

Carcinoma Indiferenciado de Páncreas con Células Gigantes Osteoclásticas, a Propósito de Dos Casos

Reporte de Caso

Jorge del Rio Fernández¹, Noelia Rodríguez Ferreiro², Adán Rodríguez González¹, Verónica Velasco Durántez¹, Miguel Carvajal Álvarez³, Virginia Galeazzi Martínez¹ y Teresa Sampedro Gimeno¹

¹ Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Cabueñes, Asturias, España

² Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Central de Asturias, España

³ Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Valle del Nalón, Asturias, España

Fecha de recepción del manuscrito: 06/Octubre/2025

Fecha de aceptación del manuscrito: 12/Diciembre/2025

Fecha de publicación: 09/Enero/2026

DOI: 10.5281/zenodo.18203234

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional.

Resumen—

El carcinoma con células gigantes osteoclásticas del páncreas es un carcinoma poco frecuente, por lo que no hay mucha información disponible sobre su tratamiento en estadios localizados o avanzados ni sobre su pronóstico, que parece depender de la proporción de tipos celulares presentes. Se trata de ofrecer una revisión del estado actual del conocimiento acerca de este tipo de carcinoma, ilustrando dos casos clínicos con comportamientos biológicos diferentes, lo que refleja la heterogeneidad de esta entidad tumoral. En el primer caso clínico presentado la evolución está siendo buena a pesar de tratarse de una recidiva precoz o de una persistencia de carcinoma tras la cirugía realizada con intención curativa; sin embargo en el segundo caso clínico la evolución ha sido infausta, sin haber podido llegar a plantear algún tipo de actitud terapéutica oncológica. La descripción y presentación de estos casos a la comunidad científica proporciona más información con el objetivo de poner en común conocimientos y tratar de abrir potenciales vías de investigación.

Rev Med Clin 026;10(1):e09012610007

Palabras clave—Células gigantes, Células pleomórficas, Cirugía, Pronóstico

Abstract—Undifferentiated Carcinoma of the Pancreas with Osteoclastic Giant Cells: Case Report

Osteoclast-like giant cell carcinoma of the pancreas is a rare carcinoma, so there is not much information available on its treatment in localized or advanced stages or on its prognosis, which seems to depend on the proportion of cell types present. The aim is to provide a review of the current state of knowledge about this type of carcinoma, illustrating two clinical cases with different biological behaviors, which reflects the heterogeneity of this tumour entity. In the first clinical case presented, the outcome is good despite early recurrence or persistence of carcinoma after surgery performed with curative intent; however, in the second clinical case, the outcome has been poor, without it being possible to propose any type of oncological therapeutic approach. The description and presentation of these cases to the scientific community provide further information with the aim of sharing knowledge and attempting to open up potential avenues of research.

Rev Med Clin 2026;10(1):e09012610007

Keywords—Giant cells, Pleomorphic cells, Surgery, Prognosis

INTRODUCCIÓN

El carcinoma indiferenciado de páncreas con células gigantes osteoclasticas (UC-OGC), descrito por primera vez en 1954 por Sommers y Meissner,¹ es una variante de carcinoma anaplásico y comprende menos del 1 % de todos los tumores pancreáticos exocrinos, aunque su incidencia real histórica es desconocida ya que inicialmente se incluía dentro de denominaciones más amplias, tales como carcinoma pleomórfico, carcinoma de células gigantes, carcinoma sarcomatoide y carcinosarcoma.

Se reportan dos casos clínicos que reflejan el diferente comportamiento que puede presentar esta entidad tumoral. Para su contexto, conocimiento y discusión se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica sistemática en la plataforma PubMed.

