



Universidad Nacional de Córdoba.
Facultad de Ciencias Médicas.
Departamento de Diagnóstico por Imágenes.

Hospital Nacional de Clínicas
Servicio de Ecografía General

Ablación Percutánea con Etanol de Nódulos Tiroideos Bajo Control Ecográfico.

Dr. Eduardo R. Cuvertino

Prof. Asistente en la Primera Cátedra de Diagnóstico por Imágenes.
Fac de Ciencias Médicas.
Universidad nacional de Córdoba.
Argentina

Córdoba – Marzo del 2010

Introducción:

El continuo desarrollo de los Equipos para Ecografía de Alta Resolución ha generado muchos cambios en el diagnóstico de la Enfermedad Tiroidea, tanto por las alteraciones tisulares que se expresan en las imágenes, como también por la biopsia guiada.(1;2).

Además de esto, el aprendizaje realizado en los últimos años, relacionado al manejo de técnicas ablativas percutáneas (3;4), ha permitido profundizar estos cambios pudiendo hoy disminuir los índices de cirugías innecesarias o contraindicadas(5;6;7;8;9;10;11;12;), como también ser alternativa o coadyuvante de terapias medicamentosas y quirúrgicas (13;14;15;16).

El objetivo de esta presentación, es examinar nuestra experiencia inicial de 91 ablaciones para el manejo de lesiones nodulares y extra-glandulares, como también establecer técnicas para ablación y reflexionar sobre grupos de pacientes que se podrían beneficiar con la misma.

Desarrollo

Material y Método.

Todos los procedimientos fueron indicados por Médicos Especialistas Endocrinólogos y realizados por un Médico Especialista en Diagnóstico por Imágenes, experimentado en Ecografía. En todos los casos se usaron equipos de Ecografía con Transductores Lineales de Alta Resolución (7-12 Mhz), con Doppler Color.

Todos los pacientes junto a un familiar, consintieron los procedimientos luego de recibir una adecuada información sobre los mismos.

Hemos realizado 91 ablaciones mediante ***Inyección Percutánea de Etanol (IPE)***, en 30 pacientes portadores de Enfermedad Tiroidea, glandular o extra-glandular.

Del total de pacientes, 26 de ellos no habían recibido tratamiento medicamentoso previo y tenían diagnóstico reciente de enfermedad tiroidea nodular o difusa. Todos ellos tenían diagnóstico de Lesión Benigna, obtenida por Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF), que se realizó bajo control ecográfico. Solo 4 pacientes habían recibido tratamiento previo. Uno de ellos había recibido tratamiento con Iodo Radioactivo hacia 25 años, como terapia ablativa de nódulo autónomo que había recidivado recientemente.

Los tres restantes recibían tratamiento sustitutivo por antecedente de cirugía ablativa (Tiroidectomía Total por Cáncer), habiendo recibido también Iodoterapia Radioactiva en dosis máxima.

Los mismos se presentaban con Linfonódulos Infiltrativos (metastáticos) demostrados previamente mediante barridos corporales y punción biopsia con aguja fina.

Las lesiones metastásicas tratadas, correspondían todas a recidivas en pacientes portadores de Ca. Papilar y Ca. Medular. En el 75 % de

casos se trató una lesión única, mientras que los restantes fueron lesiones múltiples en el mismo paciente.

En estos casos se realizaron sesiones simultáneas de IPE a todas las lesiones, para no generar comportamiento asimétrico y hacer homogéneo el rastreo bioquímico y clínico.

La centellografía no fue considerada un elemento indispensable para el manejo ablativo, pero si fueron considerados especialmente aquellos que poseían una valoración basal, porque se pudieron correlacionar en la fase de post-tratamiento o bien orientaron a reconocer actividad metabólica focal residual.

Todos los pacientes con enfermedad maligna fueron derivados para IPE Eco-Guiada por limitación o imposibilidad de ablación quirúrgica o con Iodoterapia Actínica.

La Edad de los pacientes oscilaba entre 32 a 78 años (59 años promedio). Correspondían a 24 mujeres y 6 varones.

Los motivos para la derivación estaban relacionados a Riesgo Quirúrgico (36,6 %), Ausencia de Recursos Terapéuticos (10 %), Negación a la Cirugía (50 %) y Terapia Coadyuvante (3,3 %).

Todos los pacientes eran derivados con PAAF previa conocida (Tabla 1). Además de ello, en todos los casos se realizó nueva PAAF previa a cada procedimiento a fin de confirmar la estirpe histopatológica de los tumores o reconocer modificaciones posteriores a cada procedimiento de IPE.

La ecografía inicial determinó volumen y características intrínsecas de cada lesión, como también la valoración Doppler para establecer en grado de vascularidad y el reconocimiento de pedículos vasculares para orientar la perfusión con etanol.

Las densidades basales: quística, sólida o mixta se registraron para reconocer los cambios estructurales secuenciales, al igual que la ecogenicidad propia.

La valoración de masa se efectuaba con la regla de la elipsoide definiendo el volumen en centímetros cúbicos.

El Doppler color se efectuó en todos los casos, registrándose datos basales con grado de perfusión relacionados a la cantidad de vasos por cada 10 mm. de scan ecográfico como también la topografía de los pedículos vasculares.

Las lesiones sólidas o mixtas con vascularidad fueron señaladas como:

- Tipo 1, con un vaso hilar con proyección intra-nodular (13,3 % de casos).
- Tipo 2, con hilio y spots vasculares intralesionales moderados (30 % de casos).
- Tipo 3, con importante densidad vascular y gruesos vasos intranodulares y periféricos (33 % de casos) y
- Tipo 4, hipervascularizados, con intensa trama intranodular. (3,3 % de casos).

La densidad vascular y los pedículos vasculares fueron guías en la orientación para la perfusión ablativa.

Para las primeras diez alcoholizaciones, se adoptó la modalidad de una secuencia ablativa cada 20 días, con eventual re-alcoholización de acuerdo a los criterios clínicos-imagenológicos de ese momento.

En las 10 ablaciones posteriores, se utilizó una secuencia semanal (7 días) con un control a 30 días, luego de considerar finalizadas las ablaciones.

En ninguna de las dos secuencias se tuvieron en cuenta las características intrínsecas de las lesiones, que fueron incorporándose de manera aleatoria al protocolo.

Todos los procedimientos restantes fueron realizados bajo el segundo protocolo de perfusión, luego de una evaluación inicial que consideró las mejores posibilidades de manejo.

En todos los casos la primera sesión se realizó con un volumen aproximado entre 1 a 2 cc. de Etanol al 99 %, siempre bajo control Ecográfico, en inyección intermitente. En ninguna ocasión se utilizaron más de 4 cc. por sesión.

La infusión de Etanol se realizó con agujas especiales para perfusión (multiperforación distal) o bien con Agujas 22 G x 40 mm., para perfusión simple. (Imagen 1-A)

Previa a la inyección se realizaba infiltración anestésica con Lidocaína 2 % sin Epinefrina. El control se realizaba en los primeros 7 días con seguimiento telefónico (diario), para control clínico, finalizando al 7º día con un nuevo rastreo ecográfico donde se decidía eventual re-alcoholización.

Se consideraba la realización de una nueva sesión de IPE, en relación a la tolerancia clínica, ausencia de complicaciones, vascularidad y las modificaciones estructurales de la masa. Las sesiones subsiguientes se programaron entre 15 a 30 días.

