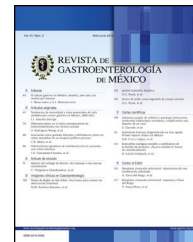




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Tumor sólido pseudopapilar del páncreas: hallazgos clínicos, histopatológicos y moleculares en una cohorte de pacientes mexicanos

Y. Svyryd^a, L.F. Uscanga-Domínguez^b, A. Ángeles-Ángeles^c, O.E. Falcón-Antonio^c,
I. Domínguez-Rosado^d, C. Chan-Núñez^d, E.E. Huerta-Ávila^a, P. Rodríguez-García^b,
E. Rodarte-López^a y O.M. Mutchinick^{a,*}

^a Departamento de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^b Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^c Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^d Departamento de Cirugía Hepatopancreatobiliar, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Recibido el 27 de febrero de 2025; aceptado el 9 de junio de 2025

PALABRAS CLAVE

Neoplasia pancreática;
Mutaciones del exón 3 de *CTNNB1*;
Patología molecular;
Preponderancia femenina

Resumen

Introducción y objetivos: El tumor sólido pseudopapilar del páncreas (TSPP) es una rara neoplasia del páncreas con bajo potencial de malignidad. Predominantemente afecta a mujeres jóvenes y suscita preguntas sobre su origen y comportamiento. Nuestro objetivo fue evaluar mutaciones somáticas del gen de la β -catenina (*CTNNB1*) en pacientes mexicanos con TSPP y valorar las correlaciones moleculares genotipo-fenotipo de este raro tumor.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio transversal con pacientes con TSPP (1997-2023) en un centro de tercer nivel. Se tiñeron muestras de tejido pancreático tumoral y sin afectación y se practicaron pruebas de inmunohistoquímica, extracción de ADN y secuenciación del exón 3 del gen *CTNNB1*.

Resultados: De los 37 casos de TSPP estudiados, 36 fueron mujeres y uno fue hombre. La mayoría de los tumores de tamaños variables ocurrieron en la cabeza o cola del páncreas (78.4%). La inmunohistoquímica reveló la existencia de β -catenina en todos los casos y el análisis patológico confirmó invasión de nódulos linfáticos. La secuenciación del gen *CTNNB1* mostró mutaciones en 34 de los 37 tumores (91.9%), exclusivamente en los codones 32, 33, 34 y 37.

* Autor para correspondencia. Profesor de Genética Médica. Jefe del Departamento de Genética. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Domínguez, Tlalpan 14080, Ciudad de México, México. Teléfono: 5255 56556138.

Correo electrónico: osvaldo@unam.mx (O.M. Mutchinick).

<https://doi.org/10.1016/j.rgm.2025.06.014>

0375-0906/© 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusiones: Los resultados muestran asociaciones clínicas e inmunohistoquímicas con la ubicación del tumor de páncreas, la invasión tisular y mutaciones genéticas específicas. Estos hallazgos destacan la prevalencia de mutaciones del *CTNNB1* en TSPP y subrayan la importancia de examinar la diversidad poblacional en la investigación de tumores raros para determinar la probabilidad de correlaciones clínicas y moleculares para un tratamiento personalizado.

© 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Pancreatic neoplasm;
CTNNB1-exon3
mutations;
Molecular pathology;
Female
preponderance

Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: Clinical, histopathological, and molecular findings in a cohort of Mexican patients

Abstract

Introduction and aims: Solid pseudopapillary tumor of the pancreas (SPTP) is a rare pancreatic neoplasm of low malignant potential. It predominantly affects young women and raises ongoing questions about its origin and behavior. We aimed to evaluate somatic mutations of the β -catenin (*CTNNB1*) gene in Mexican patients with SPTP and assess clinical and molecular genotype-phenotype correlations in this rare tumor.

Materials and methods: A cross-sectional study of SPTP patients (1997-2023) was conducted at a tertiary care medical center. Tumor and non-affected pancreatic tissue samples underwent staining, immunohistochemistry testing, DNA extraction, and *CTNNB1* gene exon-3 sequencing. **Results:** Of the 37 cases of SPTP studied, 36 were female, and one was male. Most tumors of variable sizes occurred in the pancreatic head or tail (78.4%). Immunohistochemical studies always revealed β -catenin expression and pathological analysis confirmed lymph node invasion. *CTNNB1* gene sequencing showed mutations in 34 of 37 tumors (91.9%), exclusively affecting codons 32, 33, 34, and 37.

Conclusions: The results show clinical and immunohistochemical associations with pancreatic tumor location, tissue invasion, and specific gene mutations. These findings highlight the prevalence of *CTNNB1* mutations in SPTP and underscore the significance of examining population diversity in rare tumor research to determine the likelihood of clinical and molecular correlations for personalized treatment.

© 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

El tumor sólido pseudopapilar del páncreas (TSPP) es un tumor raro que representa entre el 0.1 y el 3% de los cánceres pancreáticos y del 10 al 15% de las neoplasias císticas¹. El TSPP afecta principalmente a las mujeres, con una relación hombres-mujeres de entre 1:5 y 1:9², con una edad mediana al diagnóstico más baja en mujeres (31.6-38.4 años) que en hombres (39-50.1 años). Según la Clasificación Internacional de las Enfermedades para Oncología (CIE-O-3.2), los TSPP están clasificados como tumores malignos (código 8452/3); sin embargo, solo el 19.52% de los TSPP invaden tejidos o hacen metástasis, con el hígado como el sitio primario de metástasis distal. Macroscópicamente, los TSPP muestran una proporción variable de áreas sólidas y císticas y, microscópicamente, tiene patrones de crecimiento pseudopapilares, con láminas y cordones sólidos separados por tejido fibroso con diferentes grados de edema, necrosis y hemorragia². El análisis inmunohistoquímico ayuda a diferenciar el TSPP de otras neoplasias pancreáticas, incluidos tumores neuroendocrinos pancreáticos, carcinomas de célula acinar o adenocarcinoma ductal pancreático.