PRIMER CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 67 años, con antecedentes de bocio normofuncionante, osteoporosis y colecistectomía por laparoscopia en 2014 a causa de una litiasis biliar. La paciente es diagnosticada, por estudios de imagen, de una neoplasia mucinosa intraductal papilar de páncreas. En marzo de 2021 ingresa por un cuadro de pancreatitis aguda, presentando como secuelas diabetes mellitus e hipotiroidismo (estudio de anticuerpos SSA/SSB negativos). En la tomografía computarizada (TC) realizada durante el ingreso se aprecian signos que pueden ser compatibles con una forma leve de pancreatitis aguda edematosa. En el hígado se aprecia una pequeña lesión focal de 12 mm en la región posterior del segmento VIII, inespecífica, sin cumplir criterios de quiste ni de hemangioma. En la colangiografía nuclear magnética se describe una lesión a nivel de cuerpo pancreático de unos 18 mm con múltiples pequeños quistes, alguno de los cuales parece comunicar con el conducto pancreático principal. Los hallazgos son sugestivos de una neoplasia mucinosa intraductal papilar de rama que ejerce efecto compresivo sobre el conducto pancreático. En el hígado se observan dos lesiones focales en segmento VII (10 mm) y VI (14 mm) sugestivas de angiomas sin otras alteraciones. La punción de páncreas mediante ecoendoscopia fue negativa para malignidad. Se realiza una esplenopancreatectomía corporocaudal el día 14 de junio de 2021. Como complicación la paciente presentó rotura en la vena esplénica. En la anatomía patológica se objetiva: Carcinoma indiferenciado con células gigantes osteoclasto-like, con tamaño de 3,3 x 2,8 cm, localizado en cuerpo-cola de páncreas, con presencia de invasión linfovascular y una extensa invasión perineural. Afectación en 1 de 43 ganglios resecados. El margen vascular/retroperitoneal se encuentra ampliamente afectado, mientras que el borde proximal pancreático presenta afectación focal acompañada de intensa fibrosis. Se objetivan focos de neoplasia mucinosa intraductal papilar de rama. El perfil

inmunohistoquímico muestra CD68 positivo (HSCs) (Figura 1), vimentina positiva (PCs), p53 positivo (el 50 %), Ki67 del 60 %, con negatividad de citoqueratinas y una mutación en KRAS c.35G>A; p.Gly12Asp. A nivel del tercio proximal de la pieza se identifica una lesión formada por abundantes células gigantes multinucleadas sobre un fondo celular marcadamente pleomórfico, que muestra núcleos altamente atípicos y frecuentes mitosis. Algunos de los elementos de este fondo celular acompañante exhiben rasgos morfológicos sarcomatoides. La paciente fue valorada en primera visita en el Servicio de Oncología médica a las 4 semanas de realizada la cirugía, encontrándose aún bastante débil, con un índice de Karnofsky de entre el 60-70 %. Se realizó un seguimiento en las sucesivas semanas y a la 9ª semana se inició tratamiento complementario con gemcitabina+capecitabina, el día 26 de agosto de 2021. Se había solicitado una TC basal que se realizó el día 30 de agosto. En dicha TC se informaba de una gran masa en situación pancreática compatible con recidiva local heterogénea con áreas quísticas / necróticas de 7 cm de diámetro máximo, englobando el eje esplenoportal y el tronco celíaco (Figura 2). Múltiples nódulos de pequeño tamaño en área epiploica sugestivos de carcinomatosis, lesiones hepáticas compatibles con metástasis y nódulos pulmo-nares en el mismo contexto. También se describía una trombosidad de un segmento corto en la vena mesentérica superior a nivel distal y un pequeño trombo en la vena porta proximal. La paciente realizaba tratamiento analgésico con morfina de liberación prolongada (MST) de 10 mgr/12h, morfina de liberación rápida (Sevredol) 10 mgr (requiriendo de unos dos comprimidos al día) y pregabalina 75 mgr al acostarse. El dolor se localizaba a nivel subcostal bilateral y en la espalda. Se inició también anticoagulación a dosis terapéuticas con tinzaparina sódica.

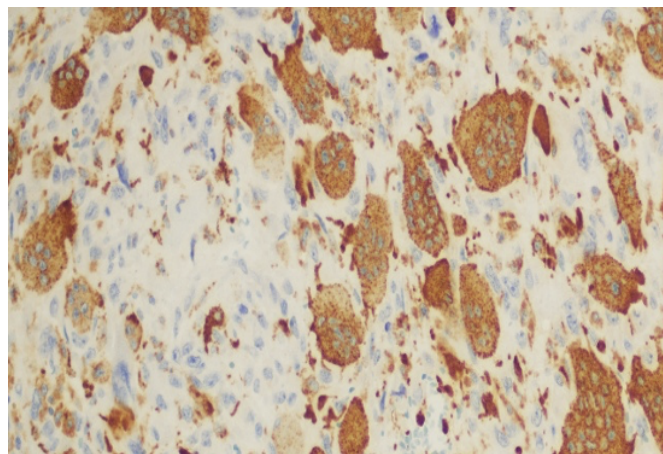


Figura 1: Expresión de CD68 en las células gigantes osteoclasticas

Dados los hallazgos escanográficos y el contexto, se consideró mantener el mismo esquema de tratamiento citotóxico, en un escenario metastásico. Iniciado el segundo ciclo de quimioterapia el dolor de espalda ya había cedido. Con el inicio del tercer ciclo cede también el dolor subcostal y a la exploración física desapareció la induración previamente palpable a nivel de epigastrio. Se realiza la primera TC de control el día 30 de noviembre de 2021, con mejoría de todas las lesiones y desaparición de la afectación pulmonar. La lesión del