Cuando se consideró finalizada la terapia ablativa, se derivó a cada paciente para seguimiento clínico y bioquímico, con controles semestrales de las masas tiroideas tratadas.

Resultados

A) Tolerancia Clínica:

Todos los procedimientos fueron completados en forma ambulatoria con excelente tolerancia y en ningún caso fue necesaria la internación previa ni posterior a los mismos.

En el momento del procedimiento la molestia referida en el 25 % de casos se relacionó con ardor pasajero en el sitio de perfusión, que desaparecía a los 30 segundos.

Del total de procedimientos, solo el 10 % han requerido analgesia oral transitoria en las primeras 24 horas. El síntoma dominante estaba vinculado a ligera molestia en el sitio de punción.

En el 15 % de los pacientes controlados a largo plazo y que habían recibido al menos tres sesiones de IPE, se referían ligeras molestias locales, pasajeras, señaladas como puntillas profundas o sensación de tracción.

Un 8 % de pacientes han referido sensación de opresión localizada durante las primeras 24 horas, pero sin dificultades para ventilación de la vía aérea ni para la deglución de líquidos o sólidos.

Una paciente a la que se le ablacionó una voluminosa metástasis ganglionar para-traqueal, presentó disfonía sostenida , luego de la tercera sesión.

En ningún caso se registró necrosis como tampoco infección local o regional.

En los pacientes portadores de voluminosos nódulos, se refería una mejoría sintomática relacionada con disminución de sensación opresiva en cuello y en la dificultad para tragar o ahogos, generalmente vinculados a cambios mecánicos y compresivos que realizaban los nódulos.

B) Cambios Estructurales:

1- Volumen de Masa:

La pérdida del volumen de masa ha sido una respuesta constante en todo tipo de lesiones. (ver Tabla 1).

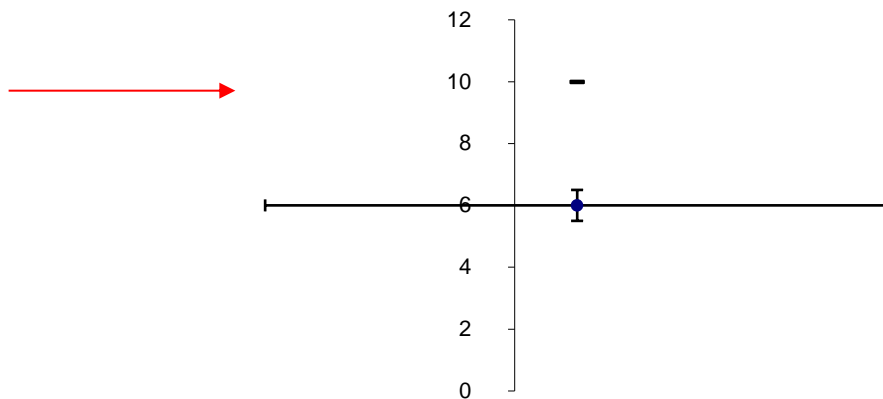
Al finalizar el tratamiento, el 89 % de pacientes tuvieron una disminución de volumen mayor al 50 % del que originalmente tenían al iniciar la terapia ablativa. (Grafico 2)

El 79 % de pacientes tuvieron una reducción de volumen mayor al 70 %. Esto es así porque 22 pacientes tenían reducción volumétrica entre el 70 al 90 %.

Las lesiones Quísticas puras retrogradaron en un promedio del 75 % de su volumen original, mientras que las sólidas promediaron un 73 % y las lesiones mixtas un 55 %. Las lesiones metastásicas fueron las que mejor respuesta encontraron, con un promedio de reducción volumétrica del 81 %.

Se detallan en la Tabla de abajo los porcentajes de reducción volumétrica, con una curva de tendencias que refleja una población dominante con reducción de volumen entre el 60 % al 80 %.

Reducción de Volumen	Total de Pacientes
30 al 40 %.....	6,6 %
40 al 50 %.....	3,3 %
50 al 60 %.....	10 %
60 al 70 %.....	30 %
70 al 80 %.....	26,6 %
80 al 90 %.....	16,6 %
> al 90 %.....	6,6 %



2- Ecogenicidad:

Otro cambio estructural se reflejó en la densidad o ecogenicidad de las lesiones. La modificación estuvo presente en el 95 % de las lesiones y siempre en relación con las densidades originales. De tal manera se observaron moteados ecogénicos, o cambios ecogénicos focales, o mosaicos hipoecoicos aislados, siempre representando modificaciones estructurales del tejido. (Imagen 6 y 7)

Las lesiones metastásicas, por lo general más ecogénicas que los Linfonódulos reactivos, siempre expresaron un sutil incremento en la ecogenicidad en forma difusa.

En los nódulos autónomos, hipoecoicos, la hipoecogenicidad siempre se mantuvo luego de la ablación. Esto se observó especialmente en las lesiones de mayor volumen.

3- Elasticidad:

En la mayoría de los casos la retracción volumétrica y la pérdida de ecogenicidad se asociaron con la presencia de septos ecogénicos de apariencia fibrosa, como también la de intensos focos ecogénicos centrales, como traducción de fibro-esclerosis tisular.

En controles que transcurrieron los tres a seis meses, en el 62 % de casos se demostró la presencia de inclusiones cálcicas, tanto centrales como periféricas. En controles tardíos, el 85 % de las lesiones tenían alguna modalidad de representación cálcica, que se expresaba como:

- Periférica “en cáscara de huevo” o
- Centrales de apariencia distróficas o
- Microcalcificaciones dispersas intra-parenquimatosas o
- Calcificaciones Lineales o
- Formas combinadas.

Para el caso de las lesiones benignas, en todos los procedimientos se demostró cambios en la elasticidad de los tejidos con posterioridad a la primera IPE, que se acentuaban cuando se realizaban mas sesiones de IPE.

Sobre las lesiones Quísticas, se observó la desaparición completa del componente lacunar (líquido), con la presencia de remanentes tisulares densos, sólidos y duros.

En el caso de las lesiones mixtas y sólidas benignas, se observó un endurecimiento progresivo y sostenido del tono del tejido, que se determinaba particularmente por la resistencia ofrecida en la penetración de la aguja de alcoholización.

Se advirtió que en las lesiones metastásicas, ocurrió todo lo contrario, puesto que inicialmente eran duras o pétreas, condición que se perdía a medida que se avanzaba con la ablación, observando un marcado reblandecimiento tisular que se acentuaba progresivamente.

Tanto en las lesiones benignas como en las malignas, luego de la primera sesión de IPE apareció un halo denso y ecogénico rodeando las lesiones, ya en el tejido tiroideo, como en el tejido peri-glandular relacionado con la superficie de las lesiones tratadas. Esto pudo relacionarse linealmente con un aumento en la firmeza de los tejidos periféricos a la masa tratada.

4- Vascularidad:

La pérdida de la vascularidad grosera fue observada en el 90% de pacientes donde se alcanzó a demostrar ausencia de hilios vasculares arteriales y venosos, como también la perfusión difusa intra-nodular.

En el 55 % de las lesiones sólidas se puso en evidencia una reducción de la densidad vascular luego de la primera sesión de IPE, que pasó a ser del 75 % luego de la segunda sesión. (Gráfico 4).

La pérdida de la vascularidad se correlacionó linealmente con la densidad vascular primitiva. Así, en las lesiones Tipo 1 y 2 hubo pérdida de la vascularidad en el 100 % de casos. En las Tipo 3 y 4 se hicieron hipovasculares en aproximadamente el 78 % de casos, mientras el 22 % restante presentó importante disminución de vasos en relación al estudio basal.