El hallazgo más común es una alta expresión de β -catenina en más del 90% de los TSPP. Otros marcadores comunes incluyen receptores con expresión variable de vimentina, LEF1, sinaptofisina y progesterona³⁻⁵. En diferentes estudios se ha demostrado que más del 50% de los pacientes son asintomáticos, mientras que otros sugieren que este porcentaje podría ser menor. En la mayoría de las ocasiones, los casos son diagnosticados incidentalmente^{3,6,7}. Entre los pacientes sintomáticos, el síntoma más reportado es el dolor abdominal, seguido de sensación de masa abdominal y otros poco comunes, como náuseas, pérdida de peso, diarrea e ictericia^{7,8}. Estos tumores rara vez muestran marcadores séricos elevados, como CA242, CA19-9, CA72-4 y antígeno carcinoembrionario⁹. Tras el tratamiento quirúrgico, entre el 4.4 y el 6.63% de los pacientes presenta recurrencia, lo cual está asociado con mayor edad al momento de la cirugía y un índice Ki-67 más elevado^{6,8}.

Desde el punto de vista molecular, el TSPP presenta carga mutacional baja, con una media de 2.9 mutaciones¹⁰, y más del 90% presentan mutaciones somáticas en el exón 3 del gen *CTNNB1* que codifica para la región terminal-N de β -catenina. Casi todas son mutaciones de cambio de sentido

(missense) y afectan los siguientes residuos de aminoácidos: Asp32, Ser33, Gly34 y Ser37. Se ha señalado que cambios en estas regiones (codones 32 a 45) inhiben la degradación de β -catenina al evitar la fosforilación de residuos de serina y treonina, que en condiciones normales promueven la unión de β -catenina a la proteína que contiene repeticiones de β -transducina (β -TrCP)^{10,11}, la subunidad adaptadora de la ligasa E3 de ubiquitina, lo cual lleva a la estabilización y acumulación nuclear de β -catenina.

Varios autores han descrito estos raros tumores, cubriendo sus aspectos histopatológicos, morfológicos y quirúrgicos, pero pocos trabajos han incluido la caracterización de sus mutaciones somáticas. Aunque Tanaka et al. identificaron las mutaciones características del exón 3 del gen de la β -catenina en 2001¹², pocos artículos de series de casos con estudios moleculares han sido publicados en las pasadas 2 décadas.

El objetivo del presente estudio fue caracterizar una muestra de 37 pacientes con TSPP de ascendencia mestiza en un centro de tercer nivel, analizando su prevalencia en el hospital, sus características morfológicas e inmunohistoquímicas, la frecuencia de mutación específica del gen β -catenina y las características fenotípicas, para arrojar luz sobre este tipo de peculiar tumor pancreático. Además, se realizó una revisión exhaustiva de la bibliografía, con enfoque explícito en los estudios que analizaron las mutaciones del gen *CTNNB1* en tumores sólidos pseudopapilares del páncreas.

Materiales y métodos

Diseño de estudio y selección de muestra de pacientes

Realizamos un estudio transversal, utilizando una lista de verificación STROBE para su evaluación. Se examinaron retrospectivamente los datos clínicos e histopatológicos de los pacientes diagnosticados con TSPP, tratados con cirugía entre 1997 y 2023 en el Departamento de Cirugía en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en la Ciudad de México. Los casos elegibles fueron determinados con base en la confirmación histopatológica del diagnóstico y la disponibilidad de muestras patológicas para extracción de ADN. A continuación, los datos clínicos y quirúrgicos fueron obtenidos de los expedientes médicos disponibles. Se identificaron 46 casos, de los cuales se excluyó a 9 (2 hombres y 7 mujeres) debido a la falta de especímenes patológicos.

Análisis patológico e inmunohistoquímico

Las muestras patológicas, almacenadas como bloques de tejido fijadas con formalina e incluidas en parafina, fueron cortadas en secciones de 4 μ m y teñidas con hematoxilina-eosina y reacciones inmunohistoquímicas para cromogranina (Cell Marque, Rocklin, CA, EE. UU.; dilución 1:500), sinato-fisina (Cell Marque, Rocklin, CA, EE. UU.; dilución 1:500), β -catenina (Bio SB, CA, EE. UU.; dilución 1:200), CD99 (Bio SB, CA, EE. UU.; dilución 1:200) y Ki-67 (Biocare Medical, Concord, CA, EE. UU.; dilución 1:100), de acuerdo con las especificaciones de cada fabricante. Dependiendo de la

expresión del marcador, los patrones de tinción fueron definidos como difuso, focal, perinuclear, positivo o negativo.

Extracción de ADN y secuenciación del exón 3 del gen *CTNNB1*

Se extrajo ADN genómico de secciones de 10 μ m de tejido tumoral y tejido sin afectación del mismo paciente, con el equipo para tejido QIAamp® DNA FFPE (Qiagen, Hilden, Alemania). Se utilizaron 2 cebadores de cola universal (directo 5'- taatacgactcactatagcgGCTGATTTGATGGAGTTGGACA-3 e inverso 5'- attaacctcactaaagcgaACTCATACAGGACTTGGGA GGT-3) enfocados en el exón 3 del gen *CTNNB1* y sintetizados con Integrated DNA Technology™ (IDT™, Coralville, EE. UU.). A continuación, se amplificó el fragmento 224-bp, utilizando el HotStarTaq Master Mix (Qiagen, Hilden, Alemania). En caso de encontrar sospecha de mutación en menos del 15% de la muestra de tejido pancreático, se realizó extracción de una macrodissección marcada por el patólogo para enriquecer la muestra tumoral¹³. Para la secuenciación se utilizó el BigDye™ Terminator v3.1 y el 3500 Dx Genetic Analyzer (Applied Biosystems™, Thermo Fisher Scientific, Vilna, Lituania).

Análisis estadístico

Evaluamos el supuesto de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. Para contrastar las hipótesis de las variables continuas utilizamos las pruebas U de Mann Whitney o Kruskal-Wallis y *post hoc* de Dunn. La prueba χ^2 o exacta de Fisher fueron utilizadas para las variables categóricas. El valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó con Stata Statistical Software: Release 14 (Stata Corp LLC, College Station, TX, EE. UU.).

Consideraciones éticas

El estudio se apegó a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Institucional (GAS-3156-22-23-1). El estudio implicó un análisis retrospectivo de muestras tumorosas previamente almacenadas, sin experimentar con humanos o animales. Todos los datos clínicos se manejaron con estricta confidencialidad y bajo la reglamentación nacional e internacional de protección de datos. Debido a que no se incluyó información de identificación de los pacientes, no fue necesaria la obtención del consentimiento informado.