Figura 2: TC basal de la recidiva/progresión en el lecho quirúrgico



Figura 3: TC tras tratamiento

segmento III hepático había aumentado su tamaño pero a expensas de un mayor componente necrótico. En enero de 2022 la paciente no precisa ya rescates de Sevedol. En la segunda TC de control realizado el día 27 de abril de 2022 se aprecia una mayor respuesta, con la lesión del segmento III casi imperceptible y una reducción importante en el tamaño de la lesión pancreática. A principios de septiembre de 2022 se probó tolerancia con reducción en la dosis de MST, retirando los 10 mgr de la cena. En octubre de 2022 se suspendió de forma completa. Se realizaron otros tres estudios de TC que mostraban estabilidad de las lesiones, con calcificación de las mismas. La paciente continúa de manera prácticamente ininterrumpida con el tratamiento citotóxico hasta abril de 2024, no habiendo presentado hasta entonces toxicidades relevantes más allá de dispepsia y meteorismo ocasionales. Con el inicio del ciclo 34, la paciente presentó un cuadro de diarrea, que se repitió tras recibir el día 8 del ciclo. Posteriormente se manifestó una mucositis en labios y reacciones cutáneas exantemáticas. Se decidió entonces suspender el tratamiento quimioterápico a la espera de la evolución clínica y radiológica. La TC, realizada el día 06 de septiembre de 2024, muestra estabilidad tumoral. En la siguiente TC de control, realizada el día 28 de marzo de 2025 se mantiene la estabilidad de las lesiones ([Figura 3](#)). La paciente presenta un estado general excelente. Se mantiene la suspensión de la quimioterapia y se continúa con el seguimiento.

SEGUNDO CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 66 años de edad, natural de Venezuela, que acude al Servicio de Urgencias por dolor abdominal e ictericia. La paciente ingresa en el Servicio de Digestivo con fecha del 14 de enero de 2025. Como antecedentes médicos destaca hipertensión arterial y episodios de insuficiencia cardíaca. Se realiza ecografía abdominal y posterior TC. La TC describe una masa de 43 x 41 x 48 mm en cuerpo pancreática con hallazgos sugestivos de infiltración de la arteria gastroduodenal así como del origen de la arteria hepática propia y una infiltración del confluente venoso espleno-porto-mesentérico en una extensión longitudinal de aproximadamente 3 cm. La masa no condiciona dilatación del conducto pancreático distal ni atrofia de la cola pancreática.

La lesión presenta un íntimo contacto con el antro gástrico sin plano graso de separación, así como también con una lesión hepática de 11,7 cm que afecta a los segmentos VIII, IV y V, condicionando dilatación de la vía biliar intrahepática difusa. Se aprecian también lesiones compatibles con implantes peritoneales. Se realiza biopsia hepática en la que se describe un infiltrado de células mononucleares con marcado pleomorfismo y frecuentes figuras de mitosis aberrantes, que a veces presentan un aspecto fusocelular, y se acompañan de gran número de células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto. En la inmunohistoquímica se aprecia una positividad focal para citoqueratinas, CD68 positivo, vimentina positiva, Ki67 del 60 %.

El conjunto de hallazgos morfológicos y de inmunofenotipo sugieren como opción más probable una infiltración por carcinoma indiferenciado con células gigantes de tipo osteoclasto. La paciente se deriva al Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) para drenaje transparietohepático de la vía biliar que se realiza el 28 de enero sin incidencias. Se requirió de un recambio adelantado el día 17 de febrero a causa de una fuga a través del drenaje. Secundario a la obstrucción biliar se desarrollaron microabscesos hepáticos. Se pautó antibioterapia empírica con piperacilina-tazobactám desde el día 28 de enero. Ante empeoramiento de los reactantes de fase aguda se decide ampliar cobertura a vancomicina el día 10 de febrero y el 11 de febrero a meropenem. Ante deterioro de la función renal se sustituye la vancomicina por linezolid. En la TC de control se aprecia mejoría de los microabscesos, por lo que se suspende el linezolid y se completa el esquema con meropenem, desescalando a ertapenem y continuando el tratamiento antibiótico por parte del Servicio de Hospitalización a Domicilio a partir del día 26 de febrero. La paciente presenta un mayor deterioro clínico progresivo produciéndose el exitus letalis el día 16 de marzo de 2025.

