

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD DE LA ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA GUIADA POR ULTRASONIDO  
ENDOSCÓPICO EN EL MANEJO DE LESIONES SÓLIDAS DE PÁNCREAS: ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA  
EXPERIENCIA ACUMULADA EN LOS HOSPITALES DR. RAFAEL A. CALDERÓN GUARDIA, SAN JUAN DE DIOS  
Y MÉXICO DURANTE EL PERÍODO JUNIO 2020-MARZO 2024

Tesis sometida a la consideración de la Comisión de Estudios del Posgrado de Gastroenterología y  
Endoscopia Digestiva para optar por el grado y título de Especialista en Gastroenterología y Endoscopia  
Digestiva

MARÍA FERNANDA CASTRO GONZÁLEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2024

## **Dedicatoria**

*Este trabajo está dedicado a mi amada familia y a mis valiosísimos amigos, quienes nunca me han soltado y siempre me han impulsado a seguir adelante a pesar de cada adversidad. A ellos, que ofrecieron siempre un hombro o un abrazo cuando necesité hacer alguna parada obligatoria, pero siempre me alentaron a seguir remando hasta este final, de ustedes es esto también. Gracias por creer en mí y recordarme de hacerlo yo también.*

*A mis papás que me enseñaron lo que es trabajar duro, ser humilde y agradecida, a no rendirse y buscar siempre un mejor futuro sin importar los obstáculos; a ellos no solo mi agradecimiento, sino también mi admiración y mi reconocimiento, son mi más grande orgullo y fortaleza.*

## **Agradecimientos**

*En primer lugar a Dios, que me permitió encontrar un trabajo que me apasiona cada día y que me cuida para poder realizarlo de la mejor manera posible.*

*A mis profesores del posgrado y a mis mentores, por su esfuerzo, su dedicación y por inspirar a los que venimos en el camino. Gracias por corregir cuando fue necesario, por felicitar cuando lo creyeron correcto y por apoyarme y creer en mí cuando me hicieron notar algún potencial. Gracias porque mi experiencia de posgrado dibujará una sonrisa en mí cada vez que la recuerde.*

*Al equipo del ISMETT por aceptarme y recibirme con tanto cariño y por regalarme una de las mejores experiencias de mi vida para cerrar mi residencia en Italia rodeada de talentos y nuevos amigos.*

*A todos y cada uno de mis pacientes, por ser libros abiertos para aprender y la razón para comprometerme a mejorar cada día.*

## Hoja de aprobación

«Este trabajo final de graduación fue aceptado por la subcomisión de la Especialidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva del Programa de Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica como requisito parcial para optar por el grado y título de Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva».

---

Dra. Alejandra Ochoa Palominos  
Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva  
Hospital Dr. Rafael Calderón Guardia  
**Tutora institucional**

---

Dra. Ivannia Chavarría Soto  
Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva  
Hospital San Rafael de Alajuela  
**Lectora**

---

Dr. Jorge Vargas Madrigal  
Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva  
Hospital San Juan de Dios  
**Director del Posgrado de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva**  
**Tutor académico**

---

Dra. María Fernanda Castro González  
**Sustentante**



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, María Fernanda Castro González, con cédula de identidad 1-1566-0469, en mi condición de autor del TFG titulado SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD DE LA ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA GUARDA POR

ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO EN EL MANEJO DE LESIONES SÓLIDAS DE PANCREAS: ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA EXPERIENCIA ACUMULADA EN LOS HOSPITALES DR. RAFAEL ANGELO CALDERON GUARDIA,

SAN JUAN DE DIOS Y MÉXICO, DURANTE EL PERIODO JUNIO 2020 - MARZO 2024

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: María Fernanda Castro González

Número de Carné: B21587 Número de cédula: 1-1566-0469

Correo Electrónico: dracastrogonzalez@gmail.com

Fecha: 21/11/2024, Número de teléfono: 8893-7587

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Jorge Vargas Madrigal

MARIA FERNANDA CASTRO GONZALEZ (FIRMA)  
PERSONA FISICA, CPF-01-1566-0469  
Fecha declarada: 21/11/2024 11:44:29 AM  
Razón: Firmado digitalmente

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## Carta de revisión filológica

---

*Xinia Segura Portuquez*  
*Filología Española, UCR*  
*Tel. 8314-7797*  
*xsegurap@yahoo.com*

### A QUIEN CORRESPONDA

La suscrita filóloga, carné n.º 46315 de afiliación al Colegio de Licenciados y Profesores en Letras, Filosofía, Ciencias y Artes, hago constar que revisé y corregí la redacción, ortografía, estilo y todo tipo de error de lenguaje de la tesis titulada *Seguridad y efectividad de la ablación por radiofrecuencia guiada por ultrasonido endoscópico en el manejo de lesiones sólidas de páncreas: estudio descriptivo de la experiencia acumulada en los hospitales Dr. Rafael A. Calderón Guardia, San Juan de Dios y México durante el período junio 2020-marzo 2024*, elaborada por **María Fernanda Castro González** para optar por el grado y título de Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva.\*\*\*\*\*

Extiendo la presente en San José a los veintitrés días del mes de noviembre del año dos mil veinticuatro.\*\*\*\*\*



Licda. Xinia Segura Portuquez

## Tabla de Contenido

Dedicatoria .....	ii
Agradecimientos .....	iii
Hoja de aprobación .....	iv
Carta de revisión filológica .....	vi
Tabla de Contenido .....	vii
Resumen .....	ix
Lista de Tablas .....	xi
Lista de Figuras.....	xii
Lista de Abreviaturas.....	xiii
<b>CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Justificación.....	1
1.2 Hipótesis.....	2
1.3 Introducción .....	3
1.4 Objetivos .....	4
1.4.1 Objetivo general .....	4
1.4.2 Objetivos específicos .....	4
<b>CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>5</b>
2.1 Adenocarcinoma de páncreas.....	5
2.1.1 Consideraciones generales .....	5
2.1.1.1 Definición .....	5
2.1.1.2 Epidemiología y población de riesgo .....	5
2.1.1.3 Factores de riesgo.....	6
2.2 Patogénesis .....	7
2.2.1 Patogénesis molecular .....	7
2.3 Diagnóstico.....	10
2.3.1 Signos y síntomas.....	10
2.3.2 Laboratorio .....	10
2.3.3 Imágenes.....	11
2.3.4 Histología .....	14
2.4 Estadíaje.....	14
2.5 Tratamiento .....	16
2.6 Tumores neuroendocrinos (neoplasias neuroendocrinas) .....	18
2.6.1 Consideraciones generales .....	18
2.6.2 Definición.....	18
2.6.3 Clasificación .....	19
2.6.4 Epidemiología y población de riesgo .....	19
2.6.5 Patogénesis.....	20
2.6.6 Grados y estadíaje.....	20

2.6.7	Diagnóstico .....	22
2.6.7.1	Clínica .....	22
2.6.7.2	Laboratorio .....	24
2.6.7.3	Imágenes (TC, RMN, USE) .....	25
2.6.7.4	Histología .....	25
2.7	Tratamientos .....	26
2.7.1	Resección quirúrgica .....	26
2.7.2	Manejo farmacológico .....	28
2.7.3	Terapia con péptidos radiomarcados .....	28
2.7.4	Ablación local .....	28
2.8	RFA guiada por USE en lesiones sólidas de páncreas .....	30
2.8.1	Definición .....	30
2.8.2	Historia .....	30
2.8.3	Mecanismo de acción .....	32
2.8.4	Características técnicas del procedimiento .....	34
2.8.5	Seguridad–complicaciones .....	36
2.8.6	Aplicaciones clínicas en tumores sólidos de páncreas .....	37
2.8.7	Impacto en la supervivencia .....	39
CAPÍTULO III METODOLOGÍA.....		40
3.1	Diseño del estudio.....	40
3.2	Criterios de inclusión.....	40
3.3	Criterios de exclusión .....	40
3.4	Fuentes y recopilación de los datos .....	41
3.5	Procesamiento de datos .....	41
3.6	Definición de las variables.....	41
3.7	Análisis de datos .....	41
CAPÍTULO IV RESULTADOS .....		43
4.1	Características de los pacientes .....	43
4.2	Características de la técnica empleada .....	45
4.3	Complicaciones asociadas al procedimiento .....	48
4.4	Manejo conjunto con quimioterapia .....	48
4.5	Sobrevida y mortalidad .....	49
CAPÍTULO V DISCUSIÓN .....		52
CAPÍTULO VI CONCLUSIONES.....		57
Referencias bibliográficas.....		58

## Resumen

**Antecedentes:** El adenocarcinoma de páncreas (ADCP) y los tumores neuroendocrinos de páncreas (pTNE) son considerados lesiones de difícil manejo, ya sea por su diagnóstico tardío y características del microambiente tumoral, en el caso del primero, como por la morbimortalidad de los tratamientos curativos de ambos. En los últimos años el ultrasonido endoscópico (USE) se ha posicionado como herramienta diagnóstica y terapéutica mínimamente invasiva tanto para el diagnóstico como para tratamientos locorregionales como lo es la ablación por radiofrecuencia (RFA).

En Costa Rica, desde el año 2020, la RFA-USE se ha implementado en los centros de tercer nivel de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) como herramienta terapéutica en pacientes seleccionados con diagnósticos de ADCP localmente avanzado (ADCP-LA), ADCP metastásico (ADCP-MTS), tumores neuroendocrinos funcionantes y no funcionantes pancreáticos (pTNE-F y pTNE-NF), que no son tributarios a cirugía por diferentes motivos.

**Objetivos:** El presente trabajo tiene como objetivo recolectar los datos de los pacientes con lesiones sólidas de páncreas que recibieron la RFA-USE en los tres hospitales del tercer nivel de Costa Rica (Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, San Juan de Dios y México) en el periodo de junio 2020 a marzo 2024, para analizar de forma retrospectiva la efectividad y seguridad de la técnica en pacientes con ADCP y pTNE.

**Materiales y método:** Se trata de un estudio observacional, multicéntrico, descriptivo, retrospectivo, de una serie de 35 pacientes con lesiones sólidas de páncreas que recibieron terapia RFA-USE en los hospitales Calderón Guardia, San Juan de Dios y México en el periodo junio 2020-marzo 2024. Los datos se analizaron a partir de la revisión del expediente digital único en salud (EDUS) de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección del estudio, el cual fue aprobado por el Comité Ético Científico Central de la CCSS.

**Resultados:** Se seleccionaron 35 pacientes para terapia con RFA-USE: 45.7 % (N = 16) con ADCP-LA, 11.4 % (N = 4) con ADCP-MTS, 20 % (N = 7) con insulinomas (único tipo de pTNE-F encontrado en este estudio) y 22.9 % (N = 8) con pTNE-NF. Un total de 36 lesiones fueron tratadas con RFA-USE, la mayoría (48.6 %) localizadas en la cabeza del páncreas, 22.9 % en cabeza-cuello, 17.1 % en cuerpo, 5.7 % en la cola, 2.9 % en cabeza-cuello-cola y 2.9 % en proceso uncinado. El éxito técnico se alcanzó en el 100 % de los casos, el clínico fue completo en el 57 %, parcial en 14 %, no definido en 21 % y en 7 % no hubo respuesta. En un paciente, tras la terapia, se alcanzó criterios de reseabilidad (*downstaging*) y fue exitosamente operado. Se reportaron cinco pacientes con eventos adversos y no hubo mortalidad asociada al procedimiento. La supervivencia a los 10 meses para el grupo de pacientes con ADCP fue de 66,1 % y a los 25 meses se redujo a 26,4 %. En los pacientes atendidos con diagnóstico de TNE-NF, la supervivencia, tanto a los 10 como a los 25 meses, fue del 100 %; sin embargo, para los 35 meses de seguimiento se redujo a 80 %. Para los pacientes con insulinoma, la supervivencia fue de 100 % durante el periodo de seguimiento (45 meses). La mediana de supervivencia para el grupo de pacientes con ADCP fue de 18 meses. La sobrevida de los pacientes con TNE fue significativamente superior a los pacientes con ADCP a los 10 y 25 meses ( $p < 0.01$ ).

**Conclusiones:** La RFA-USE es una técnica mínimamente invasiva, reproducible, segura y efectiva para el manejo de lesiones sólidas de páncreas (ADCP irresecable, insulinomas y pTNE-NF). Su uso en insulinomas ofrece una respuesta clínica cercana al 100 %, tal como reportan otros estudios, mientras que su uso concomitante con quimioterapia en ADCP irresecable impresiona aumentar la sobrevida global. Se necesitan estudios de cohortes prospectivas con mayor número de pacientes, para validar la efectividad de esta terapia y su impacto en la sobrevida.

## Summary

**Background and aims:** Adenocarcinoma of the pancreas (ADCP) and neuroendocrine tumors of the pancreas historically have been very difficult to treat, because of its late diagnosis and the characteristics of the tumoral microenvironment in the case of the first one, and also because of the morbidity and mortality of the therapies for both kinds of neoplasia. Recently endoscopic ultrasound (EUS) has become a very important diagnostic and minimally invasive therapeutic tool, that allows performing locoregional therapies, such as radiofrequency ablation (RFA).

In Costa Rica, since 2020, endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation (EUS-RFA) has been used in the tertiary care centers of the social security system (Costa Rican Social Security System, represented as CCSS because of its spanish acronym) as a treatment for selected patients with the diagnosis of ADCP locally advanced (ADCP-LA), metastatic ADCP (ADCP-MTS), as well as pancreatic functional and non functional neuroendocrine tumors (pTNE-F and pTNE-NF), which are not candidates for surgery because of diverse reasons.

**Aims:** This work aims to collect data of the patients with solid lesions of the pancreas as the above mentioned, who received EUS-RFA in the three hospitals of the tertiary care in Costa Rica (Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, San Juan de Dios and Mexico), during the period from June 2020 to March 2024, to analyze in a retrospective manner the effectiveness and safety of this technique in patients with ADCP and pTNE.

**Materials and Methods:** This is an observational, multicentric, descriptive, retrospective analysis of a series of 35 patients diagnosed with solid tumors of the pancreas who received EUS-RFA in the three hospitals of the tertiary level in Costa Rica (Calderón Guardia, San Juan de Dios and Mexico), during the period from June 2020 to March 2024. Data was obtained and analyzed from the digital unique health file (EDUS, because of its Spanish acronym) of the patients who reached the inclusion criteria. The study was approved by the CCSS Central Scientific Ethical Committee.

**Results:** 35 patients were selected for this therapy: 45.7 % (16) with ADCP-LA, 11.4 % (4) with ADCP-MTS, 20 % (7) with insulinomas (the only pTNE-F founded in this study) and 22.9 % (8) patients with pTNE-NF. A total of 36 lesions were treated with RFA-EUS. The majority (48.6 %) of lesions were in the head of the pancreas, 22.9 % in head-neck, 17.1 % in body, 5.7 % in the tail, 2.9 % in head-neck-tail and 2.9 % in uncinate process. Technical success was achieved in 100 % of the patients. Clinical success was complete in 57 % of the cases, partial in 14 %, not established in 21 %, and 7 % did not achieved response. One patient with ADCP experienced downstaging after the therapy and went successfully through surgery. Five adverse events were reported, and no mortality associated to the procedure was documented. Survival at 10 months for patients with ADCP was 66.1 % but diminished to 26.4 % at 25 months. For patients with pTNE-NF survival was 100 % at 10 and 25 months but diminished to 80 % at 35 months. For patients with insulinomas survival was 100 % during the whole follow up time (45 months). Median survival for patients with ADCP was 18 months. Survival for patients with TNE was statistically significant superior in comparison with patients with ADCP ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** the EUS-RFA is a minimally invasive, reproducible, safety and effective technique for the management of solid lesions of the pancreas (unresectable ADCP, insulinomas and pTNE-NF). In this study its use in insulinomas had a clinical response near the 100 % as reported in other studies, meanwhile its concomitant use with chemotherapy in unresectable ADCP seems to improve overall survival. More prospective studies with bigger cohorts are needed to validate the efficacy of this therapy and demonstrate effects on survival.

## Lista de Tablas

<b>Tabla 1</b> Desórdenes familiares asociados a la predisposición de ADCP .....	6
<b>Tabla 2</b> Resumen de sensibilidad, especificidad y certeza diagnóstica de las diferentes modalidades de imágenes, en el diagnóstico de ADCP .....	14
<b>Tabla 3</b> Estadiaje del ADCP según el American Joint Committee on Cancer (8.ª ed.) .....	15
<b>Tabla 4</b> Clasificación de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para el ADCP, según estadios de resecabilidad .....	16
<b>Tabla 5</b> Clasificación patológica de TNE según la Organización Mundial de la Salud (OMS) .....	21
<b>Tabla 6</b> Definiciones de la AJCC y ENETS para el estadiaje de pTNE .....	21
<b>Tabla 7</b> Definiciones de la AJCC, ENETS y ENETS del estadiaje de pTNE .....	22
<b>Tabla 8</b> Síndromes asociados a TNE-F .....	23
<b>Tabla 9</b> Resumen de estudios de RFA-USE en neoplasias sólidas de páncreas.....	31
<b>Tabla 10</b> Resumen de estudios de RFA-USE en ADCP, resultados y eventos adversos.....	32
<b>Tabla 11</b> Características generales de pacientes con lesiones sólidas de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020-marzo, 2024 .....	44
<b>Tabla 12</b> Características de pacientes con lesiones sólidas de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia según tipo de lesión. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020-marzo, 2024 .....	46
<b>Tabla 13</b> Distribución de pacientes con lesiones sólidas de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia según tipo de lesión. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020-marzo, 2024 .....	47
<b>Tabla 14</b> Determinación de sesiones de ablación en pacientes con lesiones sólidas de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia según tipo de lesión. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020-marzo, 2024.....	47
<b>Tabla 15</b> Complicaciones en pacientes con lesiones sólidas de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia según tipo de lesión. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020-marzo, 2024 .....	48
<b>Tabla 16</b> Distribución de pacientes con adenocarcinoma de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia con administración concomitante de quimioterapia. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020-marzo, 2024 .....	48
<b>Tabla 17</b> Mortalidad en pacientes con lesiones sólidas de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia según tipo de lesión. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020-marzo, 2024 .....	51

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> Opciones terapéuticas para los pTNE.....	29
<b>Figura 2</b> Aguja EUSRA, utilizada en los pacientes de los hospitales centrales de la CCSS con lesiones sólidas de páncreas .....	36
<b>Figura 3</b> Generador VIVA, utilizado para la RFA de las lesiones sólidas de páncreas en los pacientes atendidos en los hospitales centrales de la CCSS.....	36
<b>Figura 4</b> Curva de Kaplan Meier para supervivencia global de pacientes con lesiones sólidas de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020-marzo, 2024 .....	49
<b>Figura 5</b> Curva de Kaplan Meier para supervivencia global de pacientes con lesiones sólidas de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia según tipo de lesión. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020-marzo, 2024 .....	50

## Lista de Abreviaturas

ADCP:	Adenocarcinoma de páncreas
ADCP-LA:	Adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado
ADCP-MTS:	Adenocarcinoma de páncreas metastásico
AFL:	Lesiones atípicas planas (atypical flat lessions, por sus siglas en inglés)
AJCC:	American Joint Committee on Cancer (Comité Conjunto Americano sobre Cáncer)
CAF:	Fibroblastos asociados al cáncer (cancer-associated fibroblasts, por sus siglas en inglés)
CCSS:	Caja Costarricense del Seguro Social
CEA:	Antígeno carcinoembrionario
CEC:	Comité Ético Científico
CgA:	Cromogranina A
CONIS:	Consejo Nacional de Investigación en Salud
CPRE:	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
EDUS:	Expediente Digital Único en Salud
ENETS:	European Neuroendocrine Tumor Society, por sus siglas en inglés
EUS:	Endoscopic ultrasound, por sus siglas en inglés
FDG-PET:	18-fluorodesoxiglucosa tomografía por emisión de positrones
FNA:	Aspiración con aguja fina (Fine-needle aspiration, por sus siglas en inglés)
G:	Gauge
IPMN:	Neoplasia mucinosa papilar intraductal
ITPN:	Neoplasia tubulopapilar intraductal
MCN:	Neoplasia quística mucinosa
NCCN:	Red Nacional de Comprensión del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network, por sus siglas en inglés)
NEN:	Neoplasia neuroendocrina
NSE:	Enolasa específica neuronal (neuronal specific enolase, por sus siglas en inglés)

PanIN:	Neoplasia intraepitelial pancreática (pancreatic intraepithelial neoplasia, por sus siglas en inglés)
PD-L1:	Ligando de muerte programada
PP:	Polipéptido pancreático
pTNE:	Tumor neuroendocrino de páncreas
pTNE F:	Tumor neuroendocrino de páncreas funcionante
pTNE NF:	Tumor neuroendocrino de páncreas no funcionante
RFA:	Ablación por radiofrecuencia
RM:	Resonancia magnética
MRCP:	Colangiopancreatografía por resonancia magnética
TC:	Tomografía computarizada
US:	Ultrasonido abdominal
USE:	Ultrasonido endoscópico
VIP:	Péptido intestinal vasoactivo

## CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

### 1.1 Justificación

El adenocarcinoma de páncreas (ADCP) conlleva un pronóstico sombrío, siendo la cirugía la única opción de tratamiento curativo; sin embargo, más del 80 % de estos tumores son irresecables al momento del diagnóstico (1). El tratamiento convencional de estas lesiones en los últimos 20 años se ha basado en quimioterapia, radioterapia y cirugía. Más recientemente, se han implementado técnicas ablativas por medio de abordajes endoscópicos y percutáneos, siendo la ablación por radiofrecuencia guiado por ultrasonido endoscópico (RFA-USE) la más novedosa y cuyos números impresionan aumentar la sobrevida y paliar los síntomas de forma satisfactoria, aunque se necesitan estudios más robustos acerca de su metodología y seguimiento para validarla como parte del arsenal terapéutico, incluso como una posible herramienta de neoadyuvancia para tumores localmente avanzados (2).