Esto se destacó de manera especial en una lesión hipervascularizada, conocida como Lesión Folicular (probable Adenoma a Células de Hürtle), donde si bien se alcanzó la negativización de la intensa vascularidad original, se necesitaron 12 sesiones de IPE para bloquearla apropiadamente. (Imagen 9).

Todas las lesiones metastásicas malignas presentaron pedículos vasculares positivos en los estudios basales. En todos los casos tratados, luego de la segunda sesión había desaparición de estas señales vasculares.

C) Cambios Biológicos

En los pacientes vírgenes de tratamiento, se pudo correlacionar un discreto cambio en el Laboratorio con incrementos en los valores de TSH, que nunca excedieron los límites normales. Esto se observó especialmente en las lesiones hipervascularizadas.

Las lesiones metastásicas tratadas, tuvieron una respuesta simétrica relacionada a la pérdida del volumen (reducción promedio del 82 %) y cambios en la vascularidad. La modificación de los parámetros bioquímicos fue un signo que orientaba para conocer la involución esperada. En estos casos, el seguimiento bioquímico reveló sensible disminución de Tiroglobulina (> del 90% respecto al basal) o bien de Calcitonina, a los dos meses de iniciado el procedimiento ablativo. (Imagen 7).

En cada sesión de IPE se efectuaron Punciones Aspirativas con Aguja Fina (PAAF) a fin de conocer los cambios evolutivos de las mismas. En el 90 % de casos se observaron lesiones estables o bien con cambios involutivos respecto a los originalmente estudiados. Estos se relacionaron a quistificación, hemorragia y necrosis.

Los estudios anatomopatológicos inicialmente fueron realizados en forma aleatoria por diferentes patólogos, pero se decidió modificar esta estrategia luego de obtener una PAAF con informe de Ca. Papilar posterior a la tercera perfusión de etanol. La biopsia post-quirúrgica diferida no encontró carcinoma en la lesión focal tratada. Esto fue señalado por los patólogos, como originado en los cambios citoplasmáticos que se generaban con la alcoholización. No obstante ello, la evaluación cruzada de los extendidos no reflejó coincidencia de los especialistas en la interpretación de los mismos.

Una lesión originalmente conocida como Tipo III, modificó su status en el lapso de 6 meses, pasando a Tipo II, interpretada por el mismo patólogo sin conocer estudios previos.

D) Técnica de Perfusión

Respecto al modo de perfusión, la técnica de infusión permanente con disparos secuenciales cada 20" ha sido la que menor cantidad de recuperación vascular ha demostrado. La técnica de infusión y escape en general también es positiva, pero deja lagunas o espacios indemnes que han necesitado nueva intervención. Respecto a los tiempos de las sesiones, la frecuencia de perfusión semanal permitió un seguimiento clínico próximo, un control precoz de los cambios tisulares, con un manejo precoz de eventuales complicaciones y en las modificaciones tisulares.

La técnica a largo plazo, dispone de mayores tiempos para evaluar los cambios nodulares, pero no permitió manejar de manera eficiente los procedimientos ablativos insatisfactorios, especialmente aquellos de voluminosas masas, con remanentes tisulares y vasculares activos que parecían reactivarse ante el silencio ablativo de tantos días.

Esto se identificó en una paciente portadora de 3 implantes metastásicos en cuello, que se presentó a control con otros tres nuevos focos en el lapso de 30 días, obligando a un cambio en la modalidad secuencial de la ablación, con el objetivo de un manejo simétrico de las re-alcoholizaciones.

En relación con la cantidad de sesiones, en el 46 % de casos se necesitaron solo dos sesiones de IPE para el control de las lesiones, mientras que en el 33 % de casos se necesitaron tres ablaciones y en el 13,3 % fueron necesarias

cuatro ablaciones. Solo un caso requirió de 12 ablaciones seriadas para poder controlar la lesión.

El costo de cada sesión de IPE se estimó en \$ 50, que incluyeron los elementos de anestesia, perfusión, analgesia y registros para control. No se incluyen aquí los costos relacionados a laboratorio bioquímico, anatomía patológica de biopsias, ni los honorarios profesionales.

Juicio Crítico

A) El primer acontecimiento positivo relacionado con la terapia ablativa, ha sido la posibilidad de realizarlos ambulatoriamente, con excelente tolerancia y ausencia de importantes complicaciones regionales y a distancia.

Son conocidos los riesgos relacionados con intervencionismo en el cuello. La posibilidad de guiar procedimientos con ecografía, ofrece plasticidad técnica, tiempo real, disminución de riesgo de accidentes y costos reducidos.

El control ecográfico asegura el manejo exacto de las lesiones y de estructuras vecinas, pudiendo identificar correctamente los diferentes espacios y segmentos cervicales.

No obstante ello, debe observarse que estos riesgos se minimizaron ante la oportunidad de incluir a un operador experimentado y la aplicación de una técnica apropiada. Esto vale para confirmar que el procedimiento ablativo es operador dependiente.

Si bien la técnica ablativa en tiroides y cuello no tiene aún importantes series en el mundo, debe considerarse importante que el operador posea experiencia que asegure el logro de los objetivos propuestos, como lo son:

- Experiencia ablativa en otros territorios corporales.
- Experiencia en la interpretación Imagenológica y
- Experiencia en técnica de PAAF Eco-Guiada.

El conocimiento de técnicas ablativas permitiría procedimientos seguros, prudentes y atentos a eventuales complicaciones.

La experiencia en la interpretación imagenológica (de cambios estructurales glandulares y extra-glandulares), permite acertar en la modalidad de abordaje de las lesiones, evitando estructuras nobles y reconociendo apropiadamente los sitios a profundir como también las modificaciones que se observan con las respuestas escleroatróficas generadas por el etanol. Es también importante poder abordar la técnica ablativa con todos aquellos recursos imagenológicos que aseguren la localización precisa del tumor, como en el caso particular de la centellografía, que puede demostrar la presencia de cambios metabólicos focales en lesiones metastásicas cervicales. Esto es particularmente importante en cuellos con múltiples linfonódulos o bien en el caso del manejo de nódulos intraglandulares calientes o autónomos.

En ninguna de las ablaciones realizadas se han presentado complicaciones temidas como lo son la necrosis post-isquemia, hemorragia o la infección tardía.

Las molestias transitorias generadas por el fenómeno irritativo que genera la infiltración con etanol han sido calificadas de banales por la mayoría de los pacientes. El fenómeno irritativo local debería atribuirse a la isquemia súbita generada por la trombosis y probablemente por la permeación retrograda del etanol sobre el trayecto y la superficie de la aguja que puede difundirse hacia tejidos vecinos como las fascias, almohadilla grasa y tejido muscular. En ninguno de estos tejidos se observó alteración focal subsecuente, salvo el aumento en la consistencia del tejido graso relacionado con los Linfonódulos Infiltrativos metastásicos.

La anestesia local parece ser suficiente para asegurar ausencia del dolor durante la sesión de IPE. Esto permitió la reiteración de procedimientos tantas veces como se los consideró necesarios, sin necesidad de internación.

La extravasación retrograda es mínima cuando se utilizan agujas multiperforadas para alcoholización, puesto que produce una difusión amplia sobre diferentes ejes y permite disminuir la presión necesaria para profundir o generar el "blooming" del etanol.