Resultados

Características clínicas y demográficas

La muestra del estudio incluyó a 37 pacientes con TSPP, 36 mujeres y un hombre. La edad mediana fue 31 años, con un mínimo de 17 y un máximo de 67 (tabla 1). El síntoma preponderante fue dolor abdominal como síntoma aislado o asociado en el 100% de los pacientes con anorexia y pérdida de peso; el 90% de ellos presentaron náuseas y el 85% tuvieron percepción de masa abdominal. Seis de los pacien-

Tabla 1 Características clínicas y demográficas de la muestra de pacientes con TSPP

Características	Total de casos, <i>n</i> = 37
<i>Edad en años (rango)</i>	31 (24-39) ^a
<i>Sexo</i>	<i>n</i> (%)
Femenino	36 (97.3)
Masculino	1 (2.7)
<i>Síntomas</i>	<i>n</i> (%)
Dolor abdominal	30 (81.1)
Náuseas	11 (29.7)
Pérdida de peso ^b	9 (25.0)
Anorexia	8 (21.6)
Masa abdominal ^b	7 (19.4)
Ictericia	3 (8.1)
Diarrea	3 (8.1)
Fiebre ^b	2 (5.6)
Hemorragia ^b	2 (5.6)
Asintomático	6 (16.2)
<i>Ubicación de tumor</i>	<i>n</i> (%)
Cabeza	15 (40.5)
Cuello	4 (10.8)
Cuerpo	4 (10.8)
Cola	14 (37.9)
<i>Tamaño de tumor, cm</i>	9 (6-12) ^a
<i>Metástasis, n (%)</i>	2 (5.4)
<i>Recurrencia de tumor</i>	1 (2.7)
<i>Cirugía</i>	<i>n</i> (%)
Pancreatectomía distal	20 (54.1)
Whipple	14 (37.8)
Pancreatectomía central	2 (5.4)
Enucleación	1 (2.7)
<i>Consumo de sustancias</i>	<i>n</i> (%)
Alcoholismo ^c	15 (44.2)
Tabaquismo ^c	8 (23.5)
<i>Multimorbilidad</i>	<i>n</i> (%)
Diabetes tipo 2	2 (5.4)
Hipertensión	2 (5.4)
Dislipidemia	1 (2.7)

^a Mediana (p25-p75).

^b *n* = 36.

^c *n* = 34.

tes (16.22%) fueron asintomáticos y el descubrimiento del tumor fue incidental. La tomografía computarizada (86.5%) fue el estudio de imagen más común y de manera menos frecuente se realizó ultrasonido en 8.1% y resonancia magnética en 5.4% (datos no incluidos en las tablas). En la mayoría de los casos, el tumor primario estuvo presente en la cabeza o la cola del páncreas (78.4%), con una mediana de tamaño de 9 cm (6-12 cm). Los tumores de mayor tamaño estuvieron en la cola, con un tamaño promedio de 12 cm (6-23 cm) y en la cabeza, con un tamaño promedio de 9 cm (3-19 cm). Dos pacientes presentaron metástasis, uno en el hígado y otro en nódulos linfáticos. Un paciente presentó recurrencia de tumor 4 años después de la resección primaria. Se desconoce si el tumor recurrente presentó la misma mutación de β -catenina que el primero, dado que no se contó

Tabla 2 Resultados de enfermedad sobre invasión tumoral y hallazgos inmunohistoquímicos en los 37 pacientes bajo estudio

Característica	<i>n</i> (%)
<i>Invasión</i>	
Ninguna	17 (45.9)
Invasión linfática	12 (32.4)
Ambas	7 (18.9)
Invasión perineural	1 (2.8)
<i>Marcadores inmunohistoquímicos</i>	
<i>Cromogranina^a</i>	
Negativa	28 (82.4)
Positiva	5 (14.7)
Focal positiva	1 (2.9)
<i>Sinaptofisina^b</i>	
Negativa	5 (15.2)
Positiva	16 (48.5)
Focal positiva	12 (36.3)
<i>β-catenina^c</i>	36 (100)
<i>CD99^d</i>	35 (100)
<i>Ki-67^b, mediana (P25-P75)</i>	2 (1-5)

^a *n* = 34.

^b *n* = 33.

^c *n* = 36.

^d *n* = 35.

con muestra de tejido (tabla 1 y tabla 1 del Appendix B). El procedimiento quirúrgico principal fue la pancreatectomía distal, seguida del procedimiento Whipple, como se muestra en la tabla 1. El 60% de los casos con pancreatectomía distal también fueron intervenidos para esplenectomía. Se reportó tabaquismo esporádico en 23.5% de los pacientes y 44% reportaron consumir bebidas alcohólicas moderadamente. Las comorbilidades presentes fueron prediabetes, DT2 (diabetes tipo 2), hipertensión, dislipidemia, cáncer de mama y endometriosis (tabla 1 y tabla 1 del Appendix B).

Características patológicas y perfil inmunohistoquímico

Como se puede observar en la tabla 2, los resultados de patología reportaron que la invasión tumoral era principalmente linfática. Todas las muestras de tejido tumoral presentaron reacciones inmunohistoquímicas positivas para β -catenina, con patrones nucleares y citoplásmicos. La mediana del índice de proliferación Ki-67 fue 2%, con un rango de 0.5 a 40. Se determinó cromogranina y sinaptofisina en 34 y 33 pacientes, respectivamente; con menos del 18% positivos para la primera y casi 85% para la segunda. La expresión de CD99 analizada en 35 tumores fue positiva, con un patrón de tinción perinuclear.