La implementación de esta técnica ofrece varios beneficios y ventajas, como el hecho de que se trata de un método seguro, mínimamente invasivo con rápida recuperación, sin repercusión en la función pancreática y es una alternativa a la cirugía en pacientes no candidatos o que han rehusado a ella (3-6). En este sentido, el presente trabajo de investigación busca reunir los datos de las personas con este diagnóstico tratadas con RFA-USE para demostrar si la terapia fue segura y efectiva, con el fin de continuar ofreciéndola en el futuro a pacientes con condiciones similares, sabiendo que la relación riesgo-beneficio se inclina al beneficio.

La RFA-USE se ha utilizado también en otro tipo de lesiones de páncreas. Los avances y uso extendido de estudios de imágenes modernos han ocasionado que aumenten los hallazgos incidentales de lesiones pequeñas de tipo tumores neuroendocrinos del páncreas (pTNE) y conduce a un nuevo reto médico en cuanto a si realizar un abordaje expectante de lesiones con potencial de malignización o un abordaje terapéutico. Es entonces donde la RFA-USE podría tener algún beneficio para este tipo de lesiones sólidas también, principalmente en aquellas que no son de manejo quirúrgico por diferentes motivos (tamaño tumoral pequeño, paciente de alto riesgo quirúrgico o que rehúsan cirugía), lesiones que son sintomáticas o que son bien diferenciadas con bajo potencial de malignización (en este último escenario se utilizaría como alternativa a la vigilancia) [6, 1].

Con la presente investigación en este contexto, se pretende analizar de forma retrospectiva los datos encontrados sobre la efectividad, seguridad y buscar asociaciones que predigan una mejor respuesta según el tipo y características de los pTNE. Asimismo, se proyecta analizar, de forma

retrospectiva, los datos encontrados sobre la efectividad y seguridad, además de identificar factores predictivos de respuesta según el tipo y las características de los pTNE.

Los insulinomas son los tumores neuroendocrinos funcionantes del páncreas (pTNE-F) más frecuentes, cuyo manejo de primera línea, según la Sociedad Europea de TNE (ENETS, por sus siglas en inglés) continúa siendo la cirugía; sin embargo, esta consiste en enucleación y hasta pancreatectomía parcial, técnicas con alta morbilidad para el paciente, confiriéndole riesgo de fístula pancreática, trombosis venosa profunda e insuficiencia pancreática. La RFA-USE en los últimos años ha venido a posicionarse como una opción alternativa a la cirugía, ofreciendo la ventaja de ser mínimamente invasiva, e igual de efectiva, en pacientes seleccionados, alcanzando en las pocas series de casos reportados (la mayor de ellas de apenas 10 pacientes en Europa) un éxito técnico del 100 %.

A pesar de que los datos publicados en la literatura se basan en series pequeñas, el éxito técnico y clínico que se ha demostrado con esta técnica plantea la posibilidad de realizar un cambio en el manejo global de esta patología y considerar, en un futuro, a la RFA-USE como terapia de primera línea para el manejo de una proporción de insulinomas (7).

Ante esto, la presente investigación tiene como objetivo conocer la efectividad y seguridad de la RFA-USE en una serie de pacientes con lesiones sólidas de páncreas, lo cual podría aportar mayor data a la comunidad científica tanto a nivel regional como mundial.

La terapia con RFA-USE de lesiones pancreáticas sólidas se viene implementando en Costa Rica desde el 2020, convirtiéndolo en país pionero a nivel mundial. Con el tiempo se ha adquirido mayor experiencia, con refinamiento de la técnica y, paralelamente, un aumento en la demanda, dado que esta se ha popularizado en otras especialidades y, mediante abordajes interdisciplinarios, se ha conseguido una mejor selección de los pacientes. Existe la posibilidad de estar ante la nueva terapia de elección de este tipo de lesiones, lo que cambiaría radicalmente los paradigmas de abordaje y manejo actuales, pero para llegar a ello es necesario demostrar que los eventos adversos de esta técnica son menores y reducidos, frente a una alta efectividad para curar o tratar este tipo de lesiones.

## **1.2 Hipótesis**

¿Cuáles son las características demográficas y clínicas de los pacientes con lesiones sólidas de páncreas tratados con RFA-USE en los hospitales Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, San Juan de Dios y México entre junio 2020 y marzo 2024?, ¿cuáles han sido los resultados en términos de éxito técnico, éxito clínico, seguridad y efectividad de esta terapia en dichos pacientes?

### 1.3 Introducción

La ablación por radiofrecuencia (RFA) ha sido previamente utilizada en el manejo de múltiples tumores, primordialmente hepatocarcinoma (8). El principio de la RFA es generar una lesión local térmica a través de la administración de una corriente alterna de alta frecuencia, con el objetivo de llevar el tejido neoplásico a una temperatura que oscila entre los 60 y 100 °C para generar desnaturalización proteica y consiguiente necrosis (8).

El ADCP es pobremente vascularizado con un microambiente altamente supresivo a la acción antitumoral del sistema inmunológico. La RFA favorece la liberación de interleucinas con actividad proinflamatoria, aumentando el flujo circulatorio alrededor del tumor y estimulando la actividad antitumoral intrínseca (9). Estudios animales han demostrado que la RFA de tumores pancreáticos elevan el número de células dendríticas y promueven un incremento significativo de las células T CD4 y CD8 (10).

Adicionalmente, se demostró un aumento en los niveles de la molécula PD-L1 (ligando de muerte programada) e inhibición del bloqueo de puntos de control dirigida a PD-L1 generando una reducción sostenida del crecimiento tumoral (10). Esta evidencia sugiere que los efectos locales y abscopales de la RFA podrían retrasar la progresión tumoral, generando una modulación inmunológica que mejoraría la respuesta terapéutica.

La RFA se utilizó previamente para el tratamiento de tumores pancreáticos mediante abordaje quirúrgico; sin embargo, se asociaba a alta tasa de complicaciones ante la dificultad de localizar el tumor y la generación de lesión pancreática secundaria o de sus tejidos circundantes, por lo cual la técnica cayó en desuso. Hoy en día con el advenimiento del ultrasonido endoscópico se retoma el interés por esta terapia al poder administrarla bajo visión endosonográfica directa en tiempo real (11). Así pues, la RFA-USE de lesiones pancreáticas es una modalidad terapéutica emergente, mínimamente invasiva que se viene desarrollando desde hace aproximadamente de 8 a 10 años. Se ha abierto paso como indicación en el tratamiento de pTNE-F y pTNE-NF, ADCP e incluso lesiones quísticas de páncreas. Recientemente se ha comunicado que se trata de un método seguro, con una tasa de efectos adversos que va entre el 6.7 y el 13.7 % y éxito técnico superior al 90 % en la mayoría de las series (12).

A pesar de su creciente aplicación en diversas áreas de la medicina, su potencial en el tratamiento específico de lesiones pancreáticas aún está en investigación y se requiere de más estudios, ya que a la fecha la mayor parte de la evidencia está basada en series de casos y existe una brecha de conocimiento con respecto a la eficacia a largo plazo, el seguimiento y el impacto en la supervivencia de los pacientes. En el ámbito nacional y centroamericano, este sería el primer trabajo realizado acerca de la terapia RFA-

USE. A nivel del continente americano existe un trabajo de un centro ecuatoriano (6) que involucra exclusivamente casos de ADCP, siendo este al mismo tiempo la serie más grande reportada mundialmente con 26 pacientes.

## **1.4 Objetivos**

### **1.4.1 Objetivo general**

Analizar la seguridad y efectividad de la terapia de ablación por radiofrecuencia de lesiones sólidas de páncreas en pacientes de los hospitales San Juan de Dios, Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia y México entre junio 2020 y marzo 2024.

### **1.4.2 Objetivos específicos**

1. Evaluar la seguridad de la técnica de ablación por radiofrecuencia en pacientes con lesiones sólidas de páncreas atendidos en los hospitales San Juan de Dios, Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia y México en el periodo entre junio 2020 y marzo 2024.
2. Establecer el éxito técnico (definido como factibilidad de realizar la técnica) y éxito clínico (definido como respuesta terapéutica clínica o radiológica en pTNE) de la RFA-USE en pacientes con lesiones sólidas de páncreas que se les aplicó esta terapia en los hospitales San Juan de Dios, Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia y México en el periodo entre junio 2020 y marzo 2024.
3. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con lesiones sólidas de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia en los hospitales San Juan de Dios, Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia y México en el periodo entre junio 2020 y marzo 2024.

## **CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Adenocarcinoma de páncreas**

#### **2.1.1 Consideraciones generales**

##### **2.1.1.1 Definición**

El ADCP es un tumor maligno relativamente común, cuya incidencia y mortalidad está en aumento (13). Usualmente, se diagnostica en estadios avanzados y su pronóstico suele ser muy malo, ya que la sobrevivida a los 5 años del diagnóstico es de solamente el 5 % (2, 13). Su origen radica de las células exocrinas del páncreas que crecen en medio de un estroma fibroinflamatorio, el cual es hipovascular, con pobre densidad de capilares y alta presión del fluido intersticial, lo cual genera pobre perfusión epitelial (14).

La apariencia del ADCP es la de una masa de bordes pobremente definidos e infiltrativos, de color amarillo-grisácea, esclerótica y con invasión perineural en casi todos los casos. La invasión linfática y vascular son frecuentes, al igual que la presencia de necrosis (14). Los mecanismos moleculares que explican su comportamiento tan agresivo son pobremente entendidos, pero se cree que tiene gran relación con la invasión perineural, la marcada tolerancia a la deprivación de nutrientes y el abundante estroma (14).

##### **2.1.1.2 Epidemiología y población de riesgo**

En el 2023, aproximadamente 64 050 personas fueron diagnosticadas con cáncer de páncreas en Estados Unidos (15). Constituye el onceavo cáncer más comúnmente diagnosticado en dicha nación y la tercera causa de muerte. Se estima que para el 2030 se convierta en la segunda causa de fallecimientos en ese país, mientras que a nivel mundial es la séptima (14).

La mayoría de los pacientes se diagnostican con enfermedad localmente avanzada o metastásica y la resección quirúrgica es posible solo entre el 10 y el 20 % en el momento del diagnóstico, pero, incluso en estos últimos, el cáncer recurre en la mayoría de los pacientes entre los 12 y 22 meses poscirugía (14). Aproximadamente el 85 % de los adenocarcinomas de páncreas son de aparición esporádica, 10 % son familiares y 5 % por síndromes genéticos (15).

### 2.1.1.3 Factores de riesgo

#### a. Edad

La edad avanzada es un factor de riesgo importante para desarrollar adenocarcinoma de páncreas, siendo 70 años la edad promedio al momento del diagnóstico y el 90 % de los pacientes se diagnostican después de los 55 años, solamente el 7 % antes de los 50 años (15). Lo anterior se debe a que la mayoría de los defectos genéticos se adquieren a través de varios años (14).

#### b. Genética

El mayor factor de riesgo para la aparición del ADCP es la historia familiar, definida como al menos dos familiares de primer grado (FPG) con esta afección. Este tipo representa entre el 10 y 15 % de todos los ADCP. El riesgo aumenta según el número de familiares afectados, así entonces quienes cuenten con tres familiares enfermos tienen 40 % más riesgo de desarrollar ADCP en su vida (32 veces más que la población general); los que posean dos desarrollan un riesgo del 10 % (6.4 veces más que la población general) y con un familiar afectado el riesgo es de 6 % (4.6 veces más que la población general) [14].

En la Tabla 1 se muestran los síndromes genéticos asociados a la aparición de ADCP.

**Tabla 1** *Desórdenes familiares asociados a la predisposición de ADCP*

Enfermedad	Gen / Vía molecular	Riesgo (%)
Pancreatitis hereditaria	PRSS1 / SPINK1	40
Síndrome de Peutz-Jeghers	LKB1	30
Melanoma múltiple mole familiar atípico	CDKN2A	15
Cáncer hereditario de mama y ovario	BRCA2	5
Cáncer familiar de mama	PALB2	¿?
Ataxia telangiectasia	ATM	5
Familiar (3 FPG)	Desconocido	40
Familiar (2 FPG)	Desconocido	10
Familiar (1 FPG)	Desconocido	6

Nota: FPG: familiar de primer grado. Adaptado de (14).

### c. Ambiental

El tabaco, los hidrocarburos clorados y los policíclicos aromáticos se han asociado con la aparición de ADCP. El alcohol en altas dosis (> 9 bebidas/día) también se ha asociado con un riesgo aumentado de aparición de ADCP (14).

### d. Factores médicos

La pancreatitis crónica, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad son factores de riesgo ya claramente definidos como partícipes incluso en la patogénesis del tumor (14).

## 2.2 Patogénesis

### 2.2.1 Patogénesis molecular

El adenocarcinoma de páncreas tiene lesiones precursoras, las cuales se pueden clasificar en precursores macroscópicos o microscópicos (16). Los precursores microscópicos incluyen la neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN) y las lesiones atípicas planas (AFL, por sus siglas en inglés) [16]. Ambas lesiones han dado origen al concepto de metaplasia acinar-ductal y la secuencia de metaplasia-displasia en la carcinogénesis pancreática (16).

#### *PanIN*

Son lesiones pequeñas (< 0.5 cm en diámetro), mucinosas-papilares, con fenotipo ductal y se clasifican en PanIN de bajo o alto grado. Se sabe que el 82 % de los ADCP provienen de una PanIN (16).

Las mutaciones genéticas asociadas a estas son distintas y le confieren su carácter de alto o bajo riesgo, siendo que las vinculadas con el gen KRAS se pueden observar tanto en lesiones de bajo como de alto riesgo, mientras que las ligadas con los genes CKN2A, TP53 y SMAD4 generalmente solo se encuentran en lesiones de alto grado (16, 17, 18).

#### *AFL*

Las AFL son lesiones pequeñas, tubulares, con epitelio plano o cuboide con atipia, rodeado de estroma reactivo y están implicadas en cáncer de tipo familiar (con predisposición genética) (16, 19).

Por otra parte, en la clasificación de precursores macroscópicos del ADCP se incluyen la neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN), las neoplasias quísticas mucinosas (MCN) y las neoplasias tubulopapilares intraductales (ITPN) [16].

#### *IPMN*

Son lesiones macroscópicamente visibles (> 1 cm de diámetro), mucinosas e intraepiteliales. Se clasifican en si se originan del ducto principal, de ramas secundarias o el tipo combinado; según su fenotipo inmunohistoquímico, se clasifican en tipos gástrico, intestinal o pancreatobiliar (16, 20–22). Un cuarto tipo de IPMN es el oncocítico (IOPN, por sus siglas en inglés de neoplasia papilar oncocítica intraductal), cuyo comportamiento es completamente distinto al de los otros tres tipos descritos previamente. El IOPN está casi siempre relacionado con displasia de alto grado o carcinoma invasor y tiende a recurrir, aunque a pesar de esto su pronóstico posresección quirúrgica es excelente (16).

Las mutaciones en genes KRAS y GNAS son típicas en los IPMN y frecuentemente ocurren de manera concomitante (16).

#### *MCN*

Son quistes grandes, uni o multiloculares, de pared gruesa o calcificada, suelen ocurrir en el páncreas distal de mujeres en edad media. Los MCN de bajo grado poseen estroma ovárico, haciendo alusión a que su inmunohistoquímica es positiva para receptores de estrógenos y progesterona (16, 23).

Los MCN de alto grado tienen una arquitectura compleja con proyecciones papilares y áreas sólidas. Las mutaciones en genes CDKN2A, TP53 y SMAD4 son características de los MCN de alto grado (16).

#### *ITPN*

Son lesiones conectadas al sistema ductal del páncreas, pero no producen mucina, por lo que no forman quistes. Su arquitectura es tubular. Por lo general, son lesiones de alto grado y su mutación más característica es en el gen PIK3CA (16, 24).

### 2.2.2 Microambiente tumoral

Además del rol molecular previamente expuesto, las interacciones con células no neoplásicas del microambiente tumoral también juegan un papel importante en la carcinogénesis del ADCP, generando un microambiente inmunosupresivo dentro del tumor (25).

El ADCP presenta múltiples alteraciones en diferentes subtipos de células inmunológicas, dejando como resultado un microambiente tumoral inmunosupresivo o «frío» para la acción antitumoral propia que ejercería un sistema inmunológico óptimo. Parte de estas alteraciones son la aumentada acción de las células inmunosupresivas de tipo T reguladoras y las células supresoras derivadas de mielocitos, las cuales previenen/regulan a la baja el ataque inmunomediado contra células tumorales. Además, existen macrófagos asociados a tumores, los cuales promueven la progresión de lesiones precancerosas mediante la secreción de interleucina 6 (25, 26).

Las alteraciones inmunológicas que ocurren en el ADCP influyen directamente la progresión de la enfermedad y contribuyen a la falta de respuesta a la inmunoterapia, como se ha demostrado en estudios, por ejemplo, con los inhibidores de puntos de control (25, 27, 28).

Las interacciones con células de tipo no inmunológico también contribuyen al desarrollo del ADCP. Estos tumores son ricos en estroma desmoplásico denso, producido por fibroblastos asociados al cáncer (CAF, por sus siglas en inglés). Los CAF poseen funciones tanto promotoras como supresoras tumorales, ya que proveen de nutrientes y material metabólico al tumor, lo que favorece su crecimiento. Parte de las sustancias que brinda al tumor son aminoácidos y lípidos; además, generan señales paracrinas que promueven el crecimiento y supervivencia de células tumorales (25).

Por otra parte, los CAF modulan el microambiente inmunológico, ya que promueven la exclusión de células T, con lo cual generan inmunosupresión en el ambiente tumoral, lo que consecuentemente inclina la balanza hacia el crecimiento del tumor. Por otra parte, los CAF actúan como células presentadoras de antígenos, rol que aún no está muy claro el resultado neto, pero deja entrever que existen posibles mecanismos adicionales participantes de la inmunomodulación (25).

Esta característica dual de los CAF, como promotores y como supresores de tumores, se puede explicar en parte por la heterogeneidad funcional de sus subtipos. Se han identificado diferentes subtipos de CAF, como los miofibroblásticos y los inflamatorios, ambas clases con distinto funcionamiento en la carcinogénesis del ADCP (25, 29, 30).

Los CAF presentadores de antígenos expresan complejo de histocompatibilidad mayor de clase II y presentan los antígenos a células T, demostrando comunicación con el sistema inmunológico.

Otras células dignas de ser mencionadas por su rol en el microambiente tumoral son los axones periféricos que inervan el ADCP, los cuales liberan aminoácidos importantes para el crecimiento tumoral, el cual se desarrolla en un ambiente pobre en nutrientes. En estudios animales, la ablación de nervios ha demostrado enlentecer el crecimiento neoplásico (31, 32).

## **2.3 Diagnóstico**

### **2.3.1 Signos y síntomas**

La mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas no desarrollan síntomas, sino hasta estadios avanzados de la neoplasia, lo cual contribuye a que el diagnóstico sea tardío en la mayoría de los enfermos (25, 33).

Los síntomas de ADCP suelen ser vagos e inespecíficos. Los tres síntomas más comunes son hiporexia, indigestión y cambios en el hábito intestinal. El 70 % de los ADCP se localizan en cabeza de páncreas y, con frecuencia, se presentan como ictericia obstructiva, coluria, fatiga, pérdida de peso e insuficiencia pancreática (25, 34, 35).

Los ADCP localizados en cuerpo y cola de páncreas presentan sintomatología aún más inespecífica, incluyendo dolor abdominal, dorsalgia, caquexia (35).

La diabetes de reciente aparición o el empeoramiento de esta condición conocida de previo, debe alertar al médico de la posibilidad del desarrollo de ADCP (35, 36).