DISCUSIÓN

El carcinoma indiferenciado de páncreas con células gigantes osteoclasticas es una entidad poco frecuente. La información de la que disponemos a día de hoy procede de re-

portes de casos^{1,2,3,4,5,6,7}, de series de un número limitado de casos⁸, y de una revisión sistemática con 69 pacientes⁹.

Se ha apreciado que un 21 % de los casos crecen en tumores intraepiteliales previos y que en un 61 % presentan un crecimiento polipoideo intraductal, siendo éstos últimos los que presentan una menor tasa de invasión linfovascular¹.

Estos carcinomas se componen de tres tipos de células: células gigantes osteoclasticas (OGC), células de carcinoma sarcomatoide tipo histiocito (HSCs) y células gigantes pleomórficas (PCs). Las células gigantes osteoclasticas son células benignas atraídas mediante quimiotaxis por las células sarcomatoides. Este fenómeno ocurre en tumores sarcomatoides de varios orígenes, sin embargo es en el páncreas donde puede llegar a suponer el tipo celular más abundante¹¹.

En 1968, Rosai describe dos casos y apunta hacia un origen epitelial en las células acinares pancreáticas, dadas las características celulares y los componentes intracitoplasmáticos². Posteriormente, en base a los componentes positivos para vimentina, representados sobre todo en las células pleomórficas, se ha postulado la implicación en su desarrollo de la transición epitelio-mesénquima en las células ductales.

En cuanto a su patogenia se ha reportado una pérdida de E-cadherina en siete casos de carcinomas indiferenciados¹², una desregulación de la vía beta-catenina en carcinoma anaplásico¹³ y, más recientemente, la presencia de expresión intensa de la vimentina y el factor de transcripción ZEB1^{14,15}, el cual impide la expresión de E-cadherina. Esta transición epitelio-mesénquima es más frecuente en los carcinomas indiferenciados, y se ha descrito en torno al 50 % en los casos de UC-OGC, aumentando la frecuencia en el grupo de los UC-OGC con componente también de adenocarcinoma ductal (PDAC). En este caso expresan el factor de transcripción Snai2, no presente en los carcinomas indiferenciados¹¹.

Este tipo de carcinoma suele presentar un tamaño superior al de los adenocarcinomas ductales, aunque tanto la afectación ganglionar como la invasión perineural son menores¹.

Al igual que los adenocarcinomas ductales pueden tener mutación en KRAS, relacionado no sólo con la progresión tumoral temprana sino también con las metástasis^{16,3}, así como en TP53, CDKN2A y SMAD4. En algunos casos se ha encontrado también la mutación en la variante SERPINA3 (p.M290L), oncogen que se ha reportado en casos de carcinoma escamoso de cérvix.³

En la única revisión sistemática realizada hasta la fecha, publicada por diferentes centros sanitarios de Atenas, se ha descrito una incidencia predominante en mujeres con una mediana de edad de unos 63 años y su presentación clínica es similar a la de otros tumores pancreáticos. Inicialmente se pensaba que acarrearían un peor pronóstico, a causa de una mayor detección en estadio avanzado y a una tendencia a recaer de manera precoz.⁹

Sin embargo, al aislar los casos de UC-OGC de otros carcinomas de páncreas indiferenciados, se ha visto que el curso de la enfermedad tiende a ser más indolente.^{11,3,4}

En el estudio de Muraki *et al*³ se mostró una mejor evolución clínica con respecto al PDAC.

En este estudio en que se analizaban treinta y ocho casos se clasificó a los tumores en base a la Netherlands Committee on Bone Tumors:

A: Grado I. Numerosas células gigantes osteoclasticas. Las PCs y los HSCs presentan muy pocas mitosis.

B: Grado II. Las células gigantes osteoclasticas son menos abundantes. Las PCs y los HSCs tienen menos de 1 mitosis por campo.

C: Grado III. Las PCs y los HSCs son más abundantes y tienen sustancial pleomorfismo y atipia, con al menos 1 mitosis/campo.