Resultados de secuenciación

Respecto a los hallazgos moleculares, 34 de los 37 tumores (91.9%) presentaron mutaciones en el exón 3 del gen *CTNNB1*. Identificamos 13 mutaciones sin sentido, previamente descritas dentro de la región focal de los codones 32 a 37, además de un reordenamiento nuevo con inser-

Tabla 3 Características identificadas de mutaciones de TSPP

Proteína (NP_001895.1)	Transcripción (NM_001904.4)	Genoma (NC_000003.12 GRCh38, chr3)	ID dbSNP	ID ClinVar	ClinVar interpr.	CADD	Tumores, <i>n</i>
p.Asp32Asn	c.94G>A	g.41224606G>A	rs28931588	376228	P	32	6
p.Asp32Tyr	c.94G>T	g.41224606G>T	rs28931588	17581	P/ PP	33	2
p.Asp32Gly	c.95A>G	g.41224607A>G	rs121913396	17578	P/ PP	29.7	1
p.Asp32Val	c.95A>T	g.41224607A>T	rs121613396	376230	PP	30	2
p.Ser33Pro	c.97T>C	g.41224609T>C	rs1057519886	376391	PP	31	1
p.Ser33Tyr	c.98C>A	g.41224610C>A	rs121913400	17577	P/ PP	29.9	2
p.Ser33Cys	c.98C>G	g.41224610C>G	rs121913400	376231	PP	32	3
p.Ser33Phe	c.98C>T	g.41224610C>T	rs121913400	17583	P/ PP	33	2
p.Gly34Arg	c.100G>A	g.41224612G>A	rs121913399	376232	P/ PP	33	3
p.Gly34Arg	c.100G>C	g.41224612G>C	rs121913399	376233	PP	32	1
p.Gly34Val	c.101G>T	g.41224613G>T	rs28931589	17582	PP	29.7	3
p.Ser37Ala	c.109T>G	g.41224621T>G	rs121913228	376235	PP	28	4
p.Ser37Phe	c.110C>T	g.41224622C>T	rs121913403	17586	P/PP	32	3
p.(Gln27_Asp32 delinsSer)	c.79_96delinsTCT	g.41224591_41224608del CAACAGTCTTAC- CTGGACinsTCT	-	-	-	-	1

CADD: agotamiento dependiente de anotación combinada GRCh38-v1.7; P: patogénico; PP: probable patogénico.

Tabla 4 Mutaciones del gen *CTNNB1*, ubicación del tumor, invasión tisular e índice de proliferación en los pacientes con TSPP estudiados

	Mutaciones del gen <i>CTNNB1</i>				
	Codón 32	Codón 33	Codón 34	Codón 37	Wild-type
Sexo, <i>n</i> (%)					
Femenino	12 (100)	8 (100)	7 (100)	7 (100)	2 (66.7)
Masculino	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)
Edad en años (rango)^a	32 (26-45)	26 (23-33)	35 (19-42)	31 (20-36)	41 (17-47)
Tamaño de tumor en cm (rango)^a	9.0(5.7-10.8)	9.0 (8.1-12.2)	10.8(5.5 -17.5)	11.5(5.5-16.0)	4.0 (3.0-7.0)
Ubicación del tumor, <i>n</i> (%)					
Cabeza	5 (41.7)	4 (50.0)	1 (14.3)	3 (42.8)	2 (66.7)
Cuello	1 (8.3)	1 (12.5)	0 (0)	1 (14.3)	1 (33.3)
Cuerpo	2 (16.7)	1 (12.5)	0 (0)	1 (14.3)	0 (0)
Cola	4 (33.3)	2 (25.0)	6 (85.7)	2 (28.6)	0 (0)
Invasión tisular, <i>n</i> (%)					
Ninguna	6 (50.0)	3 (37.5)	6 (85.7)	2 (28.6)	0 (0)
Invasión linfovascular	5 (41.7)	4 (50.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (33.3)
Invasión linfovascular y perineural	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	4 (57.1)	2 (66.7)
Invasión perineural	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ki-67, %^a	3.5 (2.0-5.0)	3.5 (1.5-22.5)	2.0 (2.0-5.0)	1.5 (1.0-2.0)	0.5 (0.05-1.0)

^a Mediana (P25-P75).

ción o eliminación que afectaba los codones 27-32, como se muestra en la [tabla 3](#). No se identificaron mutaciones en el gen secuenciado de *CTNNB1* de los tumores de 3 pacientes. La frecuencia mediana calculada de alelos mutados en cada tumor fue 38% (P25 = 25%; P75 = 45%). Detectamos una proporción baja o nula de alelos mutados en 8 muestras. Después de la microdissección y resecuenciación, se observaron mutaciones en 5 muestras, con un rango de afectación de alelos de 8 a 48%, mientras que 3 muestras permanecieron

negativas. Debido a que el impacto funcional depende principalmente del residuo de aminoácido afectado en un codón particular, categorizamos los tumores por codón afectado, de tal manera que 12 tumores mostraron mutaciones en el codón 32, 8 en el codón 33, 7 en el codón 34 y 7 en el codón 37 ([tablas 3 y 4](#)).

Considerando los resultados arriba mencionados, los estudios clínicos e inmunohistoquímicos mostraron algunos comportamientos particulares.

Tabla 5 Mutación del gen *CTNNB1* en TSPP, relacionado con características clínicas y del índice de proliferación, incluida la mutación del gen β -catenina

	Codón 32	Codón 33	Codón 34	Codón 37	Wild-type
Sexo, n (%)^a					
Masculino	11 (18.6)	7 (23.3)	4 (14.8)	7 (18.4)	4 (23.5)
Femenino	48 (81.4)	23 (76.7)	23 (85.2)	31 (81.6)	13 (76.5)
Edad en años (rango)^{b,c}	34 (24-43)	26 (20-39)	34 (25-42)	33 (24-38)	23 (17-47)
Tamaño de tumor en cm (rango)^{b,c}	6 (3-10)	7 (5-10)	6 (4-10)	6 (4-9)	5 (4-6)
Ubicación del tumor, n (%)					
Cabeza	18 (43.9)	7 (31.8)	6 (31.6)	9 (40.9)	4 (50.0)
Cuello	1 (2.4)	1 (4.6)	0 (0)	1 (4.6)	1 (12.5)
Cuerpo	10 (24.4)	5 (27.8)	4 (21.1)	5 (22.7)	1 (12.5)
Cola	12 (29.3)	5 (27.8)	9 (47.3)	7 (31.8)	2 (25.0)
Ki-67, %^{b,c}	2 (1-5)	2 (0.9-10)	2 (2-5)*	1 (0.5-2)	0.9 (0.05-1)

^a Prueba exacta de Fisher.

^b Prueba de Kruskal-Wallis.

^c Mediana (P25-P75).

* $p < 0.05$ en comparación con el genotipo *wild-type*.