En raras ocasiones (3 %), un episodio de pancreatitis aguda puede representar el debut de la neoplasia (25, 35).

### **2.3.2 Laboratorio**

El biomarcador más comúnmente utilizado es el antígeno CA 19-9, el cual es un antígeno expresado por células neoplásicas del adenocarcinoma de páncreas, pero también por células normales del sistema pancreatobiliar, estómago, colon, endometrio y glándulas salivales, así como en patologías

benignas de estos órganos (37, 38). El CA 19-9 se eleva solamente en el 65 % de los ADCP resecables, por lo tanto, es evidente su baja sensibilidad y especificidad (37, 39).

Cabe destacar que el CA 19-9, al ser un antígeno relacionado con el grupo sanguíneo (antígeno de Lewis), no se puede medir en poblaciones que no lo expresen (entre 4 y 15 % de la población) [37, 39, 40].

Por lo anterior, es que el CA 19-9 muestra su mayor utilidad no como marcador diagnóstico, sino en permitir evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes en quienes se encontraba elevado al momento del diagnóstico (37).

Otro marcador útil es el antígeno carcinoembrionario (CEA). Este, a diferencia del anterior, tiene una especificidad muy alta, pero su sensibilidad es baja. Suele utilizarse como marcador diagnóstico en neoplasias quísticas de las cuales pueda tomarse muestra del líquido contenido en ellas mediante abordaje con USE (37, 41).

Se han identificado otras moléculas potenciales biomarcadores en suero del ADCP. Entre estas destacan: PAM4, CA494, CA50, CA242, CAM 17.1-Ab, PTHrp y sub  $\beta$ -HCG (37).

PAM4 es un anticuerpo contra MUC1, que es una molécula altamente específica de las células neoplásicas del ADCP y no se produce por ningún otro tipo de célula (37, 42). Su expresión inicia desde etapas tempranas en el desarrollo del ADCP, incluyendo lesiones precursoras, por lo que se cree que un anticuerpo contra esta (el PAM4) tiene alto potencial como biomarcador útil en el tamizaje (37).

Por otra parte, existen mutaciones genéticas y epigenéticas que se pueden detectar en el jugo pancreático obtenido, ya sea por USE o por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Entre estas destacan metilaciones, microARN, K-ras, TP53. Las últimas dos llaman la atención a propósito de que, a pesar de estar presentes en la mayoría de ADCP, parecen tener baja especificidad y sensibilidad. (37, 43- 47).

### **2.3.3 Imágenes**

Las técnicas de imagen validadas para vigilancia y diagnóstico de ADCP son la tomografía computarizada (TC), 18-fluorodesoxiglucosa tomografía por emisión de positrones (FDG-PET), ultrasonido abdominal, ultrasonido endoscópico (USE) y resonancia magnética/colangiopancreatografía por resonancia magnética (RM/MRCP) [48].

La TC posee relativamente baja sensibilidad para la detección de lesiones subcentrímetras, además de que acarrea un riesgo adicional para el paciente como lo es la radiación acumulada por estudios a repetición (48). A pesar de esto, sigue siendo el estudio de elección para estadiaje del ADCP (48, 49).

La tomografía de alta calidad con medio de contraste intravenoso con protocolo de páncreas de fase dual es el mejor método diagnóstico y permite definir si la persona es candidata a resección quirúrgica (50).

La angiotomografía de páncreas con tomografía de tórax y pelvis permite estudiar la extensión de la enfermedad, la relación con estructuras vasculares y, por ende, determinar la vía de tratamiento que se debe seguir (25, 35).

El ultrasonido abdominal (US) posee baja sensibilidad para la detección de anomalías pequeñas del parénquima pancreático y, frecuentemente, la valoración de esta glándula es incompleta o poco clara, especialmente en sujetos con obesidad, por lo que, para temas de vigilancia en un tamizaje de poblaciones de alto riesgo, se vuelve una herramienta insuficiente (48, 51).

Desde 2009 el USE y la RM/MRCP se han incorporado al arsenal de métodos diagnósticos y de vigilancia, debido a los buenos números mostrados en cuanto a sensibilidad y especificidad, incluso en lesiones subcentrímetras y lesiones precursoras de alto grado (48, 52-53). Aún es tema de debate cuál de estas modalidades es mejor en la detección de lesiones tempranas, pero el último consenso de expertos estableció que ambas son equivalentes y es indistinto utilizar una u otra, o bien alternarlas entre sí, aspecto que ya fue incorporado en las guías de manejo de las principales asociaciones de especialistas a nivel mundial (48, 54-57).

Con respecto al USE, su mayor ventaja radica en la proximidad con que se puede realizar la evaluación del páncreas, lo cual lo hace ideal para la identificación de lesiones muy pequeñas que por otros métodos diagnósticos pueden pasar fácilmente desapercibidas, así como la posibilidad de toma de biopsia del tejido neoplásico para su análisis histopatológico, que representa un beneficio frente a la RM/MRCP (48). La sensibilidad del USE ronda entre el 81 y el 100 %, con especificidad de 73-100 %, valores superiores a los demostrados por la TC (sensibilidad de 53-74 %, especificidad 53-94 %) y a RM (similares a los de TC) [48, 58]. Para lesiones pancreáticas menores a 3 cm esta superioridad es aún más marcada a favor del USE (59, 60).

El perfil de seguridad del USE es bastante bueno, siendo que el riesgo de complicaciones de un USE diagnóstico es menor del 0.3 % (48, 61). Potenciales complicaciones incluyen la perforación de órganos adyacentes, broncoaspiración o bacteriemia. Estas suelen presentarse luego de punciones con aguja para tomas de biopsias, donde las más frecuentes son dolor, pancreatitis aguda, hemorragia, fiebre o infecciones (48, 62-64).

Otra complicación que, aunque rara, está descrita es la siembra de células tumorales en órganos aledaños como el estómago y el duodeno (48, 65), principalmente preocupante en el caso de siembras en estómago, ya que en caso de que sea en duodeno, esta última es una estructura que forma parte de la resección quirúrgica como parte del tratamiento del ADCP resecable (48, 66). Cabe mencionar que, a pesar de esto, el riesgo de siembras sigue siendo menor en USE que en abordajes percutáneos.

La toma de biopsia a través de USE tiene alto rendimiento diagnóstico, con una sensibilidad de 87-91 % y una especificidad del 94-96 % (67, 68), tanto al utilizar agujas finas para aspiración (FNA) como para toma de biopsia (FNB), siendo significativamente mejor la toma con FNB (48).

La RM constituye una alternativa a la TC en pacientes conocidos alérgicos a medios de contraste yodados (69). Su uso está reservado para pacientes con contraindicaciones para la realización de TC, insuficiencia renal significativa o alergias severas al yodo (25).

En estudios donde se comparó la RM directamente con otras modalidades de diagnóstico por imágenes de ADCP, la RM superó a la TC (70). En tres estudios (71-73), la RM demostró ser el mejor método diagnóstico para estadiar el ADCP y determinar el compromiso arterial del tumor (70). Otros dos estudios demostraron que el uso de RM con difusión ponderada aumenta la sensibilidad del estudio (70, 74).

A manera global, la sensibilidad, especificidad y certeza diagnóstica de la RM es de 93 %, 89 % y 90 %, respectivamente, para la detección del ADCP (70).

**Tabla 2** Resumen de sensibilidad, especificidad y certeza diagnóstica de las diferentes modalidades de imágenes, en el diagnóstico de ADCP

Modalidad de imagen	Sensibilidad	Especificidad	Certeza diagnóstica
<b>RMI</b>	93 % (88-96 %)	89 % (82-94 %)	90 % (86-94 %)
<b>TC</b>	90 % (87-93 %)	87 % (79-93 %)	89 % (85-93 %)
<b>PET</b>	89 % (85-93 %)	70 % (54-84 %)	84 % (79-89 %)
<b>USE</b>	91 % (87-94 %)	86 % (81-91 %)	89 % (87-92 %)
<b>US abdominal</b>	88 % (86–90 %)	94 % (87-98 %)	91 % (87-93 %)

Fuente: Adaptado de (70).

### 2.3.4 Histología

La biopsia de núcleo con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico es la recomendada para obtener tejido tumoral suficiente que permita el diagnóstico histológico y el análisis molecular (25).

Aunque el diagnóstico de ADCP puede realizarse con un análisis histológico convencional, la inmunohistoquímica es útil para distinguir el ADCP de otros primarios cuando se toma muestra de lesiones metastásicas. El ADCP expresa citoquinas CK7, CK19, CK18 y, algunas veces, CK20. CEA, CA 19-9, CA-125, MUC1, MUC4, MUC5AC también suelen ser positivas en estas tinciones especiales del ADCP (16).

Además de identificar la estirpe, la histología permite definir el grado de diferenciación que presenta el tumor, lo cual se traduce en pronóstico (75, 16).

Por otra parte, el análisis molecular también es útil para distinguir el tipo de tumor y con ello brindar una terapia personalizada, mucho más dirigida, según sean las mutaciones que presente la neoplasia. Entre estas mutaciones se encuentran KRAS, SMARCB1, GNAS [16,76-78].

## 2.4 Estadiaje

El Comité Conjunto Americano sobre Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) posee una clasificación basada en las siguientes características: tamaño del tumor, compromiso ganglionar y metástasis a distancia. Esta clasificación permite valorar el pronóstico del ADCP (25, 79).

**Tabla 3** Estadía de del ADCP según el American Joint Committee on Cancer (8.ª ed.)

DEFINICIONES						
Tumor Primario (T)						
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario					
<b>Tis</b>	Carcinoma <i>in situ</i> (PanIN-3, IPMN o MCN con displasia de alto grado)					
<b>T1</b>	Tumor ≤ 2 cm en el diámetro mayor					
<b>T2</b>	Tumor > 2 cm y ≤ 4 cm en el diámetro mayor					
<b>T3</b>	Tumor > 4 cm en el diámetro mayor					
<b>T4</b>	Tumor de cualquier tamaño que involucre tronco celiaco, arteria mesentérica superior o arteria hepática común					
Ganglios Linfáticos Regionales (N)						
<b>N0</b>	Sin metástasis linfáticas regionales					
<b>N1</b>	Metástasis en 1-3 ganglios regionales					
<b>N2</b>	Metástasis en ≥ 4 ganglios regionales					
Metástasis a distancia (M)						
<b>M0</b>	Sin metástasis a distancia					
<b>M1</b>	Con metástasis a distancia					
Estadio	T	N	M	Resecable, mediana de supervivencia (meses)	Irresecable, mediana de supervivencia (meses)	% de pacientes
<b>0</b>	Tis	N0	M0	N/A	N/A	N/A
<b>1ª</b>	T1	N0	M0	50	-	1
<b>1B</b>	T2	N0	M0	33	-	4
<b>IIA</b>	T3	N0	M0	21	-	1
<b>IIB</b>	T1-T3	N1	M0	24	-	13
<b>III</b>	Cualquier T o T4	N2 o cualquier N	M0	16	15	29
<b>IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1	a.	8	52
<b>General</b>				20	11	

Fuente: Adaptado de (14).

Si una lesión tumoral es o no resecable está determinado por la posibilidad de remover completamente el cáncer y se evalúa para seleccionar el tratamiento para tumores localizados, ya que permite elegir el tratamiento inicial óptimo en estos casos (25, 35, 80).

De forma práctica, cada caso de ADPC se define como resecable, limítrofe resecable, localmente avanzado, o metastásico basado en el grado de contacto o de invasión que presente el tumor hacia la vasculatura mesentérica superior o celiaca, así como a la arteria hepática y otras estructuras a distancia (35). La resecabilidad del tumor puede ser aún mejor entendida, según se observa en la Tabla 4.

**Tabla 4** Clasificación de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para el ADCP, según estadios de resecabilidad

Clasificación NCCN	Criterio anatómico arterial	Criterio anatómico venoso	Tratamiento recomendado
<b>Resecable</b>	Tumor no contacta arterias mesentérica superior, celiaca ni hepática común	Tumor contacta $\leq 180^\circ$ con las venas porta o mesentérica superior	Resección quirúrgica primaria, seguido de quimioterapia sistémica
<b>Limítrofe resecable</b>	Tumor contacta las arterias mesentérica superior o celiaca $\leq 180^\circ$ ; o contacta con la arteria hepática común; o contacta $> 180^\circ$ pero permite resección/reconstrucción segura; o contacta con alguna variante anatómica arterial.	Tumor contacta $> 180^\circ$ con la vena mesentérica superior o porta, pero permite reconstrucción quirúrgica; o contacto del tumor $\leq 180^\circ$ con la vena mesentérica superior o porta con contornos irregulares y permite reconstrucción quirúrgica o contacto tumoral con la vena cava inferior.	Quimioterapia neoadyuvante o quimio-radioterapia neoadyuvantes, seguidos de nuevo estadiaje y considerar resección
<b>Localmente avanzado, irresecable</b>	Tumor contacta $> 180^\circ$ con la arteria mesentérica superior o celiaca; o contacta con la primera rama yeyunal de la arteria mesentérica superior	Tumor contacta con la rama proximal yeyunal de la vena mesentérica superior; o reconstrucción imposible de las venas mesentérica superior o porta, debido a la extensión tumoral	Quimioterapia primaria o quimio-radioterapia; si hay respuesta, valorar posible resecabilidad posterior al tratamiento de inducción
<b>Metastásico</b>	Enfermedad metastásica a distancia (incluye metástasis ganglionares no regionales)	Enfermedad metastásica a distancia (incluye metástasis ganglionares no regionales)	Terapia paliativa

Fuente: Adaptado de (81).

## 2.5 Tratamiento

Este apartado no pretende entrar en detalle acerca de categorías, mecanismos ni tipos de terapias administradas por especialidades como oncología médica y cirugía, sino solamente destacar ciertos

pormenores que permitan una mejor comprensión de los estadios irresecables (es decir, localmente avanzados y metastásicos), que son en los que se enfoca este trabajo.

Como se observa en la Tabla 4, según el estadiaje tumoral, se define el manejo más apropiado, no sin antes tomar en cuenta la funcionalidad del paciente y si es o no candidato a distintas terapias, según su estado general.

Es relevante notar que, muchos de los subtipos de ADCP son susceptibles a terapias dirigidas, según las mutaciones genéticas que presente el tumor. Aproximadamente 10-15 % de los ADCP se asocian a mutaciones heredadas, pero el 100 % las tiene somáticas en diferentes genes y en distintas combinaciones de estos (25). Entre estas destacan las BRCA1/BRCA2 (se encuentran en 5-10 % de los ADCP tanto familiares como no familiares), inestabilidad de microsatélites (representa el 1 %) y las KRAS (presentes en el 90-95 %) [25].

La quimioterapia neoadyuvante o radioterapia previa a la cirugía en ADCP-LA y en la mayoría de los ADCP limítrofes resecables, se ha utilizado con el afán de mejorar la resección con márgenes negativos y potencialmente inducir una disminución en la categoría del tumor (*downstaging*) e inducir al paciente a un estadio donde obtenga el beneficio de ser llevado a cirugía. El tratamiento de la enfermedad no resecable y la metastásica varía ampliamente, según la respuesta a tratamiento, la existencia de mutaciones genéticas como las mencionadas previamente y el estado general del paciente (25).

En la mayoría de los casos, la quimioterapia estándar de primera línea para enfermedad localizada es FOLFIRINOX o gemcitabina con paclitaxel unido a albúmina. La segunda línea de tratamiento se decide según haya sido la primera; así, por ejemplo, si se recibió inicialmente un esquema basado en fluoropirimidinas (FOLFIRINOX, FOLFIRI, FOLFOX), la segunda línea corresponderá a un esquema basado en gemcitabina y viceversa (25).

## **2.6 Tumores neuroendocrinos (neoplasias neuroendocrinas)**

### **2.6.1 Consideraciones generales**

Las neoplasias neuroendocrinas (NEN/TNE) gastroenteropancreáticas (GEP) comprenden un grupo heterogéneo de tumores de lento crecimiento provenientes de las células neuroendocrinas del tracto gastrointestinal. A pesar de que se han considerado una neoplasia relativamente rara, su incidencia está en aumento, secundario probablemente al aumento en el diagnóstico de hallazgos incidentales con el uso de tecnologías como la endoscopia y los estudios de imágenes cada vez con mejor resolución (82).

El tracto gastrointestinal es el principal sitio de desarrollo de neoplasias neuroendocrinas, de las cuales las gastroenteropancreáticas representan el 70-90 %. (82, 83). A pesar de su lento crecimiento y proliferación, el potencial maligno de estas lesiones es notable, incluyendo su alta tasa de metástasis. Las características histológicas, incluyendo el grado y diferenciación del tumor, disponen de un significativo valor pronóstico (82-85).

Se sabe que el único manejo curativo de esas neoplasias es la resección, ya sea endoscópica o quirúrgica, según sea el caso (82). Para la enfermedad localizada, la resección quirúrgica con disección ganglionar regional es usualmente curativa, con buenas tasas de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global (86).

Debido a que el enfoque de este trabajo es hacia lesiones sólidas de páncreas, a continuación se detallará de forma específica los TNE del páncreas (pTNE).

### **2.6.2 Definición**

Las NEN/TNE se pueden encontrar en todos los órganos, principalmente en pulmón, tracto digestivo y páncreas. Los pTNE, descritos por primera vez en 1869, son un subgrupo de TNE con comportamiento biológico relativamente distinto al ADCP, por lo que su manejo clínico también es diferente (87).

Tener extenso conocimiento de las características histológicas y el mecanismo biológico es prerequisite para realizar el diagnóstico, estadiaje y tratamiento, así como para establecer el pronóstico de estas neoplasias (87).

### **2.6.3 Clasificación**

Los pTNE se clasifican clínicamente en funcionantes (pTNE-F) y no funcionantes (pTNE-NF), dependiendo de si secretan hormonas o péptidos que se asocian a la presencia de síndromes clínicos (87).

Existen nueve síndromes clínicos bien reconocidos para los TNE-F, mejor descritos en la Tabla 8 (88). Es fundamental tener esto en consideración, ya que la clasificación de un pTNE estará dada por la presencia de alguno de estos síndromes y no solo por los marcadores de inmunohistoquímica en la pieza histológica (88, 89).

El 60-90 % de los pTNE son no funcionantes y, por ende, asintomáticos (87). A pesar de lo anteriormente expuesto, la realidad es que los TNE-NF pueden secretar péptidos y otras sustancias (polipéptido pancreático, neurotensina, ghrelina, enolasa específica neuronal, cromograninas, entre otras) y en la mayoría de los casos (más del 70 %) de hecho lo hacen, pero estas no traducen sintomatología alguna para el paciente, por lo que de ahí su nombre de no funcionante (88).

### **2.6.4 Epidemiología y población de riesgo**

En algunas autopsias se ha encontrado que los pTNE ocurren en un 0.5-1.5 %, pero son funcionantes o sintomáticos en menos de 1 de cada 1000 casos. Esto resulta en una tasa de detección de 1: 100 000 personas, volviéndolos acreedores del 1-2 % del total de las neoplasias de páncreas y del 0.49 % de todos los tumores en general (88).

Los GEP-TNE son tumores raros con una incidencia anual de 6.98 por cada 100 000 personas en el 2012, en Estados Unidos. Se ha notado un aumento en la incidencia anual, principalmente en población mayor de 65 años (23.5 por 100 000). El orden de frecuencia de los GNE-TNE de mayor a menor afectación, según localización dentro del tracto gastrointestinal, es intestino delgado, seguido de recto y, luego, páncreas (0.48 por cada 100 000 personas) [86].

Las metástasis hepáticas ocurren en el 50-75 % de los pacientes con TNE. Los sitios más frecuentes de localización del tumor primario cuando al diagnóstico se identifican metástasis hepáticas son en primer lugar intestino delgado, segundo páncreas y tercero el colon (86).

La sobrevida global varía dependiendo del sitio del primario y del grado histológico del tumor. En general, la sobrevida global ronda los 9.3 años. Los TNE de apéndice y recto son los que muestran la mejor sobrevida global, mientras que los de páncreas la peor. Los TNE de bajo grado (Grado 1 y Grado 2 en la

clasificación de la OMS, detallada más adelante en este escrito) son los que presentan el mejor pronóstico en cuanto a supervivencia global a largo plazo (86).

En relación con la población de riesgo, se sabe que el 10-20 % de los pTNE están asociados a síndromes genéticos de cáncer como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1 por sus siglas en inglés), síndrome de Von Hippel-Lindau y neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) [86].

### **2.6.5 Patogénesis**

Poco se sabe de la patogénesis molecular de los pTNE. Mucho de lo poco que se tiene ha venido de estudios en los síndromes genéticos, pero los mecanismos exactos que llevan al desarrollo de estas neoplasias siguen siendo no muy claros. Se han descrito alteraciones en genes supresores de tumores, amplificación de protooncogenes, pérdida de genes supresores de tumores en el cromosoma 1 o 3p, ganancias cromosomales (7q, 17q, 17p y 20q) y pérdidas cromosomales también (22q) [88].