La presencia de cambios fibrosos del tejido periférico, es bastante evidente en las lesiones metastásicas. Esto puede explicarse en primer lugar por el poco volumen de las lesiones, limitando a una penetración importante para la difusión del etanol. Además de ello, la mayoría de las lesiones malignas son de elevada consistencia o dureza, lo que provoca alta resistencia inicial a la perfusión, generando difusión retrógrada y difusión a tejidos vecinos.

Si bien estos cambios fibrosos periféricos no han revelado serias complicaciones, explican las respuestas tardías de puntillas dolorosas, o tensión local en el área de punción. Debe mencionarse, que un eventual rescate quirúrgico puede ser más dificultoso ante la presencia de espacios fibrosos peritumorales. Así, debería evitarse la difusión peri-lesional del etanol y ordenar la técnica ablativa con actitud terapéutica final.

La presencia de disfonía en una paciente, se explica por el manejo ablativo de una gran lesión de recidiva por Ca. Papilar en el lecho para-traqueal izquierdo, con compromiso infiltrativo de la grasa vecina y la pared interna de la carótida. Es altamente probable la infiltración tumoral del recurrente, que respondió consecuentemente ante la ablación tisular, quedando atrapado en la fibroesclerosis.

En aquellos casos en que fue necesario realizar analgesia post-procedimiento (10 %), solo se necesitaron dosis mínimas de Paracetamol (500 mg.) o bien de Ibuprofeno (200 mg.) o eventualmente Diclofenac (50 mg) en las primeras 24 horas de transcurrido el procedimiento.

Se considera un signo positivo la mejoría de síntomas mecánicos en pacientes portadores de voluminosos nódulos, beneficiados especialmente por los cambios de volumen. Estos pacientes obtuvieron mejoría en la estética del cuello, mayor movilidad, deglución asintomática y pérdida de sensación de opresión.

Es también importante señalar, que en ningún caso ha sido necesario suspender medicación sustitutiva para la Tiroides, como tampoco de diversas indicaciones medicamentosas por otras patologías sistémicas.

Esto también asegura la reducción de costos de la terapia ablativa.

B) Respecto a la Técnica para IPE, nuestra experiencia señala que la administración o perfusión en forma seriada, secuencial y semanal, permitió la difusión homogénea de etanol en el tejido displásico. En este sentido debe señalarse que la técnica requiere de:

- Sesiones iniciales semanales.
- Perfusión intranodular Intermitente.
- Perfusión Intranodular central y periférica.

Las sesiones semanales han conseguido un sostenido cambio fibroso del tejido y la ausencia de recuperación focal de territorios no ablacionados. Este hecho también permite una mayor concentración del tratamiento que se traduce en una respuesta confiable y segura para el ecografista, pues permite reconocer precozmente los cambios favorables o eventuales complicaciones. También consideramos que es beneficiosa para el paciente, porque disminuye los tiempos totales del tratamiento, permitiendo una respuesta comprometida del paciente; evitando la deserción, incertidumbre y mayores costos.

Nosotros hemos intentado la posibilidad de sesiones seriadas cada 24 o 48 horas, como también dos perfusiones mensuales.

Por nuestra experiencia pensamos que un corto lapso no ayuda a interpretar adecuadamente los cambios tisulares, porque en general el edema post-infiltrativo alcanza las 72 horas posteriores al procedimiento. Esto limita no solo para reconocer el tejido profundizado sino también para poder evaluar la eventual recuperación de pedículos vasculares.

Igualmente, las sesiones muy distantes (15 a 30 días), pueden significar una latencia muy prolongada y la recuperación anormal de vasos y tejidos parcialmente ablacionados.

Originalmente no se tomaron decisiones respecto a la cantidad de sesiones que debería tener cada paciente. En la evolución del protocolo y las reflexiones finales, se observa que la cantidad necesaria de sesiones IPE presenta una respuesta lineal y homogénea, fuertemente relacionada al volumen y vascularidad original de la lesión y no al tipo o variedad histopatológica. Este hecho está demostrado con la curva de tendencia que se demuestra abajo y la Tabla 1 donde se hace referencia a los volúmenes originales y la cantidad de sesiones necesarias para la ablación.

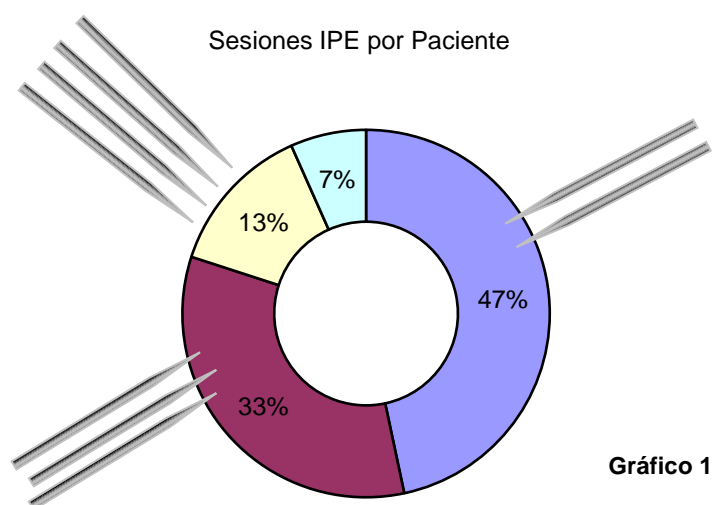
Todos los pacientes fueron advertidos de la necesidad de varios procedimientos para alcanzar objetivos de la ablación.

Como puede verse en la Tabla correspondiente a cantidad de procedimientos, fueron necesarias dos sesiones en aproximadamente la mitad de pacientes (47 %).

Salvo en las lesiones metastásicas, las lesiones mayores de 2,5 a 3 cc. han requerido al menos dos procedimientos. El 13 % de pacientes han necesitado 4 procedimientos y solo el 7 % han requerido más de 4 sesiones de IPE.

Si consideramos en forma aislada a los pacientes con enfermedad metastásica, estos siempre han necesitado al menos con 4 procedimientos.

En general ninguna sesión necesitó una cantidad mayor de 2 cc. de Etanol por lesión, salvo la presencia de un macro adenoma inicialmente de 55 cc. en el cual se llegó a usar hasta 5 cc. en sesiones intermedias.



Nuestra experiencia señala que la primera sesión de IPE es siempre la más compleja, debido a la correcta evaluación y preparación del paciente, como también la búsqueda de un trayecto seguro para acceder a la lesión.

Las sesiones subsiguientes siempre resultaron más breves, no solo por una técnica mas ajustada al propio paciente, sino también porque los tejidos han necesitado menor perfusión..

Debe señalarse también que en ningún caso se tuvo que abortar el procedimiento de IPE. En la mayoría de los casos, no se pusieron en evidencia limitaciones técnicas o relacionadas con la topografía cervical de las lesiones para poder acceder apropiadamente al manejo ablativo.

Solo dos casos exigieron de especial atención: una lesión metastásica de 3 mm. anclada en la pared anterior de el tronco yugular derecho y otra paciente con lesión metastásica que infiltraba la pared traqueal y la grasa vecina a la carótida primitiva izquierda. No existieron accidentes vasculares. Solo en esta última ablación quedó una secuela de disfonía por aparente compromiso del recurrente.

Con estas reflexiones, señalamos que todos los pacientes derivados pudieron acceder a la práctica solicitada. Además de esto, se rescata la importancia de que una buena técnica, siempre requiere un estudio basal minucioso y especulativo respecto al modo de acceder a las lesiones.