Tabla 6 Características clínicas, moleculares y del índice de proliferación en TSPP en el presente estudio y otros, agrupados por país

	Población				
	^d México $n = 37$	^e EE. UU. $n = 42$	^f China $n = 19$	^g Japón $n = 42$	^h Corea $n = 34$
Sexo, n (%)^a					
Masculino	1 (2.7)	5 (17.9)	6 (31.6)*	13 (31.0)*	8 (23.5)*
Femenino	36 (97.3)	23 (82.1)	13 (68.4)	29 (69.0)	26 (76.5)
Edad en años (rango)^b	31 (24-39)	36 (23-43)	27 (21-35)	36 (17-45)	30 (21-40)
Tamaño de tumor en cm (rango)^b	9 (5.7-10.8)	2.8 (4.6-6.1)*	8.8 (5-10.8)	4.6 (2-6.4)*	4 (3-6)*
Ubicación del tumor, n (%)					
Cabeza	15 (40.5)	9 (50.0)	6 (60.0)	6 (30.0)	7 (31.8)
Cuello	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cuerpo	4 (10.8)	2 (11.1)	2 (20.0)	9 (45.0)	8 (36.4)
Cola	14 (37.8)	7 (38.9)	2 (20.0)	5 (25.0)	7 (31.8)
Ki-67 en %^c	2 (1-5)	-	0.9 (0.9-0.9)*	-	-
Codón afectado, n (%)					
28	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
32	12 (32.4)	12 (28.6)	7 (36.8)	14 (33.3)	9 (26.5)
33	8 (21.6)	4 (9.5)	4 (21.1)	4 (9.4)	9 (26.5)
34	7 (18.9)	11 (26.2)	3 (15.7)	5 (11.9)	3 (8.8)
37	7 (18.9)	13 (30.9)	4 (21.1)	8 (19.1)	8 (23.5)
41	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.1)	1 (2.9)
WT	3 (8.2)	2 (4.8)	1 (5.3)	7 (16.7)	4 (11.8)

^a Prueba exacta de Fisher.

^b Prueba de Kruskal-Wallis.

^c Prueba U de Mann-Whitney.

^d Presente estudio.

^e EE. UU.: Abraham 2002, Tang 2007, Wu 2011 y Selenica 2019.

^f China: Liu 2010 y Guo 2017.

^g Japón: Tanaka 2001, Miao 2003, Takahashi 2006 y Kubota 2015.

^h Corea: Min 2006 y Park 2014.

* $p < 0.05$, en comparación con la muestra del estudio presente (México).

[†] Mediana (P25-P75).

Respecto a la ubicación del tumor, las mutaciones en los codones 32, 33 y 37 se encontraron principalmente en la cabeza del páncreas, mientras que las mutaciones del codón 34 se localizó en la cola. Se observó con mayor frecuencia la invasión del sistema vascular linfático en mutaciones del codón 33, a diferencia del codón 34, en el que se presentaron menos casos de cualquier infiltración tisular (tabla 4). No se observaron diferencias estadísticas con respecto a los tamaños de los tumores y codones mutados. Sin embargo, identificamos una mediana de tamaño de tumor pequeña en los 3 casos sin mutaciones en el exón 3 de *CTNNB1*. Observamos un patrón similar para Ki-67, sobre todo cuando se compararon los valores presentes en los pacientes con mutaciones en codones 32 y 33 (tabla 4). La revisión de la bibliografía reveló que hay 21 publicaciones con reportes de un solo caso o de serie de casos. De estos, solo 13 reportes incluyeron datos sobre el análisis mutacional del gen *CTNNB1* y solo 5 incluyeron un grupo de pacientes, pero fueron de más de un centro. En nuestro caso, especificamos los datos disponibles por codón afectado (tabla 5) y región geográfica (tabla 6). Cuando comparamos los mismos codones afectados añadiendo información de otros estudios (tabla 5), ya no observamos la tendencia en los casos *wild-type* de tener tamaños de tumor más pequeños que los otros. Sin embargo, en Ki-67, los pacientes *wild-type* mostraron una mediana menor de dicho índice, especialmente en comparación con los afectados en el codón 34.

Discusión

Reportamos aquí el panorama mutacional del exón 3 del gen *CTNNB1* en el TSPP en una muestra con marcada predominancia femenina de un centro de tercer nivel en la Ciudad de México. De esta cohorte de 37 pacientes, 36 fueron mujeres, de las cuales casi el 80% estaban en edad reproductiva. Estos hallazgos coinciden con los reportados anteriormente en estudios con mujeres jóvenes y TSPP, comparado con hombres (90%), en especial entre 20 y 40 años de edad¹⁴⁻¹⁸, aunque con variaciones según la población bajo estudio^{9,19-21}. La detección reportada de expresión de receptores de estrógeno y progesterona ha llevado a la hipótesis de que dichas hormonas sexuales juegan un papel en la alta prevalencia de mujeres con TSPP^{22,23}. Este hallazgo se basa en el hecho de que las mujeres premenopáusicas tienden a presentar tumores mayores que las mujeres posmenopáusicas²⁴ y que las mujeres jóvenes presentan tumores mayores que los hombres^{3,21,25}. El tamaño de tumor promedio en nuestra muestra de pacientes fue similar a lo reportado en estudios realizados en la India^{15,26} y mayor a lo reportado en otras poblaciones asiáticas y blancas^{6,9,27}.

En la comparación de nuestros resultados con estudios que analizaron mutaciones del exón 3 del gen *CTNNB1*, observamos diferencias en la relación mujer-hombre, en particular en la comparación con los hallazgos en poblaciones asiáticas, incluidos China^{28,29}, Japón^{12,14,30,31}, y Corea^{21,32}. También observamos discrepancias en el tamaño del tumor, con una mediana de tamaño de tumor mayor en nuestra muestra, en comparación con los estudios realizados en los Estados Unidos^{10,11,33,34} y en poblaciones japonesas y coreanas (tabla 6).

El síntoma más común en nuestros pacientes fue el dolor abdominal, coincidiendo con estudios previos^{9,16} y otros que también identificaron la incomodidad abdominal como el síntoma prevalente en sus pacientes^{17,26}. El dolor abdominal, la incomodidad abdominal y otros síntomas, como náuseas y vómitos, están asociados usualmente con crecimiento tumoral, el cual también fue reportado por nosotros. Sin embargo, el descubrimiento de este tumor es incidental³⁵ en una proporción de pacientes asintomáticos, como lo observamos en 6 casos (16.2%) en el presente estudio.