También, se ha identificado la sobreexpresión de 66 genes y 119 menormente expresados en estos tumores en comparación con células normales de los islotes pancreáticos (88). Un segundo estudio encontró, luego, un total de 667 genes con sobreexpresión y 323 con menor expresión en las células tumorales en comparación con las normales de los islotes (88). A pesar de todo, son necesarios muchos más estudios que permitan identificar el verdadero significado de estos hallazgos y su valor pronóstico y eventuales dianas de tratamiento.

### **2.6.6 Grados y estadiaje**

A lo largo de la historia, los sistemas de clasificación de estadiaje han sufrido múltiples variaciones, en busca de lograr una mejor correlación entre la graduación/estadiaje y su pronóstico, lo cual conlleva, a su vez, la elección de una mejor terapia, según sea la agresividad del tumor.

En 2017 la OMS catalogó los pTNE por grados (1, 2 y 3) según la diferenciación histológica de estos, lo cual dejaba por fuera a los tumores grado 3 pobremente diferenciados, para los cuales se tenía, entonces, que utilizar la clasificación conocida para adenocarcinoma de páncreas y la mayoría de las neoplasias sólidas la reconocida clasificación TNM (T: tamaño tumoral, N: compromiso linfático y metástasis a distancia).

Ante tal divergencia, actualmente existen dos sistemas mayoritariamente empleados de dos instituciones expertas en el tema (Sociedad Europea de TNE, ENETS y la American Joint Committee on Cancer, AJCC). Recientemente, ambas clasificaciones fueron combinadas para obtener mejores resultados. De esta manera, se propuso la clasificación modificada ENETS (mENETS) adoptando algunas definiciones de estadiaje utilizadas por la AJCC.

**Tabla 5** Clasificación patológica de TNE según la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Edición	Estándares para definir el grado			
<b>2017/2019</b>	<b>TNE-G1:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bien diferenciado</li> <li>• Conteo mitótico &lt; 2/2 mm<sup>2</sup>,</li> <li>• Ki-67 ≤ 2 %</li> </ul>	<b>TNE-G2:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bien diferenciado</li> <li>• Conteo mitótico 2-20/2 mm<sup>2</sup></li> <li>• Ki-67 3 %-20 %</li> </ul>	<b>TNE-G3:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bien diferenciado</li> <li>• Conteo mitótico &gt; 20/2 mm<sup>2</sup></li> <li>• Ki-67 &gt; 20 %</li> </ul>	<b>Carcinoma neuroendocrino-G3:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pobremente diferenciado</li> <li>• Conteo mitótico &gt; 20/2 mm<sup>2</sup></li> <li>• Ki-67 &gt; 20 %</li> </ul>

Fuente: Adaptado de (87).

**Tabla 6** Definiciones de la AJCC y ENETS para el estadiaje de pTNE

Estadio	AJCC 8.ª edición y clasificación ENETS
<b>T1</b>	Tumor limitado al páncreas, ≤ 2 cm
<b>T2</b>	Tumor limitado al páncreas, 2-4 cm
<b>T3</b>	Tumor limitado al páncreas, > 4 cm, o que invade duodeno o el conducto biliar común
<b>T4</b>	Tumor invade estructuras adyacentes
<b>N0</b>	No metástasis a nódulos linfáticos regionales
<b>N1</b>	Metástasis a nódulos linfáticos regionales
<b>M0</b>	No metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia
<b>M1a</b>	Metástasis confinada a hígado
<b>M1b</b>	Metástasis en, al menos, 1 sitio fuera del hígado
<b>M1c</b>	Metástasis hepáticas y extrahepáticas

Fuente: Adaptado de (87).

**Tabla 7** Definiciones de la AJCC, ENETS y MENETS del estadiaje de pTNE

Clasificaciones AJCC 8. <sup>a</sup> ed. y ENETS			mENETS		
T	N	M	T	N	M
T1	N0	M0	T1	N0	M0
T2	N0	M0	T2	N0	M0
T3	N0	M0	T3	N0	M0
T4	N0	M0	T1-3	N1	M0
Cualquier T	N1	M0	T4	Cualquier N	M0
Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: Adaptado de (87).

## 2.6.7 Diagnóstico

### 2.6.7.1 Clínica

Tal y como se mencionó previamente, la sintomatología está dada solo por los TNE-F con sus respectivos síndromes, descritos en la Tabla 8. Las hormonas más comúnmente producidas por los TNE-F son en orden descendente: insulina, gastrina, péptido intestinal vasoactivo (VIP por sus siglas en inglés) y glucagón (86).

La mayoría de pTNE son malignos y más del 60 % presentan metástasis hepáticas al diagnóstico (86).

**Tabla 8 Síndromes asociados a TNE-F**

Nombre del tumor (síndrome)	Biomarcador	Signos o síntomas	Localización primaria	Malignidad (%)
<b>Gastrinoma (Zollinger–Ellison)</b>	Gastrina	Dolor abdominal Diarrea Síntomas esofágicos	Páncreas: 60% Duodeno: 30%	60–90
<b>Insulinoma</b>	Insulina	Síntomas de hipoglicemia	Páncreas: 99–100%	5–15
<b>Glucagonoma</b>	Glucagón	Rash, anemia Diabetes/intolerancia a glucosa Pérdida de peso Enfermedad tromboembólica	Páncreas: 99–100%	60
<b>VIPoma (Verner–Morrison, cólera pancreática, diarrea acuosa)</b>	VIP	Diarrea acuosa severa Hipocalcemia	Páncreas: 90% Otros: 10% (neural, adrenal, Tejido periganglionar)	80
<b>Somatostatinoma</b>	Somatostatina	Diabetes mellitus Colelitiasis Diarrea Esteatorrea	Páncreas: 56% Duodeno/yeyuno: 44%	60
<b>GRFoma</b>	Factor liberador de hormona de crecimiento	Acromegalia	Páncreas: 30% Pulmón: 54% Yeyuno: 7% Otros: 13%	30
<b>ACTHoma (síndrome de Cushing)</b>	ACTH	Síndrome de Cushing	Páncreas: 4–16% de todos los Cushing ectópicos	> 90
<b>pTNE causante de síndrome carcinoide (síndrome carcinoide)</b>	Serotonina, taquiquininas prostaglandinas	Diarrea Flushing Broncoespasmo Fibrosis de válvulas cardiacas	Páncreas: 100%	68–88
<b>pTNE causante de hipercalcemia</b>	PTH-RP	Síntomas de hipercalcemia Dolor abdominal	Páncreas: 100%	80–90
<b>No funcionantes (PPoma, No funcional)</b>	Ninguno (PP, CgA, NSE)	Pérdida de peso Hepatomegalia Masa abdominal Asintomáticos	Páncreas: 100%	60–90

Nota: CgA: cromogranina A, NSE: enolasa específica neuronal, PP: polipéptido pancreático, pTNE: tumor neuroendocrino del páncreas, VIP: péptido intestinal vasoactivo. Fuente: Adaptado de (88, 87).

Como se observa en la Tabla 8, cuando existe la sospecha de un pTNE-F, el diagnóstico se basa tanto en la clínica como en el biomarcador sérico, el cual dependerá del tipo de tumor. Por lo tanto, existen diferentes biomarcadores y diferentes pruebas de estimulación en casos específicos para determinar la presencia de sobreproducción hormonal (88).

#### **2.6.7.2 Laboratorio**

En este apartado se describirá someramente las pruebas bioquímicas que deben realizarse frente a la sospecha de pTNE-F, según el síndrome clínico presentado. Al final se abordará el tema de los pTNE-NF.

Para el diagnóstico de los gastrinomas, la prueba de elección es la medición de gastrina sérica frente al ayuno e idealmente con la inyección de secretina para detectar niveles superiores de 120 pg/mL (88).

En cuanto al diagnóstico de insulinomas, se realiza al medir esta hormona luego de un test de ayuno de 72 horas, identificando además de los altos niveles de insulina, una glicemia concomitante menor a 45 mg/dL (88).

Referente al diagnóstico del glucagonoma, la medición sérica de glucagón debe ser > 500-1000 pg/mL, teniendo en cuenta que existen enfermedades en las cuales este ascenso puede ser menos marcado y no descarta el diagnóstico (cirrosis, pancreatitis, diabetes mellitus, ayuno, sepsis, quemaduras, nefropatía, acromegalia, entre otras); al diagnóstico del pTNE productor de VIP, los niveles séricos de este han de ser >500 pg/mL (88).

Para el diagnóstico de somatostinomas, es más compleja la integración, ya que no todos estos tumores producen síntomas, aunque usualmente los ubicados en páncreas sí lo hacen, no existe un valor de corte específico para la medición sérica y, a veces, son tan pequeños que no son fáciles de observar en estudios de imágenes (88).

Con respecto al diagnóstico de GRFomas es importante saber que solamente el 2 % de la producción anormal de esta hormona está dada por pTNE, la enorme mayoría ocurre en tumores de la hipófisis. Por tanto, el diagnóstico de este pTNE generalmente ocurre tras documentar niveles séricos de GRF > 300 pg/mL y tener un estudio de imágenes del SNC negativo por tumor hipofisario (88).

Por último, usualmente, los pTNE-NF se encuentran en dos escenarios. El primero como hallazgo incidental en estudios de imágenes con otra indicación, el segundo en enfermedades voluminosas o metastásicas donde la sintomatología es secundaria a la invasión de otros órganos (dolor abdominal, masa abdominal, pérdida de peso, ictericia). En estos el marcador sérico más validado es la cromogranina A (CgA), la cual se encuentra elevada en el 88-100 % de los casos. También, se ha descrito el polipéptido pancreático (PP), enolasa neuronal específica, la gonadotropina coriónica humana tanto su subunidad  $\alpha$  como la  $\beta$ ; todos en presencia de una masa pancreática (88).

### **2.6.7.3 Imágenes (TC, RM, USE)**

Como se mencionó previamente, en muchos casos el hallazgo de este tipo de neoplasias es de forma incidental en estudios de imagen o endoscópicos realizados por alguna otra indicación. Está descrito que la TC es el método más comúnmente utilizado para realizar el estadiaje tumoral, ya que provee excelente definición de la anatomía del páncreas, de los ganglios linfáticos y de metástasis hepáticas (86).

### **2.6.7.4 Histología**

Una vez con la sospecha imagenológica de la lesión, se debe realizar toma de biopsia, la cual en el caso de los pTNE-NF suele realizarse por aspiración con aguja fina guiada por TC o por USE (86). En la histología el reporte determinará la presencia de células de islotes pancreáticos positivas a la inmunohistoquímica, herramienta con rol pivotal en la diferenciación de estos tumores y también para diferenciarlos de otras neoplasias pancreáticas. La inmunohistoquímica es fundamental no solo para realizar el diagnóstico, sino también para determinar la estrategia terapéutica por seguir (90). Son típicos marcadores inmunohistoquímicos de pTNE la sinaptofisina (SYN), la enolasa neuronal específica (NSE, por sus siglas en inglés), la cromogranina A (CgA) y la molécula de adhesión a células neurales (NCAM) [90].

Las células tumorales suelen agruparse en forma de nidos, trabéculas o estructuras similares a glándulas, rodeadas de un delgado estroma vascular. Los arreglos perivasculares en forma de rosetas, son una característica altamente específica de los pTNE. El citoplasma de estas células usualmente contiene gránulos neuroendocrinos, que puede ser demostrado con la inmunohistoquímica para cromogranina A (CgA). Los núcleos muestran cromatina granular con nucleolos discretos y a esta característica se le llama

patrón de «sal y pimienta». El depósito de amiloide frecuentemente se encuentra en pTNE-F, siendo particularmente característico de los insulinomas (90).

Es oportuno mencionar que el grado de atipia nuclear no necesariamente indica el potencial de malignización del tumor. Los TNE bien diferenciados generalmente presentan bajos índices mitóticos y bajo índice Ki67, por lo que en su mayoría se clasifican en G1 o G2 (clasificación de la OMS). Por el contrario, los pTNE con atipia de alto grado, patrón de crecimiento difuso, necrosis y altos índices de proliferación celular son llamados carcinomas neuroendocrinos (NEC) pobremente diferenciados. Los pTNE con morfología de bien diferenciados, pero con índices mitóticos altos o índice Ki67 alto, se clasifican como un TNE bien diferenciado G3 (90).

## **2.7 Tratamientos**

### **2.7.1 Resección quirúrgica**

En la mayoría de los casos, la resección quirúrgica continúa siendo la única terapia potencialmente curativa para los pTNE. Todas las guías de manejo de las asociaciones mencionadas en este apartado recomiendan la resección quirúrgica para todos los pTNE-F y pTNE-NF localizados (sin metástasis). Las opciones quirúrgicas incluyen enucleación simple, pancreatectomía central, pancreatectomía distal con o sin esplenectomía y la pancreatoduodenectomía (cirugía de Whipple), dependiendo de la localización del tumor (87).

En el 2012, la ENETS presentó por primera vez el abordaje «ver y esperar» para pTNE-NF menores de 2 cm, ya que se sabe que el tamaño tumoral se correlaciona con el potencial de malignización, siendo el valor de corte 2 cm, aunque este abordaje sigue siendo controversial (87,91-92). Por otra parte, Sharpe y Finkelstein (93-94) publicaron un estudio con pacientes con pTNE localizados < 2 cm en quienes se apreció mayor supervivencia global en el grupo que recibió resección del tumor en comparación con el grupo que solamente se observó (87).

Mucho más recientemente se ha incorporado al arsenal de manejo de pTNE-NF pequeños (< 2 cm), la obtención de muestra histológica guiada por USE con aguja fina con aspiración o biopsia con aguja fina (FNB), lo cual permite que, según el resultado histológico, se realice la decisión terapéutica más adecuada (87, 95).

Los estudios han reportado que pTNE-NF pequeños G3 en la clasificación de la OMS, deben ser resecados quirúrgicamente, debido a su potencial de malignidad, pero acerca de los G2, la evidencia es inconclusa (87, 96-97). Para el resto de pTNE-NF pequeños de bajo grado, según la clasificación de la OMS, el manejo conservador es el recomendado, componiéndose este de seguimiento con imágenes a repetición y biomarcadores serológicos (CgA o PP) 3 meses posterior al diagnóstico, luego por intervalos de 6 meses en el primer año y después anualmente (87).

Es interesante que con lo concerniente a pTNE metastásicos al momento del diagnóstico, la resección del tumor primario ha demostrado disminuir el riesgo de muerte a 5 años, al reducir la carga tumoral general (87, 98).

En relación con la disección ganglionar, se sabe que el compromiso linfático es un factor de riesgo independiente para determinar la sobrevida libre de enfermedad y la global en pacientes con pTNE. Debido a lo anterior, la resección ganglionar es necesaria para una resección tumoral radical (87, 99-100). El tamaño tumoral mayor a 2 cm es predictor de metástasis a ganglios linfáticos (87).

La disección ganglionar está recomendada para todos los pTNE-NF > 2 cm y para todos los pTNE-F, independientemente de su tamaño (excepto el insulinoma). No se recomienda la linfadenectomía para pTNE-NF < 1 cm sin factores de alto riesgo (87).

Con respecto a las metástasis a distancia, el 65-95 % de los pacientes son diagnosticados con este tipo de cáncer, especialmente en hígado. La sobrevida en estos casos es de 13-54 % entre los 3 y 5 años (87). La resección quirúrgica es el único tratamiento curativo para los pTNE con metástasis hepáticas. Las tasas de sobrevida de pacientes a quienes se les realizó hepatectomía fueron significativamente mayores que los que no recibieron esta terapia. Se debe tener en cuenta que no se recomienda la hepatectomía paliativa en pacientes con pTNE G3 o con metástasis hepáticas difusas (87).

El seguimiento posoperatorio se debe realizar con estudios de imagen como la TC o RM de abdomen de forma anual durante los primeros 3 años y luego cada 2 o 3 años hasta completar un periodo de vigilancia de 10 años. En casos de Ki67 > 5 % o compromiso linfático, el seguimiento debe realizarse a intervalos cortos por el alto riesgo que estas características representan (87).

### **2.7.2 Manejo farmacológico**

Los análogos de somatostatina son la primera línea de tratamiento para pTNE con Ki67 < 10 %, que sean positivos en la expresión de receptores de somatostatina. Este grupo de fármacos ha demostrado efecto antiproliferativo. Sus dos mayores exponentes son el lanreótido y el octreótido de liberación prolongada (LAR). El LAR correlaciona con un retraso en la progresión del tumor (87).

En cuanto a la quimioterapia, es beneficiosa en pacientes con pTNE avanzados (progresivos, alto Ki67) o en escenarios de neoadyuvancia. En la actualidad existen tres clases de quimioterapéuticos aprobados para estas neoplasias.

La inmunoterapia es aún una terapia experimental en estos tipos de neoplasias (87).

### **2.7.3 Terapia con péptidos radiomarcados**

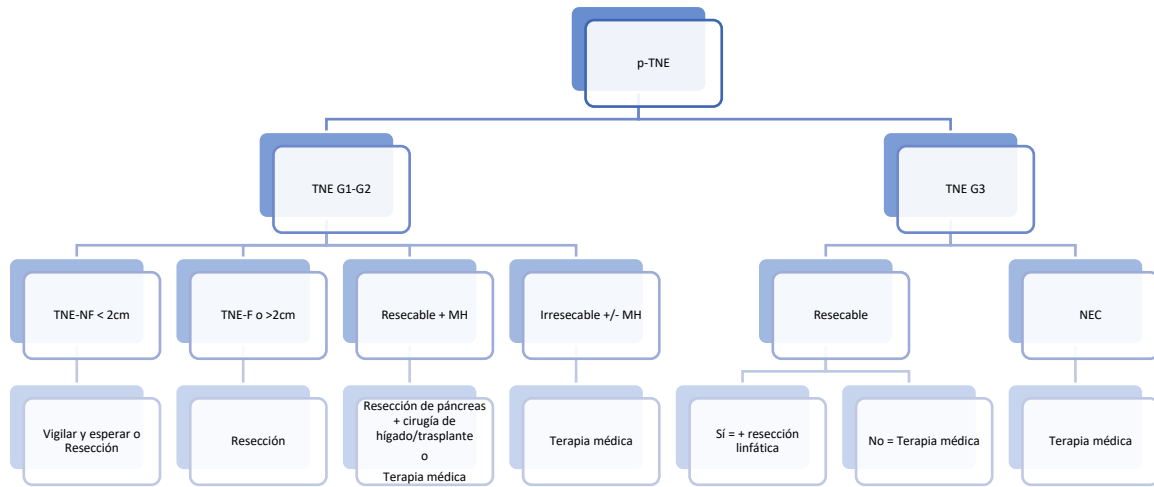
Consiste en la inyección de análogos de somatostatina marcados de forma radioactiva y utilizados de forma tal que, al ligarse a su receptor, la radiación será entregada a la célula blanco tumoral y generar su destrucción (87).

### **2.7.4 Ablación local**

Las técnicas estudiadas en este contexto son la RFA, ablación por microondas y crioterapia. Para lesiones < 3 cm, la ablación ha demostrado la misma seguridad y efectividad que la resección quirúrgica (87, 101). Inclusive la ablación local de metástasis hepáticas, utilizada en combinación con terapia sistémica, puede lograr disminuir el estadiaje de la lesión hasta llevarla a estadios resecables (87).

En la Figura 1 se resume el manejo terapéutico de los pTNE.

**Figura 1** Opciones terapéuticas para los pTNE



Nota: TNE: tumor neuroendocrino, NF no funcionante, F funcionante, MH metástasis hepáticas, NEC carcinoma neuroendocrino. Fuente: Adaptado de (86).

## **2.8 RFA guiada por USE en lesiones sólidas de páncreas**

### **2.8.1 Definición**

La RFA es una técnica mínimamente invasiva que permite la ablación de tejido de forma selectiva (102), en la cual se introduce una aguja dentro de una lesión identificada, causándole injuria térmica con la consiguiente necrosis coagulativa, esto a través del uso de corrientes alternas de alta frecuencia (3).

El uso de RFA-USE es una técnica relativamente reciente, pues, previo a esta, la forma de aplicar la RFA era a través percutáneo o intraoperatorio, pero el interés por esta técnica se manifestó tras reconocer que es un procedimiento mínimamente invasivo con muy buen perfil de seguridad y que, potencialmente, representa el balance entre los riesgos, tanto de subtratar alguna lesión como de sobretratar otras con intervenciones invasivas que acarrear considerable morbilidad (103).