La situación topográfica de lesiones vecinas a la traquea o a vasos principales del cuello requieren un manejo crítico y cuidadoso, especialmente ante los riesgos de difusión de etanol en los mismos, con el consecuente efecto indeseable o de riesgo por accidentes mayores.

Frente a estas situaciones de riesgo, es prudente disminuir la cantidad de etanol prefundido y aumentar las sesiones de IPE.

En ningún procedimiento se provocó o demostró lesión o daño en estructuras vasculares o vías respiratorias o del tracto digestivo.

C) Los objetivos esenciales de la IPE en Tiroides, son similares con aquellos procedimientos realizados en Hígado, Riñón u Ovario, es decir, efectuar “cambios estructurales” relacionados a control de masa, reducción de volumen, pérdida de vascularidad, fibro-esclerosis y pérdida de actividad biológica anárquica.

En este sentido, las modificaciones en volumen, ecogenicidad y actividad vascular son signos que orientan a reconocer una adecuada respuesta a la ablación.

C 1 - Modificaciones en el volumen

La pérdida del volumen de masa ha sido uno de los signos más importantes que confirma una efectiva ablación. La semejanza en la respuesta de diferentes lesiones, lo revela como parámetro para avanzar o finalizar con los procedimientos de IPE.

Pérdida de Volumen Post IPE

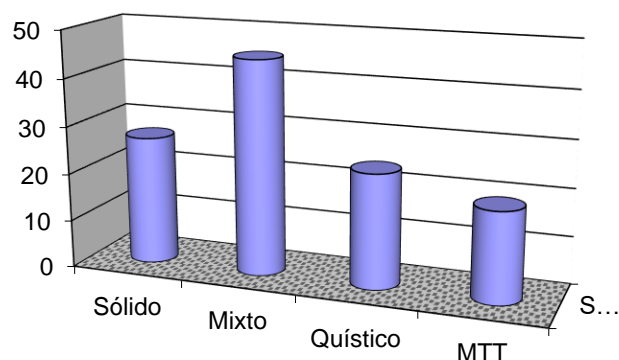


Gráfico 2. Se observan los “volúmenes residuales” alcanzados Post-IPE. Los valores están siempre relacionados al volumen inicial (100), señalando que al finalizar el tratamiento un alto porcentaje ha perdido un volumen entre el 60 al 80 % del original.

Es significativo demostrar que aquellos pacientes con dos o tres IPE alcanzaron reducciones de volumen mayores al 70%.

Podría objetarse invalidez al incluir en la interpretación, tanto a lesiones sólidas como también a las puramente quísticas, pero al observar las Tablas de gráficos expuestas, pueden observarse curvas de tendencia bastante similares. Sin dudas que las diferencias están en el tiempo necesario para la reducción de masa, evidentemente menor en las lesiones quísticas. (Grafico 4).

En la experiencia realizada, las modificaciones de volumen parecen ser más significativas en las lesiones metastásicas. Si se tiene en cuenta que también han recibido mas procedimientos IPE, se podría inferir que el volumen será menor a medida que se avance con las perfusiones de etanol, pero esto no es así, pues en los controles a largo plazo (6 a 12 meses), se ha visto estabilidad volumétrica respecto al alcanzado en los primeros meses post-ablación.

En las secuencias de perfusión, analizando las respuestas particulares de cada paciente, es posible observar una suerte de meseta en los cambios de volumen, más evidente luego de la segunda IPE. Este hecho sugiere estabilidad volumétrica y probablemente cambios en la actividad biológica de la lesión.

En estos casos, las valoraciones deben realizarse a treinta días de finalizado el último procedimiento, pues se ha observado que en las primeras semanas hay remanentes de cambios edematosos en el tejido profundido, que puede modificar las expectativas de involución y esclerosis.

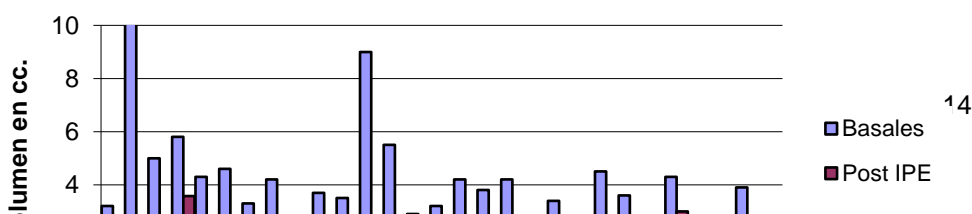
En pacientes controlados a 12 meses, los cambios esclero-atróficos son más evidentes, expresados no solo en el volumen sino también en la ecogenicidad y la presencia de fibrosis y calcificaciones. (Imagen 2).

No obstante ello, debemos señalar que a pesar de una aparente retracción y estabilidad, un paciente presentó un nódulo autónomo que incrementó sutilmente su volumen luego de 6 meses, en donde la centellografía mostró hipercaptación focal segmentaria. Esta situación exigió reiniciar las terapias ablativas hasta que se pudo controlar este foco de actividad anárquica.

Esto es una alerta, para que aquellos pacientes sometidos a IPE deban ser controlados secuencialmente a fin de monitorear el comportamiento morfológico y ecográfico de las lesiones tratadas. Ello también señala que aquellos pacientes con nódulo autónomo que se benefician con IPE, deben tener un adecuado seguimiento bioquímico y centellográfico.

La modificación en el volumen de las lesiones ha permitido una mejoría sintomática en aquellos pacientes con signos compresivos mecánicos. Basta con ello observar el siguiente gráfico donde se revela que las formaciones de mayor volumen han alcanzado las mejores remisiones.

Cambio de Volumen Post IPE



Este hecho podría beneficiar a muchos pacientes para mejorar su calidad de vida en casos de voluminosas masas, como también en aquellas recidivas neoplásicas difíciles de manejar con iodoterapia o quirúrgicamente.

En otros casos, sabemos que la indicación ablativa con IPE se consideró como terapia co-adyuvante a la ablación con Yodo radioactivo. La pérdida de masa aseguraría una mayor eficacia y probablemente un mejor manejo de dosis.

En el análisis global, se observa buena respuesta en las lesiones sólidas puras, Quísticas puras y en las metastásicas. Las lesiones mixtas parecen ser más resistentes a la terapia de IPE. Esto podría explicarse por la multilocularidad de las lesiones, que podría no permitir la correcta difusión del etanol a todos los espacios de la lesión.(Imagen 4 y 5).

Por esta razón debe considerarse importante una técnica de perfusión correctamente guiada por ecografía, abordando minuciosamente todos los segmentos de las lesiones, asegurando así una difusión hacia los espacios distales y centrales de las lesiones.

La mejor respuesta involutiva de las lesiones metastásicas es alentadora, por varias razones:

- a) en primer lugar porque revela respuesta del tejido neoplásico.
- b) expresa una técnica que aproxima razonablemente a la ablación.
- c) permite el control de masa neoplásica única o múltiple.
- d) la superficialidad de los planos cervicales asegura el acceso a las lesiones.

Probablemente la buena respuesta ablativa pueda relacionarse directamente con la agresividad de la anarquía neoplásica y la neo-vascularidad que la sostiene.

Este hecho compromete una buena técnica ablativa, que incluya al menos tres sesiones y una buena difusión del etanol.

Debe tenerse presente que la posibilidad de reducir masa infiltrativa metastásica puede beneficiar a los pacientes en la implementación de terapias combinadas como la ablación con Yodo 131 o bien el rescate quirúrgico.