Respecto a la localización del TSPP en nuestro estudio, se ubicó de forma predominante en la cabeza o la cola del páncreas, como se ha reportado en otros estudios publicados^{24,25}. Sin embargo, otros reportes indican que el cuerpo o la cola son los sitios más frecuentes^{14,35,36}. A pesar de que la mayoría de los tumores tienen pronóstico benigno, alrededor del 12% de los pacientes desarrollan metástasis, sobre todo en el hígado y aproximadamente el 4% presenta recurrencia en algún momento posterior a la resección quirúrgica^{8,35}, lo cual es más elevado que lo encontrado en nuestro estudio, con 5.4% de metástasis y 2.7% de recurrencia. La recurrencia puede ser debida a diferentes causas^{28,29} y es notorio que nuestros hallazgos son similares a los de una revisión reciente, en la que reportaron que solo el 2% de los sujetos no metastásicos presentaron recurrencia tumoral³⁷.

La presencia de invasión linfovascular es uno de los factores asociados significativamente con recurrencia³⁷. En nuestra muestra, 19/37 tumores presentaron invasión, de los cuales 12/37 fueron presencia de invasión linfovascular sola y 7/37 asociados con invasión perineural.

La resección quirúrgica completa del tumor es el tratamiento convencional para TSPP, con la recomendación en algunos estudios de quimioterapia o radioterapia y, más recientemente, se ha propuesto la terapia hormonal^{8,23}. El tipo de cirugía más común es la pancreatectomía distal + esplenectomía, pero las técnicas quirúrgicas dependen de varios factores, como el tamaño del tumor y su ubicación^{36,37}.

El análisis inmunohistoquímico mostró que todos los tumores dieron positivo a la prueba de anticuerpos β -catenina y presentaron una mediana de índice de proliferación de Ki-67 del 2%, lo que indica una actividad proliferativa baja en comparación con otros tumores pancreáticos³⁸. Esto coincide con lo que se menciona en la bibliografía respecto al comportamiento generalmente indolente del TSPP. Además, el valor pronóstico del índice de proliferación de Ki-67 respecto al comportamiento del tumor no está del todo definido^{39,40} y la capacidad de invadir otros tejidos ha sido considerada otra característica que puede diferenciar la progresión de un tumor benigno de la progresión de uno maligno⁴¹. En el presente estudio observamos que más de la mitad (54%) de los pacientes presentaron algún tipo de invasión (linfática, perineural o ambas), lo cual fue significativamente más alto que el 25% reportado en otros estudios⁴² y menor que lo descrito en otros (70%), incluso en pacientes no recurrentes y no metastásicos⁴⁰. Respecto a los hallazgos CD99, los 33 tumores estudiados con pruebas fueron positivos, con un patrón perinuclear, como ya se reportó, con un patrón relevante y peculiar de puntos que diferencia a los TSPP de otros tipos pancreáticos con tinción de membrana o CD99 negativos⁴³⁻⁴⁵.

En nuestra muestra, 33/37 tumores presentaron mutaciones sin sentido en el exón 3 del gen *CTNNB1*, exclusivamente en los codones 32, 33, 34 y 37, dentro del rango de los antecedentes mutacionales conocidos del TSPP. Algunas mutaciones llevan a la disminución de ubiquitinación, como se hace evidente en la acumulación intranuclear de β -catenina, lo cual resulta en una ganancia de función acompañada de un incremento en la transcripción dependiente de β -catenina y la subsiguiente proliferación celular, como se demostró *in vitro*^{10,11}. Específicamente, Ser33 y Ser37 son críticos para la fosforilación por glucógeno sintasa cinasa β 3 (GSK3 β), mientras que Asp32 y Gly34 son requeridos para ligar β -catenina fosforilada con el componente β -TrCP de la ligasa ubiquitina E3⁴⁶. Respecto a la nueva eliminación o inserción detectada en uno de los tumores, una asparagina en posición 32 fue remplazada con serina, de forma parecida a las mutaciones sin sentido en este sitio. Su patogenicidad se predice por la acumulación nuclear de β -catenina en las células tumorosas del paciente. Se han identificado eliminaciones «pequeñas» similares en el exón 3 de *CTNNB1* en hepatoblastoma y melanoma y se considera que podrían ser patógenas⁴⁷.

La variedad de mutaciones encontrada (Asp32Val, Asp32Tyr, Asp32Gly, Ser33Phe, Ser33Pro, Gly34Val, Gly34Arg, Ser37Phe, Ser37Ala) ofrece una perspectiva valiosa en la heterogeneidad de la genética del TSPP, lo que contribuye a profundizar en el conocimiento de las bases moleculares de este tipo de tumor. La afectación de codones es particularmente notable, con mutaciones de los codones 32 y 33 asociadas con proporciones elevadas de invasión linfocelular e invasión perineural, en contraste con la esporádica implicación de mutaciones de los codones 34 y 37 en invasión tisular. Estas observaciones apuntan a la potencial influencia de mutaciones específicas de *CTNNB1* sobre el comportamiento invasivo del tumor, lo cual es un aspecto crucial en la justificación de futuras investigaciones para comprender las consecuencias funcionales de las mutaciones de codones.

Aunque las mutaciones de *CTNNB1*, en particular las del exón 3, están bien documentadas en los TSPP, las correlaciones específicas de codones con comportamiento invasivo ameritan investigaciones futuras. Los trabajos previos pueden no haber investigado la correlación entre mutaciones de codones específicos y características clínicas o patológicas en el grado de lo realizado en el presente estudio, lo cual hace que nuestros hallazgos resulten particularmente relevantes para comprender las correlaciones genotipo-fenotipo en TSPP.

Tres tumores no exhibieron mutaciones en el gen *CTNNB1*, a pesar de dar positivo en acumulación de β -catenina en las pruebas de inmunohistoquímica. De manera interesante, el único hombre en nuestra muestra de pacientes tenía uno de los 3 tumores *wild-type*. Se ha reportado que el genotipo *wild-type* de *CTNNB1* de células tumorosas ocurre en el 2-18% de los tumores. Esto podría ser debido a los diferentes genes involucrados, como mutaciones de *THADA*, *TPRX1*¹¹, *CDKN2A*⁴⁸ y *APC*⁴⁹, que afectan la señalización de la degradación de β -catenina. Más recientemente, también se han observado mutaciones en los genes *ATRN1* y *MUC16* en TSPP metastásico⁹. Sin embargo, aún queda conocimiento por dilucidar, ya que hay reportes que exhiben casos de TSPP con *CTNNB1* de tipo *wild-type* sin

ninguna otra mutación genética identificable en la cual se haya profundizado con técnicas de secuenciación convencionales o de siguiente generación^{33,49}.