### **2.8.2 Historia**

La RFA fue desarrollada a inicios de los años noventa para tratamiento percutáneo o intraoperatorio del hepatocarcinoma (104). En 1999, Goldberg et al. reportaron por primera vez el uso de RFA-USE en páncreas normales de cerdos (105). Ellos notaron complicaciones mínimas por quemaduras de la pared gástrica o de la serosa del intestino delgado, elevación de lipasa con pancreatitis focal, sin evidenciar complicaciones mayores (102, 105). Desde ese estudio pivotal hasta la actualidad, numerosas investigaciones se han realizado en diversos escenarios de lesiones pancreáticas tales como pTNE, lesiones quísticas, ADCP y metástasis pancreáticas (103).

En los últimos 20 años, la RFA-USE ha generado gran interés como una herramienta mínimamente invasiva, útil en el manejo multimodal de lesiones malignas y premalignas del páncreas. A pesar de haber demostrado ser una terapia segura, aún es incierta su ubicación ideal en el algoritmo de manejo en una estrategia multimodal (3). El perfil de seguridad y la mejora sintomática inmediata en los casos de insulinomas ha acrecentado el interés por llevar a cabo más investigaciones no solo en esta, sino también en otros tipos de lesiones sólidas pancreáticas, lo que ha conllevado a que hoy en día se desarrollen nuevos dispositivos para utilizar la RFA a través de ecoendoscopios, de forma que permita acceder a lesiones focales de páncreas (neoplasias neuroendocrinas, adenocarcinoma y quistes de páncreas) [106].

La Tabla 9 resume los estudios reportados del 2015 al 2022 respecto a las publicaciones al corte de lesiones sólidas de páncreas atendidas con RFA-USE.

**Tabla 9** Resumen de estudios de RFA-USE en neoplasias sólidas de páncreas

Autor	Año	Tipo de estudio*	# pacientes	# lesiones	Media de edad (años)	Media de diámetro (rango) en mm	Diagnóstico, n				
							PC	Insulina	NF-NEN	SPN	Mets
Pai	2015	P	2	2	69	28 (15-40)	0	0	2	0	0
Lakhtakia	2016	R	3	3	45	17 (14-22)	0	3	0	0	0
Song	2016	P	6	6	62	38 (30-90)	6	0	0	0	0
Crinò	2018	P	9	9	70	36 (22-67)	8	0	0	0	1
Scopelliti	2018	P	10	10	62	45 (35-75)	10	0	0	0	0
Choi	2018	P	10	10	53	20 (8-28)	0	1	7	2	0
Barthet	2019	P	12	14	N. A.	13 (10-20)	0	0	12	0	0
Oleinikov	2019	R	18	27	60	14 (4.5-30)	0	7	11	0	0
De Nucci	2020	P	10	11	79	15 (9-20)	0	5	5	0	0
Furnica	2020	R	4	4	58	13 (7-22)	0	4	0	0	0
Wang	2021	R	11	11	64	28 (6-38)	11	0	0	0	0
Marx	2022	R	27	27	65	14 (7-25)	0	0	27	0	0
Marx	2022	R	7	7	66	13 (8-20)	0	7	0	0	0
Younis	2022	P	7	7	71	9 (6-18)	0	1	6	0	0
Figueiredo	2022	P	29	35	59	14 (7-30)	1	13	10	0	11
Thosani	2022	P	10	10	62	38 (14-68)	10	0	0	0	0
Oh	2022	P	22	22	61	38 (IQR 33-45)	22	0	0	0	0

Nota: \*Tipo de estudio: P (prospectivo), R (retrospectivo). NF-NEN: neoplasia neuroendocrina no funcionante, PC: carcinoma de páncreas, SPN: neoplasia sólida papilar, Mets: metastásico. Adaptado de (107).

Referente a la Tabla 9, cabe destacar que la muestra en todos los estudios ha sido pequeña, siendo la más grande de 27 pacientes con diagnóstico de NEN-NF, 22 con el diagnóstico de ADCP, 13 con insulino y 11 para lesiones metastásicas.

La Tabla 10 recapitula los estudios hasta ahora publicados, específicamente sobre el uso de la RFA-USE en contexto de adenocarcinoma de páncreas irreseccable, ya sea este localmente avanzado o metastásico. Se observa un éxito técnico contundente en todos los estudios y un perfil de seguridad bastante aceptable en todos los reportes. La limitante de nuevo está dada por las poblaciones de pocos pacientes y los escasos estudios, no obstante, los resultados sin duda son prometedores.

**Tabla 10** Resumen de estudios de RFA-USE en ADCP, resultados y eventos adversos

Autor	Año	Diagnóstico	N	Éxito técnico	Resultados	Eventos adversos (N)
Song et al.	2015	ADCP-LA	6	100 %	100 % éxito técnico	Dolor abdominal (2)
Crino et al.	2018	ADCP-LA	8	100 %	100 % éxito técnico	Dolor abdominal (2)
Scopelleti et al.	2018	ADCP-LA	10	100 %	Reducción del tamaño tumoral (50 %)	Dolor abdominal (1)
Wang et al.	2021	ADCP-LA (7), ADCP-MTS (4)	11	100 %	Reducción del tamaño tumoral (50 %)	Dolor abdominal (2)
Oh et al.	2022	ADCP-LA (14), ADCP-MTS (8)	22	100 %	Sobrevida global promedio de 24 meses	Dolor abdominal (4)
Thosani et al.	2022	ADCP-LA (7), ADCP-MTS (3)	10	100 %	Sobrevida global promedio de 20 meses. 1 paciente con <i>down staging</i> operado	Dolor abdominal (2)
Robles et al	2024	ADCP-LA (15), ADCP-MTS (11)	26	100 %	Sobrevida global promedio de 15 meses. 1 paciente con <i>down staging</i> operado	No eventos adversos mayores

Nota: ADCP-LA: adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado, ADCP-MTS: adenocarcinoma de páncreas metastásico. Adaptada de (108).

### 2.8.3 Mecanismo de acción

El principio de la RFA es generar una lesión local térmica a través de la administración de una corriente alterna de alta frecuencia, con el objetivo de llevar el tejido neoplásico a una temperatura que oscila entre los 60 y 100 °C para generar desnaturalización proteica y consiguiente necrosis (1). Es una corriente que genera temperaturas locales tan altas que inducen necrosis coagulativa de los tejidos (107). Un generador supe la energía, ya que está conectado a un electrodo cuya punta se introduce en el tumor para generar la lesión térmica (106).

El control estricto de la energía administrada es crucial, debido a que temperaturas excesivamente elevadas (> 100 °C) pueden ocasionar que el tejido se seque muy rápidamente, consiguiendo elevación de la impedancia alrededor de la aguja y, por último, reducida penetración de la energía, lo cual disminuye la eficacia de la ablación (109).

En contacto directo con la aguja, la lesión térmica generada determina la destrucción de las membranas celulares y la desnaturalización de proteínas, creando un área necrótica rodeada de un anillo periférico de daño subletal. Esta última zona, donde se genera una respuesta inflamatoria/inmunológica marcada, es la que media en la importante respuesta inmunomodulada (109).

El páncreas es un tejido extremadamente termosensible, localizado entre esenciales estructuras vasculares, ductales y órganos vitales, por lo que a la hora de realizar cualquier intervención que implique el uso de calor sobre este, es relevante considerar los potenciales riesgos e injurias a estructuras vecinas, y es justo ahí donde la RFA-USE ha demostrado una clara ventaja sobre las ablaciones mediante otros abordajes como el percutáneo e intraoperatorio. (103).

Los principios que teorizan el mecanismo de acción y éxito de la RFA-USE se pueden resumir en seis (103):

1. *Necrosis coagulativa*: Al utilizar corrientes de alta frecuencia, se genera daño térmico al alcanzar entre 60-100 °C y esto, a su vez, ocasiona necrosis coagulativa del tejido ablacionado, un daño irreversible que conlleva a apoptosis.
2. *Efecto de difusión térmica*: Este se basa en la conductividad térmica que posee el tejido tumoral pancreático y es la misma lesión la que previene que esta energía se transmita al resto del parénquima pancreático sano, evitando así el daño a estructuras circundantes.
3. *Fenómeno de zona*: Al aplicar la RFA-USE se generan tres diferentes zonas peritumorales. La zona central está dada por el tejido con necrosis coagulativa, la zona del medio presenta efectos térmicos también, pero menos severos que los de la zona anterior y se transformará en fibrosis que permite separar el parénquima sano del tejido necrótico y, por último, la zona externa en la cual no hay injuria de ningún tipo y el tejido permanece intacto.
4. *Aumentar la energía y minimizar la carbonización*: La extensión de la zona ablacionada depende tanto del poder como de la duración de la ablación, siendo que el tamaño de la zona ablacionada es inversamente proporcional al poder aplicado. La máxima necrosis coagulativa se alcanza con poderes mínimos de 10 W. Esto se debe a que poderes más altos llevan a carbonizar el tejido, lo cual aumenta

la impedancia y reduce la efectividad de la RFA. Existen en el mercado dispositivos que incorporaron un sistema de enfriamiento para prevenir la carbonización excesiva, permitiendo así la ablación efectiva de zonas más extensas (103). Crino et al. (110) encontraron que poderes bajos de 30 W aplicados por tiempos más prolongados de 50 segundos resultaba en mayor daño, mientras que los excesivamente largos de 5 minutos resultaban en complicaciones como fibrosis retroperitoneal y adherencias intestinales.

5. *Efecto inmunomodulador*: La injuria secundaria a la RFA aumenta el número de linfocitos T citotóxicos y células dendríticas, lo que sugiere estimulación del sistema inmunológico adaptativo responsable de la «respuesta duradera» pos-RFA. El aumento en el número de células presentadoras de antígenos incrementa la respuesta antitumoral sensibilizando el páncreas a la acción de la quimioterapia sistémica. Incluso se cree que RFA subóptima es capaz de generar esta respuesta favorecedora de la del sistema inmune en contra del tejido tumoral (103).
6. *Efecto disipador de calor*: La eficacia de la ablación térmica está limitada por el flujo sanguíneo tisular, ya que este disipa el calor y reduce el volumen ablacionado. Por esto es primordial el estudio de la relación de la lesión con estructuras vasculares.

#### **2.8.4 Características técnicas del procedimiento**

La RFA se administra a través de electrodos unipolares o bipolares (111). Existen dos dispositivos unipolares de ablación específicamente diseñados para su uso en USE. Uno es la aguja EUSRA-RF (diseñada por STARmed, en Goyang, Corea del Sur) [ver Figura 1], con tamaños de 18G y 19G. Esta aguja se enfría usando suero salino a 32 °F, lo cual previene la carbonización en la punta y mejora la exactitud de la ablación. Usualmente se aplica una corriente de 20-50 W (107).

El otro dispositivo es el catéter Habib EUS-RFA (diseñado por EMcision Ltd., en Londres, Reino Unido), el cual es un electrodo unipolar de 1 Fr, sin sistema de enfriamiento que se inserta dentro de una aguja estándar de FNA-USE de 22G y se conecta a una unidad electroquirúrgica, la cual se programa para aplicar cierto wataje (usualmente 5-20 W), por un tiempo definido, a la lesión blanco (107). Más recientemente, se ha introducido un catéter bipolar híbrido llamado HybridTherm (de la empresa ERBE en Alemania), el cual combina la RFA con un sistema de enfriamiento utilizando dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) [3].

La aguja se pasa a través de la menor extensión posible de parénquima sano, evitando los conductos biliar y pancreático y los vasos principales. Cuando la energía se aplica, la dimensión del daño

térmico (necrosis) depende de diferentes parámetros: poder (*watts*), tiempo de aplicación, longitud del electrodo y, eventualmente, del sistema de enfriamiento, según sea el equipo utilizado (112).

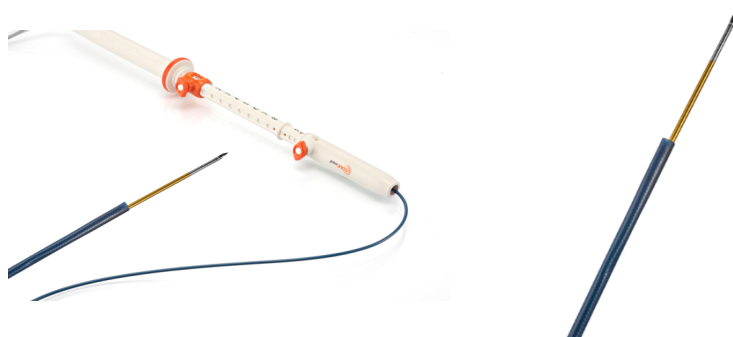
Con respecto a la técnica en sí misma, los parámetros del generador deben establecerse entre 10 y 50 W, 1-5 ciclos y cada ciclo debe ser de 10-20 segundos. Una vez identificada la lesión y con la aguja dentro de la misma, se aplica la RFA y se logra observar en tiempo real en la ecoendosonografía unas burbujas, lo que termina generando una lesión hiperecogénica al final de la terapia. En el momento que aparecen dichas burbujas hiperecogénicas, o bien cuando el sistema detecte una impedancia superior a  $1000 \Omega$  (3) o  $500 \Omega$  debe detenerse la ablación, aunque esto usualmente ocurre de forma automática por el sistema (103). Durante la punción y la aplicación de la energía, es relevante visibilizar en tiempo real las estructuras vasculares (utilizando modo color Doppler en el USE) y ductales cercanas al sitio de punción y al de ablación, pues se debe mantener un margen de seguridad de 5 mm de distancia de estas (103).

El electrodo puede reposicionarse durante la RFA, para ablacionar alguna otra área de la lesión (112). Lo recomendable es iniciar las ablaciones desde el sitio más distal de la lesión, hacia proximal en relación con el transductor del USE. Para lesiones más pequeñas < 1 cm, la aguja puede permanecer en el centro de esta durante todo el curso de la ablación (103). Teóricamente, el catéter de RFA puede inducir la ablación de un área de hasta 3 cm en un solo sitio de ablación (un pase) y lesiones de mayor tamaño pueden ameritar más aplicaciones en diferentes partes del tumor durante la misma sesión (103).

La RFA-USE ofrece una imagen en tiempo real de la lesión en cuestión, lo que resulta en una ablación segura para el tejido circundante (2). En estudios preliminares, la USE-RFA en combinación con quimioterapia sistémica ha demostrado ser técnicamente accesible, efectiva y segura en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico y localmente avanzado (2).

Diferente a lo expuesto con catéteres unipolares, el catéter bipolar HybridTherm combina RFA con enfriamiento con CO<sub>2</sub>. Tiene una punta distal y una parte activa de 1.8 mm de diámetro y 20 mm de longitud. La ventaja de este sistema es que disminuye el daño térmico en estructuras circundantes a la lesión y permite obtener mayores zonas ablacionadas con menor energía y tiempo (3).

**Figura 2** Aguja EUSRA, utilizada en los pacientes de los hospitales centrales de la CCSS con lesiones sólidas de páncreas



Fuente: Imágenes cortesía de Taewoong Medical.

**Figura 3** Generador VIVA, utilizado para la RFA de las lesiones sólidas de páncreas en los pacientes atendidos en los hospitales centrales de la CCSS



Fuente: Imágenes cortesía de Taewoong Medical.

### 2.8.5 Seguridad–complicaciones

Comparado con la RFA intraoperatoria, laparoscópica o percutánea, un abordaje endoscópico permite ser mínimamente invasivo y controlar en tiempo real la extensión del tratamiento, con lo cual disminuye el daño colateral al parénquima sano y estructuras ductales o vasculares adyacentes, así como monitorizar la extensión del efecto térmico sobre la lesión de interés. Además, la RFA-USE es un procedimiento fácilmente reproducible, considerando que de ser necesario administrar más sesiones para tratar lesiones más grandes o con respuesta parcial, es fácilmente asequible (113).

La tasa de complicaciones es de 43 % para eventos menores, siendo el 100 % de su incidencia cuando las aplicaciones de RFA son > 300 segundos. La profilaxis antibiótica y administración de

antiinflamatorios no esteroideos se están convirtiendo en una práctica rutinaria que reduce la morbilidad del procedimiento (3).

Recientemente, Fahmawi et al. (5) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre la eficacia y seguridad de la RFA-USE en el manejo de lesiones pancreáticas, donde incluyeron ADCP, pTNE y lesiones quísticas. Las complicaciones reportadas fueron pancreatitis aguda, estenosis del ducto pancreático, perforación, colecciones peripancreáticas y ascitis. Identificaron factores que aumentan el riesgo de eventos adversos tales como termosensibilidad del páncreas y proximidad con estructuras vasculares o ductales (5). De este último aspecto nace la razón de mantener un margen de seguridad de 5 mm respecto a vasos y conductos previo a la aplicación de la RFA-USE.

En el 2024, Robles-Medranda et al. (6) publican un estudio propio donde, además de las complicaciones previamente mencionadas y los factores de riesgo antes documentados, determinaron que el poder (*watts*), tiempo de exposición e histología del tejido, están estrechamente relacionados con la presentación de eventos adversos.

Existen dos medidas farmacológicas, antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos, que ya habían sido descritas previamente como parte de la profilaxis sugerida para pacientes con lesiones ablacionadas mediante RFA-USE; sin embargo, esto no ha sido estandarizado, pero conviene recalcar que en el estudio de Fahmawi et al. (5) se evidenció una notable disminución en la tasa de eventos adversos a partir de la implementación rutinaria de estas medidas profilácticas.

### **2.8.6 Aplicaciones clínicas en tumores sólidos de páncreas**

Al ser una técnica de reciente incursión en el abordaje de lesiones de páncreas, aún es necesario estandarizar criterios para establecer su rol exacto en el abordaje multimodal de estas neoplasias; sin embargo, en los pocos y pequeños estudios existentes, hasta la fecha, se han utilizado similares criterios de inclusión que han permitido dar la pauta para establecer el perfil de paciente que más se beneficia con esta terapia.

Referente al ADCP, los pacientes incluidos en algunos estudios han sido portadores de ADCP irresecable exclusivamente, ya que la cirugía combinada con terapia sistémica sigue siendo la única opción curativa para estos pacientes (5).

En lo que respecta a pTNE, el comportamiento propio y hasta cierto punto incierto de algunos de estos, ha sido responsable de que en guías internacionales, como las de la ENETS, dispongan de dos

grandes manejos sumamente divergentes entre sí, siendo estos la vigilancia activa (estrategia de «esperar y observar») en el caso de pTNE muy pequeños, y la cirugía para tumores de más de 2 cm, la cual acarrea consigo significativas tasas de morbilidad y mortalidad.

La RFA-USE, entonces, ha venido a representar una terapia intermedia, con buenos números en efectividad y buen perfil de seguridad para aquellos tumores ubicados en el área gris en cuanto a tamaño, en pacientes correctamente seleccionados. Las mayores indicaciones para RFA-USE de pTNE son tamaño del tumor  $\leq 2$  cm en diámetro, presencia de síntomas relacionados con hormonas producidas por el tumor, pacientes no candidatos o que han rechazado la cirugía, ausencia de metástasis distantes resecables (103, 107).

En lo correspondiente a la valoración propiamente del éxito, al aplicar RFA-USE en lesiones sólidas, algunos estudios han incluido la estimación de sobrevida promedio como objetivo, mientras que, en todas se han establecido las variables de éxito técnico y clínico como principales objetivos, al evaluar resultados de esta terapia.

#### *Éxito técnico*

Definido como la capacidad de introducir correctamente la aguja de RFA dentro de la lesión (6, 113). Un procedimiento no alcanza éxito técnico cuando existe ausencia de una ruta segura para acceder al tumor, ya sea por interposición de vasos o propiamente por la rigidez del tejido tumoral (6).

El éxito técnico ha demostrado ser del 100 % en todas las cohortes de pacientes reportados hasta el momento (113).

#### *Éxito clínico*

Esta definición, contraria a la anterior, ha sido menos homogenizada en los estudios reportados hasta ahora. Fahmawi et al. (5) lo definieron como la resolución de síntomas (en el caso de pTNE-F) y disminución en el tamaño tumoral o evidencia de necrosis en estudios radiológicos para ADCP y pTNE-NF.

No existe consenso ni en el tiempo ni en la forma de monitorizar por imágenes la respuesta clínica. Radhika et al. (103) sugieren el uso de USE con contraste armónico o imágenes de cortes transversales realizados una semana posterior a la RFA para documentar necrosis y, luego, seguimientos a los 1, 4 y 6 meses.

### **2.8.7 Impacto en la supervivencia**

Respecto a la supervivencia a partir de la aplicación de RFA-USE, los datos reportados a la fecha por los estudios son sumamente diversos (5) y ninguno se ha encargado de realizar investigaciones de casos y controles para determinar el verdadero impacto de la terapia en esta variable, tomando en cuenta, por ejemplo, si se hizo uso o no de quimioterapia concomitante en el caso de ADCP y pTNE-NF, por lo que en este momento solamente se cuenta con los reportes individuales de cada estudio, lo cual no permite establecer un número absoluto o rango de tiempo de sobrevida. Oh et al. (1), en su estudio, reportaron una destacable sobrevida promedio de 24 meses en ADCP.