D: Grado IV. Las PCs y los HSCs dominan el campo, siendo las células gigantes osteoclasticas muy escasas.

La supervivencia global a los cinco años en todos los UC-OGC fue del 59,1 % con una mediana de período de supervivencia global de 7,67 años.

Los UC-OGC catalogados como grado I (N=12) y II (N=14) parecían tener una mejor supervivencia (el 73.1 % a los cinco años) que aquellos con grado III (N=10) y IV (N=2) (el 28.6 % a los cinco años, log-rank test p=0.0288).

Luchini *et al*⁴ reportaron que la mediana de supervivencia global de dieciséis pacientes con UC-OGC fue de veinte meses, siendo en los UC-OGC puros de treinta y seis meses versus quince meses en los PDAC (p= 0.04).

Por tanto parece que su comportamiento depende en parte de la composición que establezcan los diferentes tipos celulares implicados^{9,4}.

En el caso de nuestra paciente se trata de un carcinoma muy rico en células pleomórficas y con abundantes mitosis, y sin embargo la evolución está siendo muy satisfactoria.

Una limitación es que no contamos con un diagnóstico histológico de la recidiva sino que ha sido de presunción, dada la localización, los márgenes afectos y el tiempo libre de enfermedad transcurrido.

El segundo caso clínico presentado refleja una evolución muy diferente, sumando a la agresividad de su enfermedad complicaciones infecciosas.

No hay un esquema de quimioterapia específicamente estudiado en este tipo de tumores, más allá de algún estudio retrospectivo^{8,5}.

En el primer caso clínico presentado hemos empleado el esquema de gemcitabina + capecitabina en base al estado funcional inicial de la paciente.

Dicho esquema de quimioterapia no le ha causado limitaciones en su vida diaria ni afectado de manera importante a su calidad de vida durante los 32 meses de tratamiento.

En tumores irresecables se ha empleado el esquema FOL-FIRINOX (5-fluoruracilo+oxaliplatino+irinotecán) con resultados subóptimos⁵.

En un caso clínico publicado por Hong-Qiao Gao et al⁶, de la Universidad de Beijing, el paciente recibía en el año 2015 un tratamiento adyuvante con gemcitabina, encontrándose libre de recidiva a los diez años desde el diagnóstico.

Una vía a estudiar de cara al manejo futuro de este tipo de neoplasias parece que podría estar enfocada en la inmunoterapia, ya que se ha observado que los UC-OGC contienen numerosas células inflamatorias, mayor número de CD3+ y CD8+ en los linfocitos que infiltran el tumor con respecto al adenocarcinoma ductal. También se ha demostrado que la expresión de PD-L1 en las células neoplásicas es especialmente llamativa en los UC-OGC, y particularmente en los casos con adenocarcinoma ductal asociado. Dicha expresión permite a las células tumorales eludir la respuesta de los linfocitos T citotóxicos y se ha asociado a un peor pronóstico¹¹.

En el caso comunicado por Obayashi et al,⁷ un paciente de 66 años es estudiado a raíz de la detección de lesiones pulmonares bilaterales así como de una lesión en páncreas. La biopsia de uno de los nódulos pulmonares fue compatible con adenocarcinoma de pulmón no célula pequeña, con un PD-L1 del casi 100 %. Se inició tratamiento con Pembrolizumab con respuesta completa a los ocho meses a nivel pulmonar, sin modificación en el tamaño de la lesión pancreática. Posteriormente se resecó la lesión de la cola pancreática, con resultado de UC-OGC. Revisada la anatomía patológica del pulmón parecía muy probable que se hubiese tratado de metástasis de la lesión primaria pancreática. Esta lesión también presentaba un PD-L1 muy elevado pero menor infiltración linfocitaria con respecto a la observada en el pulmón.

CONCLUSIÓN

El carcinoma de páncreas con células gigantes osteoclasticas constituye una entidad rara. El registro de estos tumores ayudará a honrar en su patogénesis y por consiguiente en sus características particulares que permitan investigar acercamientos terapéuticos que quizás puedan ser más apropiados para los pacientes.