Respecto a las limitaciones de nuestro estudio, su naturaleza retrospectiva y el tamaño de la muestra pueden haber influido nuestros hallazgos. Sin embargo, estos últimos respaldan ampliamente lo publicado en reportes previos respecto a aspectos clínicos, histopatológicos y moleculares de los tumores sólidos pseudopapilares del páncreas, que son los puntos principales. Los estudios prospectivos con cohortes más extensas y de origen diverso serán de ayuda para validar los hallazgos y respaldar la correlación indicada de genotipo-fenotipo. La comprensión de las consecuencias funcionales que las mutaciones de *CTNNB1* identificadas tienen sobre el papel de la β -catenina, su actividad y el impacto subsiguiente en el comportamiento del tumor y el pronóstico del paciente es aún un área prometedora y necesaria para investigaciones futuras.

Nuestro estudio, el primero realizado en la población mexicana, incluido el significativo número de pacientes analizados a nivel internacional en un solo centro, refleja la importancia de estudios de neoplasias raras, como el TSPP, en poblaciones distintas, incluidos diferentes grupos étnicos dentro de la población general de un país como México, al igual que en otras poblaciones del mundo, para mejorar la comprensión de su correlación fenotípica y genotípica.

Financiación

No se recibió financiamiento alguno para la realización del presente estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de interés, incluidos financieros, de consultoría, institucionales u otro tipo de relaciones que pudieran sesgar la investigación o crear un conflicto de interés.

Agradecimientos

Sinceramente agradecemos a Luis A. Muñoz-Téllez por su invaluable apoyo durante la extracción de ADN de las muestras de FFPA y su ayuda para estandarizar las reacciones PCR para la secuenciación. También agradecemos sinceramente a Karla P. Guzmán-Barrenechea por sus contribuciones al procesamiento de las muestras durante su periodo de servicio social.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rgm.2025.06.014](https://doi.org/10.1016/j.rgm.2025.06.014).

Referencias

1. Wang X, Sich N, Wang J, et al. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: National Cancer Data Base analysis of a

- gender-specific carcinoma with good prognosis. *Art Surg*. 2017;1:1-1, <http://dx.doi.org/10.21037/aos.2017.11.01>.
2. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: Review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg*. 2005;200:965-72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.011>.
 3. Chen H, Huang Y, Yang N, et al. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas: A 63-case analysis of clinicopathologic and immunohistochemical features and risk factors of malignancy. *Cancer Manag Res*. 2021;13:3335-43, <http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S304981>.
 4. Wei G, Luo Q, Fang J, et al. The sex features of patients with solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: A retrospective study. *Front Oncol*. 2022;12:1-9, <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.844182>.
 5. Estrella JS, Li L, Rashid A, et al. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: Clinicopathologic and survival analyses of 64 cases from a single institution. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:147-57, <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000000141>.
 6. Wang F, Meng Z, Li S, et al. Prognostic value of progesterone receptor in solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: Evaluation of a pooled case series. *BMC Gastroenterol*. 2018;18:1-9, <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-018-0914-8>.
 7. Wang L-J, Bai L, Su D, et al. Retrospective analysis of 102 cases of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in China. *J Int Med Res*. 2013;41:1266-71, <http://dx.doi.org/10.1177/0300060513488516>.
 8. Law JK, Ahmed A, Singh VK, et al. A systematic review of solid-pseudopapillary neoplasms: Are these rare lesions? *Pancreas*. 2014;43:331-7, <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000000061>.
 9. Liu Q, Dai M, Guo J, et al. Long-term survival, quality of life, and molecular features of the patients with solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: A retrospective study of 454 cases. *Ann Surg*. 2023;278:1009-17, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000005842>.
 10. Wu J, Jiao Y, Dal Molin M, et al. Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-dependent pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:21188-93, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1118046108>.
 11. Selenica P, Raj N, Kumar R, et al. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas are dependent on the Wnt pathway. *Mol Oncol*. 2019;13:1684-92, <http://dx.doi.org/10.1002/1878-0261.12490>.
 12. Tanaka Y, Kato K, Ijiri R, et al. Frequent β -catenin mutation and cytoplasmic/nuclear accumulation in pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm. *Cancer Res*. 2001;61:8401-4.
 13. Wisner L, Larsen B, Maguire A. Enhancing tumor content through tumor macrodissection. *J Vis Exp*. 2022;2022, <http://dx.doi.org/10.3791/62961>.
 14. Kubota Y, Kawakami H, Natsuzaka M, et al. CTNNB1 mutational analysis of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas using endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and next-generation deep sequencing. *J Gastroenterol*. 2015;50:203-10, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-014-0954-y>.
 15. Kumar S, Singh RK, Agrawal L, et al. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: A single-center experience of a rare neoplasm. *Cureus*. 2023;15, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.39162>.
 16. Tostes FT, de Carvalho PF, Araújo RL, et al. Clinical course genetic, and immunohistochemical characterization of solid pseudopapillary tumor of the pancreas (Frantz tumors) in a Brazilian cohort. *Genes (Basel)*. 2022;13, <http://dx.doi.org/10.3390/genes13101809>.
 17. Uppin SG, Hui M, Thumma V, et al. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas: A clinicopathological and immunohistochemical study of 33 cases from a single institution in Southern India. *Indian J Pathol Microbiol*. 2015;58:163-9, <http://dx.doi.org/10.4103/0377-4929.155305>.
 18. Del Angel-Millan G, Moreno-Licea C, Sánchez-Torres, et al. Solid pseudopapillary tumor: Case series in a single center of hepatopancreatobiliary surgery. *HPB*. 2023;25:S181, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2023.05.351>.
 19. Zou Y, Huang Y, Hong B, et al. Comparison of the clinicopathological features of pancreatic solid pseudopapillary neoplasms between males and females: Gender does matter. *Histol Histopathol*. 2020;35:257-68, <http://dx.doi.org/10.14670/HH-18-156>.
 20. Hirabayashi K, Kurokawa S, Maruno A, et al. Sex differences in immunohistochemical expression and capillary density in pancreatic solid pseudopapillary neoplasm. *Ann Diagn Pathol*. 2015;19:45-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2015.02.002>.
 21. Park M, Kim M, Hwang D, et al. Characterization of gene expression and activated signaling pathways in solid-pseudopapillary neoplasm of pancreas. *Mod Pathol*. 2014;27:580-93, <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2013.154>.
 22. Pahlavan PS, Khiyami A, Ganesan S. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: Cytomorphology, pitfalls, and literature review. *Ann Pancreat Cancer*. 2021;4:1-7, <http://dx.doi.org/10.21037/apc-20-42>.
 23. Kornetskaya A, Evdokimova S, Kachmazov A, et al. Endocrine therapy for metastatic solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: A case report. *Front Oncol*. 2022;12:970142, <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.970142>.
 24. Wu J, Mao Y, Jiang Y, et al. Sex differences in solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: A population-based study. *Cancer Med*. 2020;9:6030-41, <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.3180>.
 25. Cai Y-Q, Xie S-M, Ran X, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas in male patients: Report of 16 cases. *World J Gastroenterol*. 2014;20:6939-45, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i22.6939>.
 26. Dhali A, Ray S, Das S, et al. Clinical profile and outcome of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: A retrospective study on 28 patients. *Int J Surg*. 2022;104:106708, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2022.106708>.
 27. Lin Y-J, Burkhart R, Lu TP, et al. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas across races demonstrate disparities with comparably good prognosis. *World J Surg*. 2022;46:3072-80, <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-022-06717-4>.
 28. Liu B-A, Li Z-M, Su Z-S, et al. Pathological differential diagnosis of solid-pseudopapillary neoplasm and endocrine tumors of the pancreas. *World J Gastroenterol*. 2010;16:1025-30, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i8.1025>.
 29. Guo M, Luo G, Jin K, et al. Somatic genetic variation in solid pseudopapillary tumor of the pancreas by whole exome sequencing. *Int J Mol Sci*. 2017;18, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18010081>.
 30. Miao L, Lei R, Guo M, et al. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: Analysis of clinicopathological and immunohistochemical features in 10 cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11:5072-8. PMID: 31949584.
 31. Takahashi Y, Hiraoka N, Onozato K, et al. Solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas in men and women: Do they differ? *Virchows Arch*. 2006;448:561-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-006-0174-9>.
 32. Min Kim S, Sun CD, Parck KC, et al. Accumulation of β -catenin protein, mutations in exon-3 of the β -catenin gene and a loss of heterozygosity of 5q22 in solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *J Surg Oncol*. 2006;94:418-25, <http://dx.doi.org/10.1002/jso.20509>.