En este último caso debemos alertar sobre los cambios fibrosos peri-lesionales que se observan luego de las secuencias ablativas, que podrían limitar la estrategia del cirujano.

C 2 - Modificaciones en la ecogenicidad

Los “cambios en el Trofismo”, fuertemente vinculados a los cambios volumétricos, se asocian con modificaciones estructurales que sugieren evolución hacia la escleroatrofia. Estos signos son bien conocidos en ablaciones de otros territorios corporales, con notable similitud en las lesiones tiroideas.

Los principales signos se relacionan con modificaciones de ecogenicidad, en la elasticidad del parénquima nodular, como también aparición de fibrosis y presencia de calcificaciones. Es evidente que los cambios focales de la fibrosis y calcificación, generan la atenuación y la absorción sónica que altera la ecogenicidad.

La importancia del estudio basal está en reconocer las características iniciales de la lesión, para poder cualificar los cambios post-ablativos. (Imagen 6).

En las lesiones nodulares benignas, los cambios hipoecoicos difusos están siempre presentes cuando la respuesta es homogéneamente completa. Cuando se observan remanentes focales ecogénicos que alternan con otros hipoecoicos, indican que la difusión del etanol no ha sido completa. Una nueva perfusión orientada hacia estos sitios mejoraría la estrategia de la ablación.

Para el caso de las lesiones autónomas, generalmente hipoecoicas e hipervascularizadas, la presencia de áreas ecogénicas post-ablación, indican una buena perfusión.

Las lesiones metastásicas por lo general presentan abaloramamiento con focos de ecogenicidad mayor en la región central y en algunas oportunidades microcalcificaciones y/o microlagunas quísticas. Las respuestas ablativas en general revelan un discreto incremento en la ecogenicidad intralesional y especialmente en la cápsula de las lesiones, que se demuestra como un anillo ecogénico firme. Este último hallazgo podría estar relacionado a la fibrosis de vasos peri-tumorales como también de la difusión que suele presentarse en la permeación retrógrada sobre el eje de la aguja.

En cualquiera de los casos descriptos, el cambio ecogénico señala modificación del tejido, presumiendo resolución positiva al acto ablativo.

Respecto a la consistencia del tejido, en las lesiones blandas no hay cambios iniciales en la firmeza, pero pasados los 6 meses se observa franco aumento del tono tisular o dureza. Esto fue valorado apropiadamente por el ecografista al definir la resistencia del tejido ante la punción.

En las lesiones originalmente duras, se observa reblandecimiento inicial, que se acentúa en el tiempo. Esto ha sido significativo en las lesiones malignas, donde puede observarse un reblandecimiento que se hace mas evidente con el transcurrir de las sesiones de IPE.

En las lesiones benignas, el incremento de la consistencia es un signo a largo plazo y se relaciona con esclerosis tisular, presencia de septos fibrosos e inclusiones cálcicas. Los septos, en general corresponden a remanentes retráctiles del estroma de sostén y paredes de vasos sanguíneos colapsados, los que muchas veces terminan calcificándose.

Las variedades de calcificaciones (según se han señalado en tabla anterior), también son signos de involución isquémica y fibro-esclerosis de los tejidos,

muchas de ellas relacionadas a trayectos vasculares. Estas son muy evidentes en las involuciones de formas quísticas o mixtas.

Su presencia puede ser indicativa de cambios tisulares involutivos. No obstante ello, recomendamos que sean apropiadamente valoradas para su seguimiento, pues no deben confundirse de aquellas generadas por el tejido neoplásico inestable.

En el 100 % de casos se observó intensa fibrosis peri-lesional o “acorazamiento” periférico. Este hecho parece estar relacionado al colapso de vasos periféricos a los que muchas veces difunde el etanol en forma retrógrada por el trayecto de la aguja, como también a la difusión que puede extenderse sobre el tejido fibroso y graso vecino a las lesiones.

Este signo también debe ser correctamente valorado e informado, lo que podría contribuir en las valoraciones clínicas palpatorias posteriores.

Los cambios biológicos del tejido pueden ser reconocidos por la PAAF. La Punción Aspirativa con Aguja Fina sigue siendo un procedimiento inevitable para acompañar la decisión de la ablación mediante IPE.

Conociendo las limitaciones de la PAAF, especialmente en lesiones voluminosas, debe considerarse importante que previo a cada sesión de IPE, se tome material para el Patólogo.

La PAAF secuencial otorga confiabilidad para el seguimiento de los procedimientos, como también reconocer probables cambios tróficos o inestables del tejido, que puedan modificar sustancialmente la estrategia terapéutica.

Estas observaciones parecen útiles ante la posibilidad en la que pueda objetarse el manejo ablativo percutáneo de lesiones benignas voluminosas o bien aquellas con estigmas de inestabilidad tisular. Si tenemos presente la respuesta demostrada en lesiones malignas y especialmente en pacientes que no pueden someterse a terapias convencionales para el manejo del nódulo, son opinables todas las objeciones, particularmente por la relación costo-beneficio señalada.

Por último, otro aspecto importante de la modificación biológica del tejido, se ha visto reflejado en los cambios bioquímicos que aparecían con el transcurrir del tratamiento. En el caso de las lesiones benignas, especialmente los nódulos autónomos, los cambios en la TSH reflejan una ablación positiva. Nosotros hemos podido comprobar estos cambios porque los pacientes con enfermedad benigna eran vírgenes de tratamiento.

La importancia de estas modificaciones, reside en conocer apropiadamente los niveles de TSH, por la repercusión que su incremento tendría como desencadenante de una cascada angiogénica y moduladora de la hiperplasia e hipertrofia de la célula tiroidea. Por esta razón, parece prudente realizar un muestreo sérico con posterioridad a cada ablación, a fin de corregir eventuales desviaciones que perjudiquen la terapia ablativa o la condición de eutiroidismo. Nosotros hemos podido demostrar apropiadamente este hecho, en la ablación de una masa autónoma hipervascular, que elevaba la TSH del paciente a medida que avanzábamos en las sesiones ablativas.

De singular importancia es la correlación bioquímica en caso de lesiones malignas. La certeza de una ablación positiva, se reflejó en una caída del 50 % en los niveles de Tiroglobulina entre los primero 30 a 60 días de la ablación. El seguimiento bioquímico con Tiroglobulina, revela una meseta cuando el tejido se mantiene estable. Un incremento en los valores post-ablativos, nos exigirá re-alcoholizar una lesión conocida o bien buscar nuevos focos cervicales. Una paciente con enfermedad metastásica por Ca. Papilar nos alertó sobre esta posibilidad, al demostrar niveles siempre sostenidos en una ablación consecutiva de tres semanas. La re-exploración ecográfica, permitió encontrar dos nuevos focos que no habían tenido expresión previa. Este acontecimiento, confirma que microlesiones biológicamente malignas, pueden estar enmascaradas por otras de mayor volumen, metabólicamente dominantes, que al ser bloqueadas permiten la expresión de aquellas.

C 3 - Modificaciones en la Vascularidad

Está demostrado que la vascularidad intralesional señala una mayor actividad biológica de la lesión, tanto es así, que aproxima al reconocimiento de neoplasias malignas.

Los cambios regresivos en la vascularidad Post-IPE, parecen ser expresión de modificaciones escleroatróficas progresivas. La pérdida de vascularidad se ha relacionado linealmente a las involuciones volumétricas y tróficas como el reblandecimiento, la fibrosis y la modificación en la ecogenicidad.

