

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Jakub Fenyk

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Pankreatické nádorové buněčné linie  
Bakalářská práce

University of Pardubice  
Faculty of Chemical Technology

Pancreatic Cancer Cell Lines  
Bachelor Thesis

2024

Jakub Fenyk

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2022/2023

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Jakub Fenyk**  
Osobní číslo: **C20213**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Pankreatické nádorové buněčné linie**  
Téma práce anglicky: **Pancreatic Cancer Cell Lines**  
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši na téma pankreatické nádorové buněčné linie. V úvodní části bakalářské práce popište pankreas z anatomického pohledu a definujte také jeho fyziologické funkce.
2. V hlavní části bakalářské práce se v první řadě zaměřte na klasifikaci nádorů pankreatu, popište jejich rozdíly, vlastnosti a změny v histologickém nálezu oproti nálezu fyziologickému. Pokuste se také shrnout základní diagnostiku nádorů pankreatu a dále možnosti a způsoby jejich léčby. Dále se podrobně věnujte buněčným liniím, které jsou pro studium pankreatických nádorů využívány. Definujte zejména jejich vlastnosti, rozdíly a možnosti využití. V závěru práce zmiňte i aktuální *in vitro* studie, které se studiem nádorů pankreatu zabývají.
3. Jako primární zdroj informací pro zpracování kompilačního textu bakalářské práce využijte odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech. Jejich vyhledávání provádějte prostřednictvím elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **RNDr. Jiří Handl, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Konzultant bakalářské práce: **Mgr. Štěpánka Jelínková**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Datum zadání bakalářské práce: **23. prosince 2022**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D.** v.r.  
děkan

L.S.

**doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.** v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

Prohlašuji:

Práci s názvem Pankreatické nádorové buněčné linie jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 31.05.2024

Jakub Fenyk

## **PODĚKOVÁNÍ**

Rád bych poděkoval vedoucímu bakalářské práce RNDr. Jiřímu Handlovi, Ph.D. za odborné vedení, konzultace a smysluplné připomínky a velkou vstřícnost ohledně času na vypracování práce.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zaměřuje na pankreatické nádorové buněčné linie, které představují klíčový nástroj pro studium rakoviny pankreatu. V úvodu práce je představena anatomie a fyziologie pankreatu, které jsou základem pro pochopení vzniku nádorů. Následně je diskutována klasifikace nádorů pankreatu, která je důležitá pro správnou diagnostiku a následnou volbu léčebných postupů. Jednotlivé diagnostické a terapeutické přístupy jsou zpracovány v další části bakalářské práce. V závěrečné části textu jsou poté popsány jednotlivé typy pankreatických nádorových buněčných linií a současné studie zabývající se jejich výzkumem a využitím.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

pankreas, pankreatické buněčné linie, karcinom pankreatu, diagnostika

## **TITLE**

Pancreatic Cancer Cell Lines

## **ANNOTATION**

This bachelor's thesis is focused on pancreatic tumour cell lines, which represent a key tool for studying pancreatic cancer. The introduction to the thesis presents the anatomy and physiology of the pancreas, which are fundamental for understanding the development of tumours. Subsequently, the classification of pancreatic tumours is discussed, which is important for proper diagnosis and the subsequent choice of treatment procedures. Various diagnostic and therapeutic approaches are elaborated in the following section of the thesis. Finally, individual types of pancreatic tumour cell line are described, along with current studies dealing with their research and use.

## **KEYWORDS**

Pancreas, pancreatic cell lines, carcinoma of the pancreas, diagnostics

# OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK .....	11
SEZNAM ZKRATEK .....	12
ÚVOD .....	13
1. ANATOMIE A FYZIOLOGIE PANKREATU .....	14
1.1 Všeobecný popis pankreatu .....	14
1.2 Anatomie pankreatu .....	14
1.2.1 Hlava pankreatu ( <i>caput pancreatis</i> ) .....	15
1.2.2 Krček pankreatu ( <i>collum pancreatis</i> ) .....	15
1.2.3 Tělo pankreatu ( <i>corpus pancreatis</i> ) .....	15
1.2.4 Ocas pankreatu ( <i>cauda pancreatis</i> ) .....	16
1.3 Fyziologie pankreatu .....	16
1.3.1 Exokrinní funkce .....	17
1.3.2 Endokrinní funkce .....	17
2. KLASIFIKACE KARCINOMŮ PANKREATU .....	19
2.1 Benigni epiteliální tumory a prekurzory .....	19
2.2 Maligní epiteliální tumory pankreatu .....	24
2.2.1 Duktální adenokarcinom pankreatu .....	24
2.2.2 Karcinom z acinárních buněk .....	27
2.2.3 Pankreatoblastom .....	28
2.2.4 Solidní pseudopapilární novotvar .....	29
2.3 Neuroendokrinní novotvary .....	30
2.3.1 Nefunkční neuroendokrinní novotvary .....	31
2.3.2 Funkční neuroendokrinní novotvary .....	32
2.3.3 Neuroendokrinní karcinom .....	34
2.3.4 Smíšené neuroendokrinní-nonneuroendokrinní novotvary .....	35
3. DIAGNOSTIKA A LÉČBA .....	37
3.1 Diagnostika .....	38
3.1.1 Výpočetní tomografie .....	38
3.1.2 Magnetická rezonance a MR cholangiopankreatografie .....	39
3.1.3 Endoskopická ultrasonografie .....	39