REFERENCIAS

- [1] Sommers SC, Meissner WA. Unusual carcinomas of the pancreas. *AMA Arch Pathol.* 1954 Aug;58(2):101-11.
- [2] Rosai J. Carcinoma of the pancreas simulating giant cell tumor of bone: electron-microscopic evidence of its acinar cell origin. *Cancer.* 1968;22:333-44. doi:10.1002/1097-0142(196808)22:23.0.CO;2-A.
- [3] Yang G, Yin J, Ou K, Du Q, Ren W, Jin Y, et al. Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells of the

pancreas harboring KRAS and BRCA mutations: case report and whole-exome sequencing analysis. *BMC Gastroenterol.* 2020;20:202. doi:10.1186/s12876-020-01351-7.

- [4] Luchini C, Pea A, Lionheart G, Mafficini A, Nottegar A, Veronese N, et al. Pancreatic undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells is genetically similar to, but clinically distinct from, conventional ductal adenocarcinoma. *J Pathol.* 2017;243:148-54. doi:10.1002/path.4941.
- [5] Swaid MB, Vitale E, Alatassi N, Siddiqui H, Yazdani H. Metastatic undifferentiated osteoclast-like giant cell pancreatic carcinoma. *Cureus.* 2022 Aug;14(8):e27586. doi:10.7759/cureus.27586.
- [6] Gao HQ, Yang YM, Zhuang Y, Liu P. Locally advanced undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells of the pancreas: case report. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 14;21(2):694-8. doi:10.3748/wjg.v21.i2.694.
- [7] Obayashi M, Shibasaki Y, Koakutsu T, Hayashi Y, Shoji T, Hirayama K, et al. Pancreatic undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells curatively resected after pembrolizumab therapy for lung metastases: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2020;20:220. doi:10.1186/s12876-020-01362-4
- [8] Imaoka H, Ikeda M, Maehara K, Umamoto K, Ozaka M, Kobayashi S, et al. Clinical outcomes of chemotherapy in patients with undifferentiated carcinoma of the pancreas: a retrospective multicenter cohort study. *BMC Cancer.* 2020;20:946. doi:10.1186/s12885-020-07462-4.
- [9] Mylonakis A, Driva TS, Lykoudis P, Frountzas M, Machairas N, Tsapralis D, et al. Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells of the pancreas: an individual participant data meta-analysis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2024;28:125-33. doi:10.14701/ahbps.23-161.
- [10] Muraki T, Reid MD, Basturk O, Jang K-T, Bedolla G, Bagci P, et al. Undifferentiated carcinoma with osteoclastic giant cells of the pancreas: clinicopathological analysis of 38 cases highlights a more protracted clinical course than currently appreciated. *Am J Surg Pathol.* 2016 Sep;40(9):1203-16. doi:10.1097/PAS.0000000000000689.
- [11] Demetter P, Marechal R, Puleo F, Delhay M, Debroux S, Charara F, et al. Undifferentiated pancreatic carcinoma with osteoclast-like giant cells: what do we know so far? *Front Oncol.* 2021;11:630086. doi:10.3389/fonc.2021.630086.
- [12] Yonemasu H, Takashima M, Nishiyama KI, Ueki T, Yao T, Tanaka M, et al. Phenotypical characteristics of undifferentiated carcinoma of the pancreas: comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma and relevance of E-cadherin, -catenin and -catenin expression. *Oncol Rep.* 2001;8:745-52. doi:10.3892/or.8.4.745.
- [13] Sano M, Homma T, Hayashi E, Noda H, Amano Y, Tsujimura R, et al. Clinicopathological characteristics of anaplastic carcinoma of the pancreas with rhabdoid features. *Virchows Arch.* 2014;465:531-8. doi:10.1007/s00428-014-1631-5.
- [14] Naito Y, Kawahara A, Taira T, Takase Y, Murata K, Ishida Y, et al. Cytopathological and immunocytochemical findings of pancreatic anaplastic carcinoma with ZEB1 expression by touch imprint cytology. *Diagn Cytopathol.* 2018;46:198-203. doi:10.1002/dc.23823.

- [15] Ishida K, Yamashita R, Osakabe M, Uesugi N, Yamada N, Nitta H, et al. Expression of epithelial-mesenchymal transition proteins in pancreatic anaplastic (undifferentiated) carcinoma. *Pancreas*. 2019 Jan;48(1):36-42. doi:10.1097/MPA.0000000000001199.
- [16] Mueller S, Engleitner T, Maresch R, Zukowska M, Lange S, Kaltenbacher T, et al. Evolutionary routes and KRAS dosage define pancreatic cancer phenotypes. *Nature*. 2018 Feb 1;554(7690):62-8. doi:10.1038/nature25459.