Robles-Medranda et al. (6), en su estudio más reciente de una población con ADCP-MTS, señalaron no tener diferencias de sobrevida en el grupo que utilizó la RFA-USE como monoterapia, comparado con el que recibió combinación con quimioterapia.

En el caso de pTNE, la sobrevida está en función del estadiaje y la histología, ya que algunos tienen mayor potencial de malignización, mientras que para otros es prácticamente nulo (114).

## CAPÍTULO III METODOLOGÍA

### 3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, basado en la revisión de expedientes clínicos revisados a partir del Expediente Digital Único en Salud (EDUS) y las bases de datos de los Servicios de Gastroenterología de los hospitales Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, San Juan de Dios y México, de pacientes con el diagnóstico de lesiones sólidas de páncreas (ADCP y p-TNE) tratados con RFA guiada por USE en dichas lesiones durante el periodo junio 2020-marzo 2024.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico Central, con el número R024-SABI-00356 en la sesión 018-2024, con fecha del 27/05/2024.

Para la presente investigación, no se contempló el cálculo del tamaño muestral, ya que se trabajó con la población total tratada con RFA-USE de lesiones sólidas pancreáticas que cumplió con los criterios de selección del estudio.

### 3.2 Criterios de inclusión

1. Paciente de cualquier género y grupo étnico mayor de 18 años.
2. Paciente con diagnóstico establecido de lesión sólida de páncreas (ADCP o pTNE) determinado mediante pruebas de imagen y confirmación histológica, que haya sido referido al Servicio de Gastroenterología para realizar RFA-USE, según cumpla criterios.
3. Paciente con indicación de RFA-USE como terapia curativa o paliativa que haya sido programado y atendido con dicha terapia en el periodo de junio 2020 a marzo 2024 en alguno de los hospitales participantes del estudio (Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, San Juan de Dios, México).
4. Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: la población del estudio incluye pacientes con enfermedad neoplásica terminal, hospitalizados o en tratamiento paliativo.

### 3.3 Criterios de exclusión

1. Pacientes para los cuales se determine que existe insuficiente acceso al historial clínico institucional (es decir, acceso a menos del 70 % de las variables que sea necesario recolectar para el estudio).

### 3.4 Fuentes y recopilación de los datos

Los datos se obtuvieron del Expediente Digital Único en Salud (EDUS) recopilados a través de la revisión de expedientes. Su contenido fue posteriormente tabulado en un formulario estandarizado de Excel, con las variables en estudio. Para los estudios de imágenes, se utilizó el reporte escrito en EDUS en todas y cada una de las pruebas endoscópicas o radiológicas.

### 3.5 Procesamiento de datos

Posterior al llenado de los formularios, se ingresaron los datos en una hoja de Microsoft Excel específicamente diseñada para la investigación.

### 3.6 Definición de las variables

1. **Éxito técnico:** Capacidad de introducir correctamente la aguja de RFA, mediante USE, dentro de la lesión sólida de páncreas con una adecuada ventana endosonográfica.
2. **Éxito clínico:** Ablación de la lesión tumoral con ausencia de síntomas en el caso de pTNE-F o respuesta radiológica completa confirmada mediante la tomografía trifásica de páncreas, que evidencie necrosis total de la lesión ablacionada para los casos de pTNE-NF.
3. **Seguridad:** Ausencia de complicaciones y eventos adversos tras la realización de RFA-USE.
4. **Efectividad:** Resultado dado por las tasas de éxito clínico en cada uno de los tipos de lesiones.
5. **Shots o pases:** Número de veces en una misma sesión que se administra la corriente de radiofrecuencia a la lesión a través de la aguja.

### 3.7 Análisis de datos

Para el análisis de datos se realizó la estimación de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y mediana y rango para las cuantitativas. Dentro de las variables cualitativas analizadas fueron el sexo, hospital de atención, tipo de lesión, localización anatómica de la lesión, número de *shots* categorizados utilizados durante la ablación, *watts* aplicados y número categorizado de sesiones. Adicionalmente se analizaron las variables cualitativas de complicaciones asociadas, indicación de quimioterapia como parte del tratamiento, el éxito técnico, éxito clínico y mortalidad asociada. Dentro de

las variables cuantitativas examinadas se encontraron la edad, el número de *shots* aplicados en la ablación, tiempo medio a la primera ablación y número de sesiones .

Se realizó un análisis de sobrevida global utilizando el método de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad acumulada de supervivencia desde la fecha de diagnóstico hasta la registrada de defunción. Las curvas de Kaplan-Meier se estimaron para la totalidad de los pacientes y según el tipo de lesión.

Para evaluar la sobrevida global entre las curvas de supervivencia según tipo de lesión, se aplicó la prueba de log-rank, definiendo como estadísticamente significativo un valor de punto crítico de 0.05.

Todos los análisis fueron desarrollados por medio de R (Versión 4.3.3) y a través de R Studio (Versión 2024.09.0+375) con utilización de los paquetes dplyr, gtsummary para la descripción de los resultados, el survival para estimar y comparar las curvas de Kaplan-Meier y survminer tanto para visualizar los resultados como obtener estadísticas descriptivas de los tiempos de sobrevida.

## CAPÍTULO IV RESULTADOS

### 4.1 Características de los pacientes

De acuerdo con la Tabla 12, un total de 35 pacientes con lesiones sólidas de páncreas fueron evaluados, de los cuales la distribución según sexo fue de 71,4 % (25/35) para el sexo femenino con una mediana de edad en general al diagnóstico de 58,0 años (Rango: 12,0-83,0).

En lo relativo al hospital de atención, se evidenció que la distribución fue de 48,6 % (17/35) para el hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, un 42,9 % (15/35) del San Juan de Dios y un 8,6 % (3/35) para el México.

En relación con el tipo de lesión sólida de páncreas, el ADCP irreseccable correspondió al 57,1 % (20/35) de todos los casos, seguido por los tumores neuroendocrinos no funcionantes que se presentaron en el 22,9 % (8/35) y, por último, el insulinoma con 20,0 % (7/35). Con respecto a los adenocarcinomas, el 45,7 % (16/35) correspondió a un estadio localmente avanzado y el 11,4 % (4/35) a enfermedad metastásica. Para los pTNE-NF, se observó en la histología que el 62,5 % (5/8) correspondía a grado 1 y el resto [37,5 % (3/8)] a grado 2 de la OMS.

Al analizar la localización de las lesiones de forma global, la más frecuente fue en la cabeza del páncreas, seguida de lesiones en cabeza-cuello. La distribución fue de la siguiente manera: en la cabeza del páncreas se ubicó el 48,6 % (17/35) de las lesiones sólidas, en segundo lugar estuvo la de cabeza-cuello del páncreas con el 22,9 % (8/35) y, en tercer lugar, con 17,1 % (6/35) se ubicó en el cuerpo pancreático. Un caso presentó localización del mismo tipo de lesión (insulinomas) en distintas zonas del páncreas (cabeza-cuello-cola), simultáneamente.

**Tabla 11** Características generales de pacientes con lesiones sólidas de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020 – marzo, 2024

Características	N = 35
Sexo	
Femenino	25 (71,4 %)
Masculino	10 (28,6 %)
Edad	Mediana 58. Rango: (12,0-83)
Hospital de atención	
Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia	17 (48,6 %)
Hospital San Juan de Dios	15 (42,9 %)
Hospital México	3 (8,6 %)
Tipo de lesión	
Adenocarcinoma localmente avanzado	16 (45,7 %)
Adenocarcinoma metastásico	4 (11,4 %)
Insulinoma	7 (20,0 %)
Tumor neuroendocrino no funcionante	8 (22,9 %)
Localización	
Cabeza	17 (48,6 %)
Cabeza-cuello	8 (22,9 %)
Cuerpo	6 (17,1 %)
Cola	2 (5,7 %)
Cabeza-cuello y cola	1 (2,9 %)
Proceso uncinado	1 (2,9 %)

1 n (%); Mediana. Rango: (Mínimo-Máximo)

Al evaluar cada uno de los tipos de lesiones, se documentó que en la distribución según sexo el más frecuente fue el femenino, representando el 60 % (12/20) de los pacientes con ADCP, el 85,7 % (6/7) con insulinoma y el 87,5 % (7/8) de los casos con pTNE-NF.

La mediana de edad general al diagnóstico fue 67,0 años (Rango: 47,0-83,0) en los casos de ADCP, 43,0 años (Rango: 12,0-55,0) en los casos de insulinoma y de 57,0 años (Rango: 38,0-67,0) en los pTNE-NF.

#### 4.2 Características de la técnica empleada

De la Tabla 12 se desprende que, con respecto al número de *shots* o pases aplicados al tumor dentro de una misma sesión según cada tipo de lesión, quienes padecen adenocarcinoma registraron una variable de 17/20 pacientes, en donde el 50 % estuvo en el rango de 4-6; con diagnóstico de insulinoma, solamente en 2 casos (2/8) se estableció la variable del número de *shots*, utilizando en un caso 1-3 y en el otro >7. De los pacientes con pTNE-NF, esta variable fue anotada en 5 (5/7), aplicándose 1-3 en el 62.5 % de los casos. El número de *shots* evidenció una mediana de 4.0 (Rango: 2,0-7,0] para el grupo de pacientes con adenocarcinoma, 2,0 (Rango: 1,0-10,0) para los casos con insulinoma y de 5,5 (Rango: 1,0-5,0) para los que tienen tumor neuroendocrino no funcionante.

En relación con la potencia aplicada en cada una de las ablaciones, se evidenció que para los casos con diagnóstico de adenocarcinoma fue de 30 W en el 70,0 % (14/20) de los casos, seguido de 35 W en el 10 % (2/20), 50 W en 15 % (3/20) y 20 W en el 5 % (1/20). Para el grupo de pacientes con insulinoma la potencia más frecuente fue la de 30 W utilizada en el 85,7 % (6/7) y en un caso se aplicó 35 W. Para los casos de TNE-NF al 62,5 % (5/8) se les aplicó una potencia de 30 W, al 25 % (2/8) una de 35 W y al 12.5 % (1/8) una de 50 W.

El tiempo desde el diagnóstico hasta la primera ablación presentó una mediana de 9,1 semanas (Rango: 5,6-82,0) para el grupo de pacientes con adenocarcinoma, 13,4 (Rango: 0,0-223,0) para insulinoma y de 45,4 (Rango: 5,3-91,0) para los casos con TNE-NF.

**Tabla 12** Características de pacientes con lesiones sólidas de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia según tipo de lesión. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020-marzo, 2024

Características	Adenocarcinoma, N = 20 <sup>1</sup>	Insulinoma, N = 7 <sup>1</sup>	TNE-NF, N = 8 <sup>1</sup>
Sexo			
Femenino	12 (60,0 %)	6 (85,7 %)	7 (87,5 %)
Masculino	8 (40,0 %)	1 (14,3 %)	1 (12,5 %)
Edad	Mediana: 67 Rango: (47,0-83)	Mediana: 43 Rango: (18,0-55)	Mediana: 57 Rango: (38,0-67)
Shots o pases			
De 1 a 3	6 (30,0 %)	1 (14,3 %)	5 (62,5 %)
De 4 a 6	10 (50,0 %)	0 (0,0 %)	2 (25,0 %)
Mayor o igual a 7	1 (5,0 %)	1 (14,3 %)	0 (0,0 %)
Desconocido	3 (15,0 %)	5 (71,4 %)	1 (12,5 %)
N.º de shots o pases	Mediana: 4,0 Rango: (2,0-7,0)	Mediana: 2,0 Rango: (1,0-10,0)	Mediana: 5,5 Rango: (1,0-5,0)
Localización			
Cabeza	9 (45,0 %)	3 (42,9 %)	5 (62,5 %)
Cabeza-cuello	4 (20,0 %)	2 (28,6 %)	2 (25,0 %)
Cuerpo	5 (25,0 %)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)
Cola	1 (5,0 %)	1 (14,3 %)	0 (0,0 %)
Cabeza-cuello y cola	0 (0,0 %)	1 (14,3 %)	0 (0,0 %)
Uncinado	1 (5,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Watts aplicados			
30	14 (70,0 %)	6 (85,7 %)	5 (62,5 %)
35	2 (10,0 %)	1 (14,3 %)	2 (25,0 %)
50	3 (15,0 %)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)
20	1 (5,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Tiempo medio a primera ablación (semanas)	Mediana: 9 Rango: (5,6-82)	Mediana: 13 Rango: (0,0-223)	Mediana: 45 Rango: (5,3-91)

<sup>1</sup> n (%); Mediana; Rango: (Mínimo-Máximo)

La Tabla 13 muestra que la evaluación del éxito técnico según el tipo de lesión se alcanzó en la totalidad de los casos para todas las lesiones evaluadas. El éxito clínico en la totalidad de los pTNE (tanto funcionantes como no funcionantes) fue completo en el 57,1 % (8/15) de los pacientes, seguido del éxito parcial en el 14,3 % (2/15) y sin respuesta en un caso (7.1 %). En un 21.4 % (3/15) de la totalidad de los

casos, no se documentó el éxito clínico, al no disponer de prueba de imagen control para comparar la respuesta radiológica.

Para el grupo de pacientes con insulinoma, el 85,7 % (6/7) obtuvo respuesta clínica completa y 1 parcial (14,3 %). Con respecto a los tumores neuroendocrinos no funcionantes, se observó una respuesta completa en 2 casos (28,6 %), en 1 fue parcial (14,3 %), mientras que en 42,9 % no se definió.

**Tabla 13** Distribución de pacientes con lesiones sólidas de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia según tipo de lesión. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020 – marzo, 2024

Éxito	Global, N = 35 <sup>1</sup>	Adenocarcinoma, N = 20 <sup>1</sup>	Insulinoma, N = 7 <sup>1</sup>	TNE-NF, N = 8 <sup>1</sup>
Éxito técnico				
Si	35 (100,0 %)	20 (100,0 %)	7 (100,0 %)	8 (100,0 %)
Éxito clínico*				
Completa	8 (57,1 %)	N/A	6 (85,7 %)	2 (28,6 %)
Parcial	2 (14,3 %)	N/A	1 (14,3 %)	1 (14,3 %)
No definido	3 (21,4 %)	N/A	0 (0,0 %)	3 (42,9 %)
Sin respuesta	1 (7,1 %)	N/A	0 (0,0 %)	1 (14,3 %)

<sup>1</sup> n (%)

Referente al número de sesiones por tipo de lesión, se determinó que el adenocarcinoma localmente avanzado presentó una mediana de 3,4 sesiones (Rango: 1,0-6,0), el adenocarcinoma metastásico de 3,0 (Rango: 2,0-4,0), el insulinoma evidenció una mediana de 2,0 (Rango: 1,0-3,0) y el tumor neuroendocrino no funcionante fue de 3,0 (Rango: 2,0-5,0), según se observa en la Tabla 15.

**Tabla 14** Determinación de sesiones de ablación en pacientes con lesiones de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia según tipo de lesión. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020 – marzo, 2024

	Global, N = 35 <sup>1</sup>	Adenocarcinoma localmente avanzado, N = 16 <sup>1</sup>	Adenocarcinoma metastásico, N = 4 <sup>1</sup>	Insulinoma, N = 7 <sup>1</sup>	TNE-NF, N = 8 <sup>1</sup>
<b>Sesiones</b>	Mediana: 3,0 Rango: (1,0-6,0)	Mediana: 3,4 Rango: (1,0-6,0)	Mediana: 3,0 Rango: (2,0-4,0)	Mediana: 2,1 Rango: (1,0-3,0)	Mediana: 3,0 Rango: (2,0-5,0)

#### 4.3 Complicaciones asociadas al procedimiento

La complicación más frecuentemente reportada fue la pancreatitis en todos los grupos. En el caso de ADCP hubo un caso, con insulinomas se presentaron 2 casos con pancreatitis (y uno de ellos complicado con pseudoquiste pancreático), mientras que en el grupo de pacientes con TNE-NF hubo 2 con pancreatitis. La colangitis fue la otra complicación, observándose en un único caso con ADCP (ver Tabla 15). No hubo mortalidad asociada al procedimiento.

**Tabla 15** *Complicaciones en pacientes con lesiones sólidas de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia según tipo de lesión. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020 – marzo, 2024*

Complicaciones	Global, N = 5 <sup>1</sup>	Adenocarcinoma, N = 1 <sup>1</sup>	Insulinoma, N = 2 <sup>1</sup>	TNE-NF, N = 2 <sup>1</sup>
Pancreatitis	3 (60,0 %)	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)	2 (100,0 %)
Colangitis	1 (20,0 %)	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Pseudoquiste	1 (20,0 %)	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)

<sup>1</sup> n (%)

#### 4.4 Manejo conjunto con quimioterapia

Dentro de los pacientes con ADCP estudiados, un 90,0 % (18/20) recibió quimioterapia concomitante y en un caso no se documentó, tal como expone la Tabla 16.

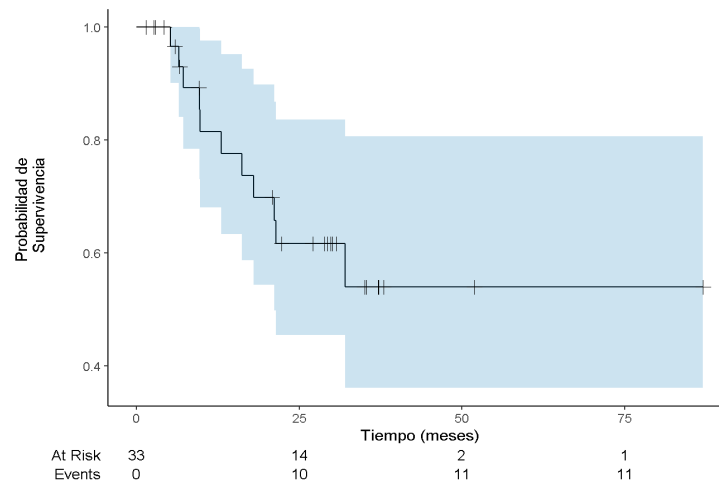
**Tabla 16** *Distribución de pacientes adenocarcinoma de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia con administración concomitante de quimioterapia. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020-marzo, 2024*

Quimioterapia	Adenocarcinoma, N = 20
Sí	18 (90,0 %)
No	1 (5,0 %)
Desconocido	1 (5,0 %)

#### 4.5 Sobrevida y mortalidad

La evaluación de la supervivencia global para la totalidad de pacientes no alcanzó la mediana dentro del periodo de seguimiento. La Figura 4 revela que en los 10 meses de monitoreo la probabilidad de supervivencia fue del 100,0 %, pasando a los 25 meses (96,6 %) y a los 35 meses del 78,5 %.

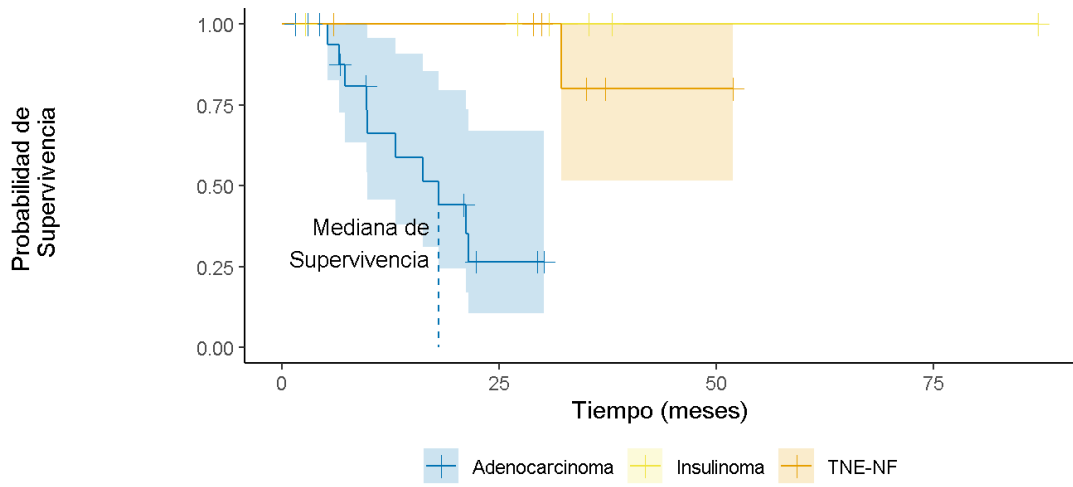
**Figura 4** Curva de Kaplan Meier para supervivencia global el pacientes con lesiones sólidas de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020-marzo, 2024



En la Figura 5 se observa que la determinación de la mediana supervivencia según el tipo de lesión fue de 18,0 meses para el grupo con diagnóstico de adenocarcinoma y para los pacientes con insulinoma y TNE-NF este indicador no se alcanzó.