33. Abraham SC, Klimstra DS, Wilentz RE, et al. Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbor β -catenin mutations. *Am J Pathol.* 2002;160:1361–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62563-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62563-1).
34. Tang WW, Stelter AA, French S, et al. Loss of cell-adhesion molecule complexes in solid pseudopapillary tumor of pancreas. *Mod Pathol.* 2007;20:509–13, <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.3800764>.
35. Maimaijiang A, Wang H, Li WY, et al. Diagnosis and treatment of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in children: A report of 18 cases. *Front Pediatr.* 2022;10, <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2022.899965>.
36. Zhang W, Qiu J, Bian W, et al. Clinical characteristics, surgical strategies, and outcome of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: Retrospective analysis in a single center. *Wideochirurgia I Inne Tech Maloinwazyjne.* 2022;17:163–9, <http://dx.doi.org/10.5114/wiitm.2021.108804>.
37. Coelho JC, da Costa MA, Ramos EJ, et al. Surgical management of solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *JSLs.* 2018;22:e2018, <http://dx.doi.org/10.4293/JSLs.2018.00032>, 00032.
38. Ishibashi N, Maebayashi T, Aizawa T, et al. Correlation between the Ki-67 proliferation index and response to radiation therapy in small cell lung cancer. *Radiat Oncol.* 2017;12:1–7, <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-016-0744-1>.
39. Yang F, Yu X, Bao Y, et al. Prognostic value of Ki-67 in solid pseudopapillary tumor of the pancreas: Huashan experience and systematic review of the literature. *Surg.* 2016;159:1023–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2015.10.018>.
40. Chen J, Zong L, Wang P, et al. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: Clinicopathologic analysis and a predictive model. *Mod Pathol.* 2023;36:100141, <http://dx.doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100141>.
41. Bochis OV, Bota M, Mihut E, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: Clinical-pathological features and management of 13 cases. *Clujul Med.* 2017;90:171–8, <http://dx.doi.org/10.15386/cjmed-672>.
42. Lee G, Sung Y-N, Kim SJ, et al. Large tumor size, lymphovascular invasion, and synchronous metastasis are associated with the recurrence of solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas. *HPB (Oxford).* 2021;23:220–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2020.05.015>.
43. Guo Y, Yuan F, Deng H, et al. Paranuclear dot-like immunostaining for CD99: A unique staining pattern for diagnosing solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:799–806, <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e318219c036>.
44. Ghosh R, Mallik SR, Mathur SR, et al. CD 99 immunocytochemistry in solid pseudopapillary tumor of pancreas: A study on fine-needle aspiration cytology smears. *J Cytol.* 2013;30:151–5, <http://dx.doi.org/10.4103/0970-9371.117645>.
45. Din NU, Rahim S, Abdul-Ghafar J, et al. Clinicopathological and immunohistochemical study of 29 cases of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas in patients under 20 years of age along with detailed review of literature. *Diagn Pathol.* 2020;15:1–12, <http://dx.doi.org/10.1186/s13000-020-01058-z>.
46. Hart M, Concordet JP, Lassot I, et al. The F-box protein β -TrCP associates with phosphorylated β -catenin and regulates its activity in the cell. *Curr Biol.* 1999;9:207–11, [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-9822\(99\)80091-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-9822(99)80091-8).
47. Parsons DW, Roy A, Yang Y, et al. Diagnostic yield of clinical tumor and germline whole-exome sequencing for children with solid tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2:616–24, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5699>.
48. Rodríguez-Matta E, Hemmerich A, Starr J, et al. Molecular genetic changes in solid pseudopapillary neoplasms (SPN) of the pancreas. *Acta Oncol.* 2020;1024–7, <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2020.1792549>.
49. Wang J, Gerrard G, Poskitt B, et al. Targeted next generation sequencing of pancreatic solid pseudopapillary neoplasms show mutations in Wnt signaling pathway genes. *Pathol Int.* 2019;69:193–201, <http://dx.doi.org/10.1111/pin.12778>.