al. The role of dermabasion and chemical peels in the treatment of patients with Xeroderma Pigmentosum. *J. Am. Acad. Dermatol.* 32 : 623-626, 1995.