Durante el periodo de seguimiento, la supervivencia para el grupo de pacientes con ADCP fue de 66,1 % a los 10 meses y a los 25 de 26,4 %. En los pacientes atendidos con diagnóstico de TNE-NF la supervivencia, tanto a los 10 como a los 25 meses, fue del 100 %; sin embargo, para los 35 meses de seguimiento se redujo a 80 %. Para los pacientes con insulinoma, la supervivencia fue de 100 % durante el periodo de seguimiento. La comparación de la sobrevida según tipo de lesión evidenció contar con diferencias significativas ( $p < 0.01$ ).

**Figura 5** Curva de Kaplan Meier para supervivencia global en pacientes con lesiones sólidas de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia según tipo de lesión. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020 – marzo, 2024



Log-rank  $p < 0.001$

	At Risk	25	50	75
Adenocarcinoma	19	2	0	0
Insulinoma	6	5	1	1
TNE-NF	8	7	1	0
<b>Events</b>				
Adenocarcinoma	0	10	10	10
Insulinoma	0	0	0	0
TNE-NF	0	0	1	1

En la Tabla 17 se muestra que la mortalidad, en general, fue de 32,4 % (11/35) en la totalidad de la muestra, siendo de 52,6 % (10/19) para los ADCP, 0 % para los casos de insulinomas y de 12.5 % (1/8) para los pacientes con tumor neuroendocrino no funcionante.

**Tabla 17** Mortalidad en pacientes con lesiones de páncreas tratados con ablación por radiofrecuencia según tipo de lesión. Hospitales centrales de Costa Rica, junio, 2020 – marzo, 2024

<b>Mortalidad</b>	<b>Global, N = 35<sup>1</sup></b>	<b>Adenocarcinoma, N = 19<sup>1</sup></b>	<b>Insulinoma, N = 7<sup>1</sup></b>	<b>TNE-NF N = 8<sup>1</sup></b>
Mortalidad				
No	23 (67,6 %)	9 (47,4 %)	7 (100,0 %)	7 (87,5 %)
Sí	11 (32,4 %)	10 (52,6 %)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)

<sup>1</sup> n (%)

## CAPÍTULO V DISCUSIÓN

El rol de la RFA-USE en el manejo de lesiones pancreáticas aún no está bien definido (5). Es relativamente reciente su uso en estos contextos y, por ende, el reporte de estudios al respecto es escaso y heterogéneo, lo que crea la necesidad imperativa de mayores investigaciones, con mejor diseño metodológico, que permitan definir exactamente su utilidad y posicionamiento en los algoritmos de manejo. El objetivo del presente estudio fue analizar los datos de la experiencia acumulada en los hospitales centrales de la CCSS desde el inicio de la aplicación de la RFA-USE en Costa Rica (junio 2020 hasta marzo 2024).

En el presente estudio, un total de 35 pacientes y 36 lesiones fueron tratados mediante RFA-USE, logrando en su totalidad el correcto posicionamiento de la aguja de RFA intralesional (éxito técnico del 100%), lo cual concuerda con otros estudios previos (6).

La mayoría de pacientes correspondió al sexo femenino, tanto de forma global como en el análisis por subgrupos, según el tipo de lesión sólida de páncreas. La mediana de edad al diagnóstico fue de 58 años de forma global y en el análisis por subgrupos se observó tendencia a encontrar ADCP en pacientes de más edad (mediana de 67 años), como es esperable acorde con la literatura (15), y afectación de pacientes más jóvenes en lesiones de tipo pTNE (medias de 40 años para insulinoma y de 55 para pTNE-NF) [114].

A nivel global, la lesión más frecuente fue ADCP-LA, seguida de ADCP-MTS, en tercer lugar los pTNE-NF y, por último, los insulinomas (los cuales fueron el único tipo de pTNE-F presente en este análisis).

Al analizar las características de la técnica empleada, se observa heterogeneidad tanto en el reporte como en el número de pases realizados, así como en el poder o voltaje administrado. Lo anterior destaca la conveniencia de generar un protocolo para la ejecución de la técnica según tipo y tamaño tumoral, así como de estandarizar la forma de reportar, para constatar claramente la intervención efectuada, lo cual, incluso, podría ser la base para futuras investigaciones.

Al revisar los datos, impresiona que el poder o voltaje utilizado depende del centro hospitalario y el operador que realizó el procedimiento, aunque todos se mantuvieron dentro de lo recomendado en la literatura (10-50 W), lo cual concuerda con lo reportado en otros estudios (6), y destaca la importancia de realizar protocolos para estandarizar los parámetros. No se logró identificar otras variables objetivas que

explicaran la elección de mayor o menor poder como, por ejemplo, si se tomó en cuenta el tamaño, la histología y la relación de la lesión con estructuras vasculares o ductales, entre otras.

De forma interesante y novedosa, si se compara con los reportes en otra literatura, se estableció el tiempo promedio desde el diagnóstico de la lesión hasta el momento en que se realizó la primera RFA-USE. Se encontró que la mediana para ADCP fue de 9 semanas, 13 para insulinomas y 45 para ADCP-NF. Estos plazos tan prolongados pueden deberse a la falta de popularización de la técnica entre los equipos multidisciplinarios encargados de estas neoplasias, así como de disponibilidad inmediata para realizarla o, en algunos casos, debido a limitantes logísticas inherentes a cada centro hospitalario.

Por este motivo, es esencial dar a conocer la técnica y, una vez establecidos los criterios de inclusión para los candidatos a RFA-USE, determinar los criterios de referencia al Servicio de Gastroenterología por parte de otras especialidades encargadas de detectar los casos en primera instancia como, por ejemplo, endocrinología, oncología médica o quirúrgica, cirugía general u otros.

En relación con el éxito clínico global, fue completo (desaparición completa de la lesión en estudios de imágenes controles pos-RFA para pTNE-NF o de síntomas en el caso de los insulinomas) en 57.1 % de los pacientes, parcial (reducción del tamaño tumoral en estudios de imágenes controles pos-RFA) en 14.3 % de los casos y sin respuesta en solamente uno (7.1 %). En 21.4 % de los casos no se realizó un control radiológico o no se obtuvo reporte del mismo, por lo que se catalogó como información desconocida. Este es un aspecto necesario por mejorar con la generación de protocolos que permitan determinar la eficacia clínica de la RFA-USE en el seguimiento y la necesidad de repetir sesiones subsiguientes.

Asimismo, es necesario establecer la ruta de seguimiento en cuanto a pruebas de imagen y los tiempos, según el tipo de lesión. Cabe aclarar que en el análisis por subgrupos, en el caso de los insulinomas, solamente 1 se catalogó como respuesta parcial, con base en que al revisar el expediente se continuó la prescripción de diazóxido durante el periodo de seguimiento de este estudio, sin quedar claro si esto se debió a persistencia de los síntomas de hipoglicemia (pues no se documentaron nuevas consultas médicas a Servicios de Emergencias por esta causa), por desconocimiento sobre la efectividad de la RFA, o bien porque cabe recordar que para los casos de insulinomas se ha reportado una respuesta tardía de la RFA, que podría trascender el periodo de seguimiento del presente estudio (103); sin embargo, el porcentaje de éxito clínico para insulinomas se mantuvo cercano al 100 % reportado en otra literatura (5, 115-116).

Con respecto al número de sesiones por tipo de lesión, en ambos casos de ADCP la mediana fue de 3, en insulinomas fue de 2 y en pTNE-NF fue de 3. En comparación con lo reportado en la literatura, para ADCP, Thosani et al. (4) reportan valores similares, mientras que Biermann et al. (116) registran medias de 1 para los casos de insulinomas y De Nucci et al. (117) de 1-3 para pTNE-NF.

Para las complicaciones asociadas al procedimiento se obtuvo 2 tipos, pancreatitis y colangitis, además con el reporte de una pancreatitis complicada de manera local con un pseudoquiste. Los valores fueron de 5 eventos adversos en total, de los cuales 60 % (3/5) correspondieron a pancreatitis, 20 % (1/5) a colangitis y 20 % a pancreatitis complicada con un pseudoquiste pancreático.

Al comparar estos resultados con los reportes de otras publicaciones, existe concordancia en la documentación relacionada con la pancreatitis y el pseudoquiste, pero, de manera interesante, la revisión y metaanálisis de Fahmawi et al. (2) no encontró en ningún estudio el de colangitis secundaria a la RFA. Por lo tanto, conviene acotar que no se cuenta con respaldo suficiente en la literatura para aseverar que el único caso de colangitis reportado en el presente análisis haya estado efectivamente relacionado con la RFA-USE *per se* o, por ejemplo, con la patología obstructiva de fondo y corresponda más bien a una asociación temporal, mas no causal del procedimiento.

Por otra parte, al ser la pancreatitis el evento adverso más frecuente en todos los subgrupos, tal como lo han venido enfatizando los más recientes estudios, podría considerarse rutinaria la aplicación profiláctica de antiinflamatorios no esteroideos rectales y, en casos seleccionados, el uso de antibióticos. (5, 103).

Respecto al uso concomitante de quimioterapia con la RFA, este estudio arrojó que el 90 % (18/20) de los pacientes con ADCP recibió terapia sistémica, 5 % no lo hizo y 5 % se desconoce por problemas técnicos con los registros en EDUS. El 5 % que no recibió quimioterapia presentaron valores elevados de bilirrubinas dada la obstrucción maligna de la vía biliar, correspondiendo esto a una contraindicación absoluta para la administración de citotóxicos.

Robles-Medrandá et al. (3) en el más grande y reciente estudio de RFA-USE para el manejo de ADCP, no encontraron diferencia significativa en la reducción del volumen tumoral en el grupo que recibió monoterapia con RFA-USE frente al grupo en terapia combinada RFA-USE con quimioterapia. Por consiguiente, atribuyeron estos resultados a los efectos inmunológicos de la ablación que pueden presentarse de forma tardía, pero sostenida en el tiempo.

En lo correspondiente a la supervivencia, es preciso diferenciar entre el concepto de mediana de supervivencia, la cual depende de si se alcanza o no el 50 % de casos fallecidos durante el periodo de observación del estudio, y el concepto de supervivencia estimada, el cual se refiere a la probabilidad de que un individuo sobreviva desde la fecha de inicio de seguimiento hasta un momento determinado en el tiempo  $t$  (en este caso, desde junio 2020 hasta marzo 2024, que fue el periodo de observación del presente estudio). De manera global, a los 10 meses de seguimiento la probabilidad de supervivencia fue del 100,0 %, pasando a los 25 meses a 96,6 % y, luego, a los 35 meses a 78,5 %.

En el análisis por subgrupos, la mediana de supervivencia para ADCP fue de 18 meses, mientras que el indicador para los insulinomas y pTNE-NF no se puede calcular al no haber fallecido el 50 % de los pacientes durante el periodo de monitoreo. Aksoy et al. (118) reportan una supervivencia de alrededor de 10-12 meses para ADCP irreseccable, por lo que es notable el valor superior alcanzado en el presente estudio.

Durante el periodo de seguimiento, a los 10 meses la supervivencia para el grupo de pacientes con ADCP fue de 66,1 % y a los 25 se redujo a 26,4 %. La supervivencia de los pacientes con diagnóstico de TNE-NF, tanto a los 10 como a los 25 meses, fue del 100 %; sin embargo, para los 35 meses se redujo a 80 %. Para los pacientes con insulinoma la supervivencia fue de 100 % durante el periodo de seguimiento.

La comparación de la sobrevida según tipo de lesión evidenció contar con diferencias significativas ( $p < 0.01$ ), por lo que definitivamente el comportamiento biológico de la lesión determina de forma preponderante el marcador de supervivencia. Como se ha mencionado previamente en este trabajo, no existe en la literatura un rango específico de aumento de sobrevida secundario al uso de RFA-USE, sino que cada estudio ha llevado a cabo sus propios reportes y entre estos la heterogeneidad es notable.

Por último, la mortalidad general fue de 32.4 % y, de esta, el 52.6 % se dio en pacientes con ADCP, 12.5 % con pTNE-NF y 0 % con insulinomas; sin embargo, en ningún caso fue causada por el procedimiento RFA-USE.

### **5.1 Limitaciones del estudio**

1. Al tratarse de un estudio retrospectivo, existe pérdida de información en el expediente de algunas de las variables del estudio.
2. Se trata de un estudio observacional retrospectivo sobre la experiencia acumulada con la técnica de RFA-USE, sin existir un grupo control para comparar efectividad clínica y supervivencia.

3. El tiempo de seguimiento no fue el mismo para todos los casos, ya que se trata de un estudio retrospectivo y, por ende, algunos pacientes presentaron tiempos reducidos de seguimiento.
4. Al ser un estudio de N pequeña, no se logró realizar un análisis de regresión para valorar factores predictores de complicaciones, pues solo se presentaron cinco eventos adversos y no es posible obtener conclusiones a partir de esto.
5. Por la pequeña N del estudio y aún más pequeña en la población con ADCP-MTS, estadísticamente tampoco fue posible realizar un subanálisis de sobrevida en este grupo de pacientes.
6. Debido al limitado número de casos, no fue posible realizar un proceso de regresión entre el diámetro de la lesión y la respuesta, por no contarse con la variabilidad necesaria requerida para su estimación.
7. Finalmente, a pesar de que es una serie significativa comparada con la data publicada a la fecha, se trata de una N pequeña desde el punto de vista estadístico, por lo que los resultados pueden sentar un precedente o generar una hipótesis para el desarrollo de nuevas investigaciones, así como de protocolos de manejo y seguimiento.

## CAPÍTULO VI CONCLUSIONES

La RFA-USE es una técnica mínimamente invasiva que, en el presente estudio, demostró ser segura, con baja tasa de complicaciones y sin mortalidad asociada al procedimiento, así como también reveló ser efectiva en el tratamiento de lesiones sólidas de páncreas y en el caso de ADCP podría mejorar la sobrevida.

En relación con las características demográficas, la mayoría de pacientes fueron del sexo femenino, con una edad promedio mayor a los 55 años, con lesiones predominantemente en la cabeza del páncreas; todas estas características concordantes con lo reportado en la literatura.

El éxito técnico en el presente estudio concuerda con los números reportados en otras publicaciones, reforzando así el concepto de que es un procedimiento relativamente sencillo de realizar por un ecoendoscopista.

El éxito clínico fue una variable que no se pudo analizar por completo en el presente estudio, debido a la falta de protocolos que indiquen claramente el tiempo para realizar el control de imágenes, pero al menos, en el caso de los insulinomas, el logro alcanzado da pie a proponer la RFA-USE como nueva terapia de primera línea en estos tumores, la cual no solamente demostró ser efectiva, sino también segura, representando una significativa ventaja frente a la sustancial morbimortalidad asociada a la cirugía (actualmente considerada como el abordaje *gold standard*).

Es necesario crear protocolos estandarizados a nivel institucional donde se establezcan las indicaciones, los aspectos técnicos y de seguimiento para los pacientes que reciben la RFA-USE.

## Referencias bibliográficas

1. Barret M, Leblanc S, Rouquette A, Chaussade S, Terris B, Prat F. EUS-guided pancreatic radiofrequency ablation: preclinical comparison of two currently available devices in a pig model. *Endosc Int Open*. febrero de 2019;07(02):E138-43.
2. Oh D, Seo DW, Song T, Park D, Lee S, Kim MH. Clinical outcomes of EUS-guided radiofrequency ablation for unresectable pancreatic cancer: A prospective observational study. *Endosc Ultrasound*. 1 de enero de 2022;11(1):68-74.
3. Vanella G, Capurso G, Arcidiacono PG. Endosonography-guided radiofrequency ablation in pancreatic diseases: Time to fill the gap between evidence and enthusiasm. Vol. 54, *Journal of Clinical Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 591-601.
4. Thosani N, Cen P, Rowe J, Guha S, Bailey-Lundberg JM, Bhakta D, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation (EUS-RFA) for advanced pancreatic and periampullary adenocarcinoma. *Sci Rep*. 1 de diciembre de 2022;12(1).
5. Fahmawi Y, Mehta A, Abdalhadi H, Merritt L, Mizrahi M. Efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for management of pancreatic lesions: a systematic review and meta-analysis. Vol. 7, *Translational Gastroenterology and Hepatology*. AME Publishing Company; 2022.
6. Robles-Medranda C, Del Valle R, Puga-Tejada M, Arevalo-Mora M, Cunto D, Egas-Izquierdo M, et al. Assessing Endoscopic Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation in Unresectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Single-Center Historic Cohort Study. *Gastrointest Endosc*. marzo de 2024.
7. Borrelli de Andreis F, Boškoski I, Mascagni P, Schepis T, Bianchi A, Schinzari G, et al. Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic insulinoma: A single-center experience: Safe and efficient EUS-RFA for pancreatic insulinoma. *Pancreatology*. 1 de agosto de 2023;23(5):543-9.
8. Kim J. Endoscopic Ultrasound-Guided Treatment of Pancreatic Cystic and Solid Masses. *Clin Endosc* [Internet]. 1 de julio de 2015 [citado 11 de noviembre de 2024];48(4):308. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4522422/>

9. Reccia I, Kumar J, Habib N, Sodergren M. The use of radiofrequency ablation in pancreatic cancer in the midst of the dawn of immuno-oncology. *Med Oncol* [Internet]. 1 de diciembre de 2018 [citado 11 de noviembre de 2024];35(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30284649/>
10. Faraoni EY, O'Brien BJ, Strickland LN, Osborn BK, Mota V, Chaney J, et al. Radiofrequency Ablation Remodels the Tumor Microenvironment and Promotes Neutrophil-Mediated Abscopal Immunomodulation in Pancreatic Cancer. *Cancer Immunol Res* [Internet]. 3 de enero de 2023 [citado 11 de noviembre de 2024];11(1):4-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36367967/>
11. Kim HJ, Seo DW, Hassanuddin A, Kim SH, Chae HJ, Jang JW, et al. EUS-guided radiofrequency ablation of the porcine pancreas. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(5):1039-43.
12. Giovannini M, Marx M. Radiofrequency Ablation of Pancreatic Solid Tumors. Vol. 33, *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2023. p. 855-65.
13. Hrudka J. Pancreatic carcinoma, its variants and precursors: Overview of the current WHO classification. *Rozhl Chir*. 11 de julio de 2024;103(6):208-18.
14. Jr VTD RSLT. Pancreatic cancer. En: DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer* (12th Edition). 2022. p. 509-43.
15. Bryce C, Bucaj M. Pancreatic Cancer: Rapid Evidence Review [Internet]. Vol. 109, *American Family Physician*. 2024. Disponible en: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp)
16. Haeberle L, Esposito I. Pathology of pancreatic cancer. Vol. 4, *Translational Gastroenterology and Hepatology*. AME Publishing Company; 2019.
17. Feldmann G, Beaty R, Hruban RH, Maitra A. Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 29 de mayo de 2007;14(3):224-32.
18. Hosoda W, Chianchiano P, Griffin JF, Pittman ME, Brosens LA, Noë M, et al. Genetic analyses of isolated high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (HG-PanIN) reveal paucity of alterations in TP53 and SMAD4. *J Pathol*. 30 de mayo de 2017;242(1):16-23.
19. Aichler M, Seiler C, Tost M, Siveke J, Mazur PK, Da Silva-Buttkus P, et al. Origin of pancreatic ductal adenocarcinoma from atypical flat lesions: a comparative study in transgenic mice and human tissues. *J Pathol*. 17 de abril de 2012;226(5):723-34.

20. Furukawa T, Klöppel G, Volkan Adsay N, Albores-Saavedra J, Fukushima N, Horii A, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Archiv*. 9 de noviembre de 2005;447(5):794-9.
21. Salvia R. Differences between main-duct and branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Gastrointest Surg*. 2010;2(10):342.
22. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Carlos Castillo FD, Falconi M, Shimizu M, et al. International Consensus Guidelines for Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms and Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Pancreatology*. abril de 2006;6(1-2):17-32.
23. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini G, et al. Mucinous Cystic Tumors of the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. abril de 1999;23(4):410-22.
24. Yamaguchi H, Kuboki Y, Hatori T, Yamamoto M, Shimizu K, Shiratori K, et al. The discrete nature and distinguishing molecular features of pancreatic intraductal tubulopapillary neoplasms and intraductal papillary mucinous neoplasms of the gastric type, pyloric gland variant. *J Pathol*. noviembre de 2013;231(3):335-41.
25. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. Vol. 163, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2022. p. 386-402.e1.
26. Lesina M, Kurkowski MU, Ludes K, Rose-John S, Treiber M, Klöppel G, et al. Stat3/Socs3 Activation by IL-6 Transsignaling Promotes Progression of Pancreatic Intraepithelial Neoplasia and Development of Pancreatic Cancer. *Cancer Cell*. abril de 2011;19(4):456-69.
27. Ho WJ, Jaffee EM, Zheng L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer — clinical challenges and opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. 12 de septiembre de 2020;17(9):527-40.
28. Heumann T, Azad N. Next-generation immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma: navigating pathways of immune resistance. *Cancer and Metastasis Reviews*. 30 de septiembre de 2021;40(3):837-62.
29. Öhlund D, Handly-Santana A, Biffi G, Elyada E, Almeida AS, Ponz-Sarvisé M, et al. Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer. *Journal of Experimental Medicine*. 6 de marzo de 2017;214(3):579-96.