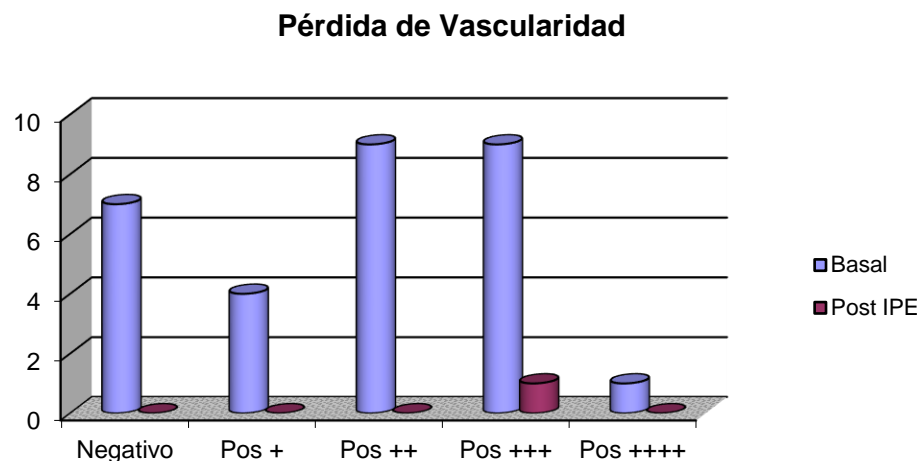


Gráfico 4. Respuesta post-ablativa según la densidad vascular inicial (Negativa: ausencia de vascularidad hasta la reconocida como Positiva +++++: que indica hipervascularidad). La tabla solo indica vasos intralesionales. Obsérvese que las formas menos vascularizadas tienen mejor respuesta a la terapia.

En nuestra experiencia, la valoración ecográfica basal con Doppler, señala la presencia de “polos vasculares” o pedículos de perfusión nodular y también la “densidad vascular intranodular”, elementos que ayudan a:

- 1- Definir los sitios de perfusión.

2- Reconocer la probable respuesta trófica de las lesiones.

Por esta razón la valoración Doppler no debe estar ausente en ningún estudio y debe ser siempre realizada con parámetros reglados que aseguren:

- Control basal y seguimiento con igual equipamiento.
- Baja Frecuencia de Repetición de Pulsos.
- Bajos Filtros.
- Ganancia Color máxima hasta la presencia de pseudo-respuesta.
- No interponer PAD ni compresión sonográfica.

La pérdida de vascularidad se explica por la trombosis arteriogénica y venogénica generada por el etanol. Ello permite un bloqueo importante para la nutrición celular, que llevaría a modificaciones en su biología. (Imágenes 8, 9, 10 y 11).

Esto ya fue demostrado en la ablación de nódulos autónomos, que se refleja en cambios del centellograma y en los parámetros bioquímicos. Un caso particular exponemos sobre una lesión folicular Tipo III, que se siguió minuciosamente con PAAF seriada dentro de los procedimientos de IPE. En las fases finales, se negativizó vascularmente y centellográficamente, mientras el Médico Patólogo modificaba su condición a Lesión Folicular Tipo II.

Interpretada la vascularidad, como uno de los ejes de actividad biológica, muchas decisiones ablativas estuvieron fuertemente relacionadas con la persistencia de vasos intranodulares. En este contexto, no ha tenido importancia el volumen de la lesión, sino mas bien la respuesta al bloqueo angiogénico.

Los nódulos sólidos son particularmente difíciles de manejar cuando presentan formas positivas (+++) y (++++), pero en las consideraciones finales, son la que responden a un bloqueo con mayor certeza.

En nuestra experiencia, la mayor densidad vascular intranodular, exigirá mas sesiones ablativas. Esto es particularmente importante en los nódulos autónomos, motivo por el cual nosotros proponemos no solo la ablación semanal, sino también la difusión intermitente dentro de la lesión. Esto es, que al provocar el blooming de etanol, no se produzca un súbito retiro del espacio, sino que se sostenga la difusión con “yets difusores” que aseguren la obliteración de los vasos proximales. Esto es sumamente útil en caso de vascularidad perinodular importante, porque se bloquea mejor el trayecto angiogénico.

En el caso particular de las metástasis, debemos señalar que todas han presentado pedículos vasculares, aun con pequeño volumen. Es importante conocer el sitio de ingreso del pedículo para poder aproximar ajustadamente la punta de la aguja asegurando una difusión lo mas extensa y profunda en el tejido. y la ausencia de vascularidad.

El éxito de la ablación esta significativamente unido a la ausencia de vasos dentro de la lesión, en relación lineal con la caída en el volumen y la pérdida del tenor de Tiroglobulina sérica.

Así como la Tiroglobulina puede poner en evidencia actividad metabólica anormal, la re-vascularización de una lesión ablacionada, podría relacionarse

con modificación en la biología del nódulo. Esta situación, orientaría a reiniciar otra seria ablativa mediante IPE.

Queda pendiente la posibilidad de determinar Tiroglobulina en la punta de la aguja de biopsia, a fin de asegurar aun más un manejo eficiente de la lesión.

Conclusiones

Si bien menos del 5% de los nódulos tiroideos son malignos, es la neoplasia endocrina mas frecuente y se ha reportado un incremento del 63 % en la incidencia de cáncer desde 1973. Muchos de los miles de casos reportados en diferentes series se han beneficiado por la ecografía, que ha permitido: identificar nódulos no palpables; o bien, demostrar sus características sospechosas; o bien, asegurando una biopsia precisa.(18; 20).

Además de esto, la ecografía es el primer método para evaluar la presencia de ganglios metastásicos o recurrencia de enfermedad maligna, al reconocer abalnamiento, perdida de la grasa hilar y la presencia de flujo vascular errático dentro del linfonódulo.

Si bien la presencia de ganglios infiltrativos tendrá diferentes repercusiones en pacientes iniciales, el manejo es siempre controvertido. Esto es particularmente visto en pacientes añosos, o pobres candidatos para la cirugía o bien aquellos de bajo riesgo.

La Iodo Terapia es la alternativa común, pero la respuesta es variable y la morbimorbilidad importante. En aquellos pacientes en los que ha fallado la Iodoterapia con cirugía previa, es conflictiva la posibilidad de otra cirugía costosa, de riesgo, y difícil en un cuello con intervenciones previas.

Estos conceptos son igualmente planteados en lesiones nodulares de pacientes jóvenes o ancianos, con enfermedad benigna, quística o sólida, con limitaciones para acceder a la terapia quirúrgica.(17).

La ablación Percutánea con Etanol tiene vasta experiencia en otros territorios corporales y actualmente está comparada con la ablación quirúrgica, a la que sustituye en condiciones especiales y ventajosas. En general se acepta que la ablación con IPE es una técnica eficaz, determinada por el bajo costo, el bajo riesgo y la alta tasa de respuestas positivas.(5;6;7;9;12;13)

La respuesta ablativa en la tiroides ha estado limitada a nódulos autónomos, en algunos casos quísticos y actualmente, en principales centros del mundo, se ensayan protocolos para el manejo de linfonódulos metastáticos.(8;10;11;16).

Conocemos que la implementación de los procedimientos Ecográficos es “operador dependiente”, por lo que aseveramos que el margen de seguridad que otorga la pericia de ecografista, es altamente comprometedor.