30. Biffi G, Oni TE, Spielman B, Hao Y, Elyada E, Park Y, et al. IL1-Induced JAK/STAT Signaling Is Antagonized by TGF $\beta$  to Shape CAF Heterogeneity in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Discov.* 1 de febrero de 2019;9(2):282-301.
31. Saloman JL, Albers KM, Li D, Hartman DJ, Crawford HC, Muha EA, et al. Ablation of sensory neurons in a genetic model of pancreatic ductal adenocarcinoma slows initiation and progression of cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 15 de marzo de 2016;113(11):3078-83.
32. Renz BW, Takahashi R, Tanaka T, Macchini M, Hayakawa Y, Dantes Z, et al.  $\beta$ 2 Adrenergic-Neurotrophin Feedforward Loop Promotes Pancreatic Cancer. *Cancer Cell.* enero de 2018;33(1):75-90.e7.
33. Raptis DA, Fessas C, Belasyse-Smith P, Kurzawinski TR. Clinical presentation and waiting time targets do not affect prognosis in patients with pancreatic cancer. *The Surgeon.* octubre de 2010;8(5):239-46.
34. Walter FM, Mills K, Mendonça SC, Abel GA, Basu B, Carroll N, et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* diciembre de 2016;1(4):298-306.
35. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA [Internet].* 7 de septiembre de 2021 [citado 6 de octubre de 2024];326(9):851-62. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2783817>
36. Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA Clinical Practice Update on Pancreas Cancer Screening in High-Risk Individuals: Expert Review. *Gastroenterology.* julio de 2020;159(1):358-62.
37. Gupta N, Yelamanchi R. Pancreatic adenocarcinoma: A review of recent paradigms and advances in epidemiology, clinical diagnosis and management. Vol. 27, *World Journal of Gastroenterology.* Baishideng Publishing Group Inc; 2021. p. 3158-81.
38. Scarà S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol [Internet].* 2015 [citado 20 de octubre de 2024];867:247-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26530370/>
39. Goggins M. Identifying molecular markers for the early detection of pancreatic neoplasia. *Semin Oncol [Internet].* agosto de 2007 [citado 20 de octubre de 2024];34(4):303. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2175209/>

40. Shin EJ, Canto MI. Pancreatic Cancer Screening. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. marzo de 2012 [citado 20 de octubre de 2024];41(1):143. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3670598/>
41. Meng Q, Shi S, Liang C, Liang D, Xu W, Shunrong J, et al. OncoTargets and Therapy Dovepress Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2017 [citado 20 de octubre de 2024];10-4591. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S145708>
42. Gold D V., Modrak DE, Ying Z, Cardillo TM, Sharkey RM, Goldenberg DM. New MUC1 serum immunoassay differentiates pancreatic cancer from pancreatitis. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de enero de 2006 [citado 20 de octubre de 2024];24(2):252-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16344318/>
43. Wang J, Raimondo M, Guha S, Chen J, Diao L, Dong X, et al. Circulating microRNAs in Pancreatic Juice as Candidate Biomarkers of Pancreatic Cancer. *J Cancer* [Internet]. 2014 [citado 20 de octubre de 2024];5(8):696. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4174514/>
44. Tada M, Komatsu Y, Kawabe T, Sasahira N, Isayama H, Toda N, et al. Quantitative analysis of K-ras gene mutation in pancreatic tissue obtained by endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration: clinical utility for diagnosis of pancreatic tumor. *Am J Gastroenterol* [Internet]. septiembre de 2002 [citado 20 de octubre de 2024];97(9):2263-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12358243/>
45. Eshleman JR, Norris AL, Sadakari Y, Debeljak M, Borges M, Harrington C, et al. KRAS and guanine nucleotide-binding protein mutations in pancreatic juice collected from the duodenum of patients at high risk for neoplasia undergoing endoscopic ultrasound. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 1 de mayo de 2015 [citado 20 de octubre de 2024];13(5):963-969.e4. Disponible en: <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/kras-and-guanine-nucleotide-binding-protein-mutations-in-pancreat-4>
46. Matsubayashi H, Canto M, Sato N, Klein A, Abe T, Yamashita K, et al. DNA methylation alterations in the pancreatic juice of patients with suspected pancreatic disease. *Cancer Res* [Internet]. 15 de enero de 2006 [citado 20 de octubre de 2024];66(2):1208-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16424060/>

47. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* [Internet]. 9 de junio de 2005 [citado 20 de octubre de 2024];435(7043):834-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15944708/>
48. Overbeek KA, Cahen DL, Bruno MJ. The role of endoscopic ultrasound in the detection of pancreatic lesions in high-risk individuals. *Fam Cancer* [Internet]. 1 de agosto de 2024 [citado 20 de octubre de 2024];23(3):279. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11255057/>
49. Ghidini M, Vuozzo M, Galassi B, Mapelli P, Ceccarossi V, Caccamo L, et al. The Role of Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) for Staging and Disease Response Assessment in Localized and Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2 de agosto de 2021 [citado 21 de octubre de 2024];13(16):4155. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8394552/>
50. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer [Internet]. Vol. 395, [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com). 2020. Disponible en: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
51. Bipat S, Saffire SKS, Van Delden OM, Bossuyt PMM, Gouma DJ, Laméris JS, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 2005 [citado 21 de octubre de 2024];29(4):438-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16012297/>
52. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, Griffin C, Axilbund JE, Brune K, et al. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: An EUS-based approach. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. julio de 2004 [citado 21 de octubre de 2024];2(7):606-21. Disponible en: <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/screening-for-pancreatic-neoplasia-in-high-risk-individuals-an-eu-4>
53. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. junio de 2006 [citado 21 de octubre de 2024];4(6):766-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16682259/>
54. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*

- [Internet]. 5 de febrero de 2015 [citado 21 de octubre de 2024];110(2):223-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25645574/>
55. Sawhney MS, Calderwood AH, Thosani NC, Rebbeck TR, Wani S, Canto MI, et al. ASGE guideline on screening for pancreatic cancer in individuals with genetic susceptibility: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 1 de mayo de 2022 [citado 21 de octubre de 2024];95(5):817-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35183358/>
  56. Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA Clinical Practice Update on Pancreas Cancer Screening in High-Risk Individuals: Expert Review. *Gastroenterology* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 21 de octubre de 2024];159(1):358-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416142/>
  57. Săftoiu A, Hassan C, Areia M, Bhutani MS, Bisschops R, Bories E, et al. Role of gastrointestinal endoscopy in the screening of digestive tract cancers in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 21 de octubre de 2024];52(4):293-304. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052404/>
  58. Tang S, Huang G, Liu J, Liu T, Treven L, Song S, et al. Usefulness of 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and EUS in diagnosing primary pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Radiol* [Internet]. abril de 2011 [citado 21 de octubre de 2024];78(1):142-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19854016/>
  59. DeWitt J, Devereaux BM, Lehman GA, Sherman S, Imperiale TF. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. junio de 2006 [citado 21 de octubre de 2024];4(6):717-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16675307/>
  60. Müller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, Schaer R, Marincek B. Pancreatic tumors: evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology* [Internet]. 1994 [citado 21 de octubre de 2024];190(3):745-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8115622/>
  61. Jenssen C, Alvarez-Sánchez MV, Napoléon B, Faiss S. Diagnostic endoscopic ultrasonography: assessment of safety and prevention of complications. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2012 [citado 21 de octubre de 2024];18(34):4659-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23002335/>

62. Wang KX, Ben QW, Jin ZD, Du YQ, Zou DW, Liao Z, et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. *Gastrointest Endosc* [Internet]. febrero de 2011 [citado 21 de octubre de 2024];73(2):283-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21295642/>
63. Zhu H, Jiang F, Zhu J, Du Y, Jin Z, Li Z. Assessment of morbidity and mortality associated with endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cystic lesions: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* [Internet]. 1 de septiembre de 2017 [citado 21 de octubre de 2024];29(6):667-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28218999/>
64. Tian G, Ye Z, Zhao Q, Jiang T. Complication incidence of EUS-guided pancreas biopsy: A systematic review and meta-analysis of 11 thousand population from 78 cohort studies. *Asian J Surg* [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [citado 21 de octubre de 2024];43(11):1049-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31974051/>
65. Gao RY, Wu BH, Shen XY, Peng TL, Li DF, Wei C, et al. Overlooked risk for needle tract seeding following endoscopic ultrasound-guided minimally invasive tissue acquisition. *World J Gastroenterol* [Internet]. 28 de octubre de 2020 [citado 21 de octubre de 2024];26(40):6182-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33177792/>
66. Archibugi L, Ponz de Leon Pisani R, Petrone MC, Balzano G, Falconi M, Doglioni C, et al. Needle-Tract Seeding of Pancreatic Cancer after EUS-FNA: A Systematic Review of Case Reports and Discussion of Management. *Cancers (Basel)*. 1 de diciembre de 2022;14(24).
67. Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL, Eloubeidi MA. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass?: A meta-analysis and systematic review. *Pancreas* [Internet]. enero de 2013 [citado 22 de octubre de 2024];42(1):20-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23254913/>
68. Chen G, Liu S, Zhao Y, Dai M, Zhang T. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreatol* [Internet]. 2013 [citado 22 de octubre de 2024];13(3):298-304. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23719604/>
69. Laheru D. Pancreatic cancer. En: In: Goldman L et al., eds: *Goldman-Cecil Medicine* 26th ed Elsevier; 2020:1305-8.e2. 8.e2. Elsevier; 2020.

70. Toft J, Hadden WJ, Laurence JM, Lam V, Yuen L, Janssen A, et al. Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol*. 1 de julio de 2017;92:17-23.
71. Motosugi U, Ichikawa T, Morisaka H, Sou H, Muhi A, Kimura K, et al. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology* [Internet]. agosto de 2011 [citado 22 de octubre de 2024];260(2):446-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21693662/>
72. Rao SX, Zeng MS, Cheng WZ, Yao XZ, Jin DY, Ji Y. Small solid tumors (< or = 2 cm) of the pancreas: relative accuracy and differentiation of CT and MR imaging. *Hepatogastroenterology*. 2011;58(107-108):996-1001.
73. Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, Dean KI, Minn HR, Kajander SA, et al. A Prospective Diagnostic Accuracy Study of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography, Multidetector Row Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging in Primary Diagnosis and Staging of Pancreatic Cancer. *Ann Surg*. diciembre de 2009;250(6):957-63.
74. Park MJ, Kim YK, Choi SY, Rhim H, Lee WJ, Choi D. Preoperative detection of small pancreatic carcinoma: value of adding diffusion-weighted imaging to conventional MR imaging for improving confidence level. *Radiology* [Internet]. 1 de noviembre de 2014 [citado 22 de octubre de 2024];273(2):433-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24991989/>
75. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 22 de octubre de 2024];76(2):182. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7003895/>
76. Agaimy A, Haller F, Frohnauer J, Schaefer IM, Ströbel P, Hartmann A, et al. Pancreatic undifferentiated rhabdoid carcinoma: KRAS alterations and SMARCB1 expression status define two subtypes. *Mod Pathol* [Internet]. 2 de febrero de 2015 [citado 22 de octubre de 2024];28(2):248-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25103069/>
77. Tan MC, Basturk O, Brannon AR, Bhanot U, Scott SN, Bouvier N, et al. GNAS and KRAS Mutations Define Separate Progression Pathways in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm-Associated Carcinoma. *J Am Coll Surg* [Internet]. 1 de mayo de 2015 [citado 22 de octubre de 2024];220(5):845-854.e1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25840541/>

78. Dal Molin M, Matthaei H, Wu J, Blackford A, Debeljak M, Rezaee N, et al. Clinicopathological correlates of activating GNAS mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Ann Surg Oncol* [Internet]. noviembre de 2013 [citado 22 de octubre de 2024];20(12):3802-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23846778/>
79. Topham JT, Karasinska JM, Lee MKC, Csizmok V, Williamson LM, Jang GH, et al. Subtype-Discordant Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Tumors Show Intermediate Clinical and Molecular Characteristics. *Clin Cancer Res* [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 20 de octubre de 2024];27(1):150-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33051307/>
80. Hayashi A, Fan J, Chen R, Ho YJ, Makohon-Moore AP, Lecomte N, et al. A unifying paradigm for transcriptional heterogeneity and squamous features in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Cancer* [Internet]. 1 de enero de 2020 [citado 20 de octubre de 2024];1(1):59-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35118421/>
81. National Comprehensive Cancer Network: Version 2.2024. NCCN website. Updated April 30, 2024. Accessed May 31, 2024. <https://www.nccn.org/>. 2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Pancreatic Adenocarcinoma.
82. Papaefthymiou A, Laskaratos FM, Koffas A, Manolakis A, Gkolfakis P, Coda S, et al. State of the Art in Endoscopic Therapy for the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 1 de julio de 2022 [citado 26 de octubre de 2024];23(7):1014-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35511346/>
83. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* [Internet]. 1 de octubre de 2017 [citado 27 de octubre de 2024];3(10):1335-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28448665/>
84. Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 27 de octubre de 2024];29:11-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28807335/>
85. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* [Internet]. 1 de enero de 2020 [citado 27 de octubre de 2024];76(2):182-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433515/>

86. Stankiewicz R, Grąt M. Current status of surgical management of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastrointest Surg.* 27 de abril de 2022;14(4):276-85.
87. Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, Zhou ZX, Huang SZ, Zou YP, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. Vol. 26, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2020. p. 2305-22.
88. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 [citado 26 de octubre de 2024];135(5):1469-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18703061/>
89. Klöppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. marzo de 2007 [citado 27 de octubre de 2024];21(1):15-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382263/>
90. Kasajima A, Yazdani S, Sasano H. Pathology diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2 de agosto de 2015;22(8):586-93.
91. Massironi S, Rossi RE, Zilli A, Casazza G, Ciafardini C, Conte D. A wait-and-watch approach to small pancreatic neuroendocrine tumors: prognosis and survival. *Oncotarget* [Internet]. 2016 [citado 26 de octubre de 2024];7(14):18978. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4951345/>
92. Sallinen V, Le Large TYS, Galeev S, Kovalenko Z, Tieftrunk E, Araujo R, et al. Surveillance strategy for small asymptomatic non-functional pancreatic neuroendocrine tumors - a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* [Internet]. 1 de abril de 2017 [citado 26 de octubre de 2024];19(4):310-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28254159/>
93. Sharpe SM, In H, Winchester DJ, Talamonti MS, Baker MS. Surgical resection provides an overall survival benefit for patients with small pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 26 de octubre de 2024];19(1):117-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25155459/>
94. Finkelstein P, Sharma R, Picado O, Gadde R, Stuart H, Ripat C, et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumors (panNETs): Analysis of Overall Survival of Nonsurgical Management Versus Surgical Resection. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 1 de mayo de 2017 [citado 26 de octubre de 2024];21(5):855-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28255853/>

95. Rustagi T, Farrell JJ. Endoscopic diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 10 de diciembre de 2014 [citado 26 de octubre de 2024];48(10):837-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24828360/>
96. Weynand B, Borbath I, Bernard V, Sempoux C, Gigot JF, Hubert C, et al. Pancreatic neuroendocrine tumour grading on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: high reproducibility and inter-observer agreement of the Ki-67 labelling index. *Cytopathology* [Internet]. 1 de diciembre de 2014 [citado 26 de octubre de 2024];25(6):389-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24750272/>
97. Liu JB, Baker MS. Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Clin North Am* [Internet]. 1 de diciembre de 2016 [citado 26 de octubre de 2024];96(6):1447-68. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865287/>
98. Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Kostakis ID, Moris D, Schizas D, Cloyd JM, et al. Is Resection of Primary Midgut Neuroendocrine Tumors in Patients with Unresectable Metastatic Liver Disease Justified? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 15 de mayo de 2019 [citado 26 de octubre de 2024];23(5):1044-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30671800/>
99. Curran T, Pockaj BA, Gray RJ, Halfdanarson TR, Wasif N. Importance of lymph node involvement in pancreatic neuroendocrine tumors: impact on survival and implications for surgical resection. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 26 de octubre de 2024];19(1):152-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25118642/>
100. Chiramel J, Almond R, Slagter A, Khan A, Wang X, Lim KHJ, et al. Prognostic importance of lymph node yield after curative resection of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *World J Clin Oncol* [Internet]. 24 de abril de 2020 [citado 26 de octubre de 2024];11(4):205. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7186236/>
101. Fang Y, Chen W, Liang X, Li D, Lou H, Chen R, et al. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. enero de 2014 [citado 26 de octubre de 2024];29(1):193-200. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24224779/>
102. Gollapudi LA, Tyberg A. EUS-RFA of the pancreas: where are we and future directions. Vol. 7, *Translational Gastroenterology and Hepatology*. AME Publishing Company; 2022.

103. Chavan R, Thosani N, Kothari S. Role of Endoscopic Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation in Pancreatic Lesions: Where Are We Now and What Does the Future Hold? *Cancers (Basel)* [Internet]. 30 de octubre de 2024;16(21):3662. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/21/3662>
104. Leutner M, Stradella D, Ballarè M, Occhipinti P. EUS-guided radiofrequency ablation: An option for the extrapancreatic region. *Endosc Ultrasound*. 1 de julio de 2018;7(4):282-3.
105. Goldberg SN, Mallery S, Gazelle GS, Brugge WR. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest Endosc*. septiembre de 1999;50(3):392-401.
106. Leutner M, Stradella D, Ballarè M, Occhipinti P. EUS-guided radiofrequency ablation: An option for the extrapancreatic region. *Endosc Ultrasound*. 1 de julio de 2018;7(4):282-3.
107. Matsumoto K, Kato H. Endoscopic ablation therapy for the pancreatic neoplasms. Vol. 35, *Digestive Endoscopy*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 430-42.
108. Vargas-Madrigal J. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation of pancreatic adenocarcinoma, efficacy and safety. *Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation of pancreatic adenocarcinoma, efficacy and safety*. San José; 2024.
109. Signoretti M, Valente R, Repici A, Delle Fave G, Capurso G, Carrara S. Endoscopy-guided ablation of pancreatic lesions: Technical possibilities and clinical outlook. *World J Gastrointest Endosc*. 2017;9(2):41.
110. Crinò SF, D'Onofrio M, Bernardoni L, Frulloni L, Iannelli M, Malleo G, et al. EUS-guided Radiofrequency Ablation (EUS-RFA) of Solid Pancreatic Neoplasm Using an 18-gauge Needle Electrode: Feasibility, Safety, and Technical Success. *J Gastrointest Liver Dis* [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 12 de noviembre de 2024];27(1):67-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29557417/>
111. Saccomandi P, Lapergola A, Longo F, Schena E, Quero G. Thermal ablation of pancreatic cancer: A systematic literature review of clinical practice and pre-clinical studies. *International Journal of Hyperthermia* [Internet]. 31 de diciembre de 2018 [citado 31 de agosto de 2024]; 35(1):398-418. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ihyt20>
112. McCarty TR, Rustagi T. New Indications for Endoscopic Radiofrequency Ablation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. julio de 2018;16(7):1007-17.

113. Song TJ, Seo DW, Lakhtakia S, Reddy N, Oh DW, Park DH, et al. Initial experience of EUS-guided radiofrequency ablation of unresectable pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 1 de febrero de 2016 [citado 1 de septiembre de 2024];83(2):440-3. Disponible en: <http://www.giejournal.org/article/S0016510715028205/fulltext>
114. Fernandes CJ, Leung G, Eads JR, Katona BW. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterol Clin North Am*. 1 de septiembre de 2022;51(3):625-47.
115. Borrelli de Andreis F, Boškoski I, Mascagni P, Schepis T, Bianchi A, Schinzari G, et al. Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic insulinoma: A single-center experience. *Pancreatology*. agosto de 2023;23(5):543-9.
116. Biermann MR, Sundar P, Veeramachaneni H, Chawla S, Patel V, Orr J, et al. Radiofrequency ablation for the management of symptomatic pancreatic insulinomas. Vol. 9, *VideoGIE*. Elsevier Inc.; 2024. p. 45-50.
117. de Nucci G, Imperatore N, Mandelli ED, di Nuovo F, d' Urbano C, Manes G. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of pancreatic neuroendocrine tumors: a case series. *Endosc Int Open*. diciembre de 2020;08(12):E1754-8.
118. Aksoy E, Ulas M, Colakoglu MK, Ozer I, Bostanci, EB, & Akoglu, M (2015). Unresectable pancreatic adenocarcinoma with complete clinical response following chemoradiotherapy. *Ulusal cerrahi dergisi*, 31(1):49–51. <https://doi.org/10.5152/ucd.2014.2210>