Un procedimiento ablativo de IPE, requiere siempre de una técnica apropiada, que incluya siempre:

- Punción Aspirativa con Aguja Fina, no solo previa a la decisión terapéutica con IPE, sino en el transcurso de los procedimientos, a fin de asegurar un manejo terapéutico correcto.
- Correlación Bioquímica permanente, tanto en lesiones benignas como malignas.
- Correlación Centellográfica oportuna.
- Valoración basal crítica con Doppler y Técnica de IPE semanal, con perfusión intermitente, asegurando una ablación eficaz., que se funda en la pérdida del volumen y de la vascularidad.

La indicación de procedimientos para Ablación por Inyección Percutánea de Etanol (IPE) por parte del especialista endocrinólogo, parece ser una respuesta subsidiaria y oportuna ante importantes limitaciones relacionadas de los tratamientos convencionales, especialmente ante:

- Recidivas de enfermedad maligna difíciles de manejar o intratables.
- Resistencia al tratamiento oncológico.
- Negativa a la cirugía ante enfermedad focal única presuntamente benigna o
- Imposibilidad de acceder a la ablación quirúrgica en pacientes de alto riesgo.

Nuestra experiencia inicial señala una efectividad similar en lesiones benignas como también las malignas (ver Tabla 2, 3 y 4), con importantes signos que se entrelazan estratégicamente, fundándose en:

- Eficacia para el control de masa (retracción tisular).
- Evolución hacia cambios escleroatróficos (hipovascularidad).
- Modificaciones bioquímicas (cambios biológicos).
- Técnica eficaz (simple, segura y de bajo costo).

En las **Lesiones Benignas** los mayores beneficios parecen ordenarse a las lesiones Quísticas y Sólidas puras. Las lesiones mixtas tienen una respuesta más compleja aunque con un elevado porcentaje de ablaciones positivas.

Los cambios estructurales y vasculares parecen siempre orientar hacia el éxito de los tratamientos percutáneos. Los controles realizados a 12 meses, muestran cambios propios de esclerosis que aseguran la estabilidad de la lesión.

Las modificaciones biológicas del tejido (19) como lo son la pérdida de masa; vascularidad y la fibro-calcificación, favorecen en la involución de los síntomas y en el control de masa. Estos dos contribuyen significativamente ante algunas situaciones dramáticas, pues:

- Pueden contribuir para estabilizar a los pacientes sintomáticos, añosos, especialmente en aquellos de alto riesgo quirúrgico.

- Pueden complementar de manera adyuvante terapias en nódulos funcionantes.
- Pueden significar un elemento positivo, en la estrategia terapéutica de nódulos únicos sin criterios de inestabilidad tisular, en pacientes jóvenes o aquellos que se niegan a la terapia quirúrgica.
- Permiten a futuro, incorporar la expectativa de terapias complementarias, o bien
- Pueden contribuir al manejo de masa en aquellos pacientes con decisión ablativa quirúrgica.

En las **Lesiones Malignas**, nuestra experiencia indica que la Ablación Percutánea con Etanol, tiene un papel comprometido y promisorio en el manejo del linfonódulo metastásico resistente, particularmente, en pacientes que han recibido terapias múltiples.

Con esta experiencia vemos que podrán beneficiarse pacientes con enfermedad maligna en diferentes estadios, como los son:

- Pacientes con enfermedad maligna con impedimento para acceder a terapias convencionales.
- Pacientes con enfermedad maligna resistente que han recibido terapias combinadas sin posibilidad de curación.
- Pacientes con lesiones borderline o Foliculares Tipo III que no pueden acceder a terapia convencional.
- Pacientes con enfermedad metastásica que pueden acogerse al beneficio de terapias combinadas.
- Pacientes que pueden requerir estabilización o control de masa previa a terapia convencional complementaria (como terapia neo-adyuvante).
- Pacientes con enfermedad recidivada resistente a Radioterapia.
- Paciente con metástasis cervical única o múltiple.

Por último, consideramos que es necesario efectuar controles a largo plazo para situar apropiadamente al IPE en relación a otras metodologías terapéuticas.

Bibliografía:

1. Brander A. et Al. Thyroid Gland: US screening in a random adult population. Radiology 1991; 181:683-7.
2. Hegedus, L. The Thyroid Nodule. N. Engl. J. Med., October 21, 2004; 351(17): 1764 - 1771.
3. Giorgio A. et Al. Percutaneous ethanol injection under sonographic guidance of hepatocellular carcinoma in compensated and decompensated cirrhotic patients. J Ultrasound Med 1992; 11:587-595.
4. Livraghi T, Lazzaroni S, Torzilli G, Vettori C. "One shot" percutaneous ethanol injection in hepatocellular carcinoma. JEMU 1993; 14:284-287.

5. Freitas JE.. Therapeutic options in the management of toxic and nontoxic nodular goiter. *J Ultrasound Med.* 2000 Jan;19(1):39-46.
6. Paracchi A, et Al. Percutaneous intranodular ethanol injection: a new treatment for autonomous thyroid adenoma. *J Endocrinol Invest* 1992; 15:353-362.
7. Del Prete S, et Al.. Percutaneous ethanol injection of autonomous thyroid nodules with a volume larger than 40 ml: three years of follow-up.. *Clin Radiol.* 2001 Nov;56(11):895-901.
8. Bennedbaek F.N. et Al.. Treatment of Recurrent Thyroid Cysts with Ethanol: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, December 1, 2003; 88(12): 5773 - 5777.
9. Pacini. F. J. Role of Percutaneous Ethanol Injection in Management of Nodular Lesions of the Thyroid Gland. *J Nucl. Med.*, February 1, 2003; 44(2): 211 - 212.
10. Lewis B.D. et al.. Percutaneous Ethanol Injection for Treatment of Cervical Lymph Node Metastases in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Am. J. Roentgenol.*, March 1, 2002; 178(3): 699 - 704.
11. Kim J.H et Al. Efficacy of Sonographically Guided Percutaneous Ethanol Injection for Treatment of Thyroid Cysts Versus Solid Thyroid Nodules. Kim J.H et al. *Am. J. Roentgenol.*, June 1, 2003; 180(6): 1723 - 1726.
12. Tarantino, L. et Al.. Percutaneous Ethanol Injection of Large Autonomous Hyperfunctioning Thyroid Nodules. *Radiology.* 2000;214:143-148.
13. Livraghi T et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. *Radiology* 1990; 175:827-829.
14. Zingrillo M. et al.. Percutaneous Ethanol Injection plus Radioiodine Versus Radioiodine Alone in the Treatment of Large Toxic Thyroid Nodules. *J. Nucl. Med.*, February 1, 2003; 44(2): 207 - 210.
15. Pacella C.M. et Al. Thyroid Tissue: US-guided Percutaneous Laser Thermal Ablation.. *Radiology*, July 1, 2004; 232(1): 272 - 280.
16. Bennedbaek FN et Al.. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:240-250.
17. Hegedus, S. J. et Al. Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives *Endocr. Rev.*, February 1, 2003; 24(1): 102 - 132.
18. Rausch P. et Al; Ultrasonography guided Thyroid Biopsy. *J Ultrasound Med* 2001; 20:79-85.
19. Crescenzi A. et Al. Morphological changes in a hyperfunctioning thyroid adenoma after percutaneous ethanol injection: histological, enzymatic and sub-microscopical alterations. *J Endocrinol Invest* 1996; 19:371-376.
20. Lewis B.D. et Al. Biopsy and ablation in the neck. *Ultrasound Quarterly.* 2002. Vol 18 (1): 3-12.