3.1.4 Endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie .....	41
3.1.5 Pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie .....	41
3.1.6 Laboratorní diagnostika.....	42
3.2 Léčba.....	42
4. PANKREATICKÉ NÁDOROVÉ BUNĚČNÉ LINIE .....	44
4.1 Buněčná linie Capan-2.....	44
4.2 Buněčná linie CFPAC-1 .....	45
4.3 Buněčná linie HPAF-II .....	46
4.4 Buněčná linie SW-1990 .....	47
4.5 Buněčná linie BxPC-3 .....	47
4.6 Buněčná linie AsPC-1.....	48
5. ZÁVĚR .....	49
POUŽITÁ LITERATURA .....	50

## SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: Anatomické rysy lidského pankreatu. ....	14
Obrázek 2: Lidský Langerhansův ostrůvek.....	16
Obrázek 3: Klasifikace nádorů pankreatu. ....	19
Obrázek 4: Makroskopické a mikroskopické rysy acinární cystické transformace. ....	20
Obrázek 5: Serózní cystický novotvar. ....	21
Obrázek 6: Pankreatická intraepiteliální neoplazie. ....	21
Obrázek 7: Intraduktální papilární mucinózní novotvar. ....	22
Obrázek 8: Intraduktální onkocytární papilární novotvar.....	23
Obrázek 9: Intraduktální tubulopapilární novotvar.....	23
Obrázek 10: Mucinózní cystický novotvar. ....	24
Obrázek 11: Histologie pankreatického ductálního adenokarcinomu. ....	25
Obrázek 12: Histologické podtypy ductálního adenokarcinomu pankreatu. ....	26
Obrázek 13: Karcinom z acinárních buněk.....	28
Obrázek 14: Pankreatoblastom.....	29
Obrázek 15: Solidní pseudopapilární novotvar.....	30
Obrázek 16: Varianty histologických vzorů dobře diferencovaného pankreatického neuroendokrinního tumoru. ....	32
Obrázek 17: Obří inzulinom.....	33
Obrázek 18: Neuroendokrinní karcinom.....	35
Obrázek 19: Smíšený neuroendokrinní-nonendokrinní novotvar. ....	36
Obrázek 20: Souhrn rizikových faktorů rakoviny pankreatu. ....	38
Obrázek 21: Graf sensitivity (červená) a specificity (modrá). ....	42
Obrázek 22: Buněčná linie Capan-2. ....	44
Obrázek 23: Buněčná linie HPAF-II.....	46
Obrázek 24: Buněčná linie SW-1990.....	47
Tabulka 1 - Nejčastější karcinomy v ČR v roce 2021.....	37
Tabulka 2 - Rozdělení pacientů dle výsledků zobrazovacích metod.....	43

## SEZNAM ZKRATEK

ATP	adenosintrifosfát
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CCK	cholecystokinin
CEA	karcinoembryonální antigen
CT	počítačová tomografie
ERCP	endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie
EUS	endoskopická ultrasonografie
<sup>18</sup> F-FDG PET/CT	pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie s použitím ( <sup>18</sup> F)-fludeoxyglukózy
<sup>68</sup> Ga-DOTATATE PET/CT	pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie s použitím [ <sup>68</sup> Ga-DOTA-0-Tyr3]-Oktreotátu
HSP90 $\alpha$	protein teplotního šoku 90 $\alpha$
LRP1	membránový receptor 1 související s lipoproteiny nízké hustoty
miRNA	mikroRNA
MRCP	magnetická rezonance s cholangiopankreatografií
MRI	magnetická rezonance
PET/CT	pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie

## ÚVOD

Rakovina pankreatu je jedním z nejtěžších a nejagresivnějších nádorových onemocnění, které se vyskytuje v lidském těle. S vysokou mortalitou a obtížnou diagnostikou představuje výzvu pro lékařskou vědu i klinickou praxi. Navzdory pokrokům v medicíně zůstává prognóza rakoviny pankreatu nadále nepříznivá a její léčba je často komplikovaná.

Jedním z klíčových prvků v boji proti této nemoci jsou pankreatické nádorové buněčné linie, které slouží jako modely pro studium biologie nádoru, zkoumání nových terapeutických cílů a testování léčiv.

Tato bakalářská práce je zaměřena na pankreatické nádorové buněčné linie a jejich využití v onkologickém výzkumu. První část práce se zabývá anatomickým a fyziologickým přehledem pankreatu. Pankreas plní důležitou roli v trávicím procesu a regulaci metabolismu glukózy. Porozumění jeho anatomii a fyziologii je proto klíčové pro pochopení procesů, které vedou ke vzniku nádorů.

Další část práce se věnuje klasifikaci nádorů pankreatu, která je založena na histopatologických charakteristikách. Tato klasifikace je důležitá pro správnou diagnostiku a následné určení terapeutické strategie. Zároveň je popsána současná diagnostika a léčba rakoviny pankreatu, které jsou klíčové pro zlepšení prognózy a přežití pacientů.

Závěrečná část práce se zaměřuje na pankreatické nádorové buněčné linie jakožto modely pro studium rakoviny pankreatu. Jsou zde popsány různé typy buněčných linií, jejich morfologie a význam v onkologickém výzkumu. Současné studie a výzkumné trendy v oblasti pankreatických nádorových buněčných linií jsou také diskutovány.

# 1. ANATOMIE A FYZIOLOGIE PANKREATU

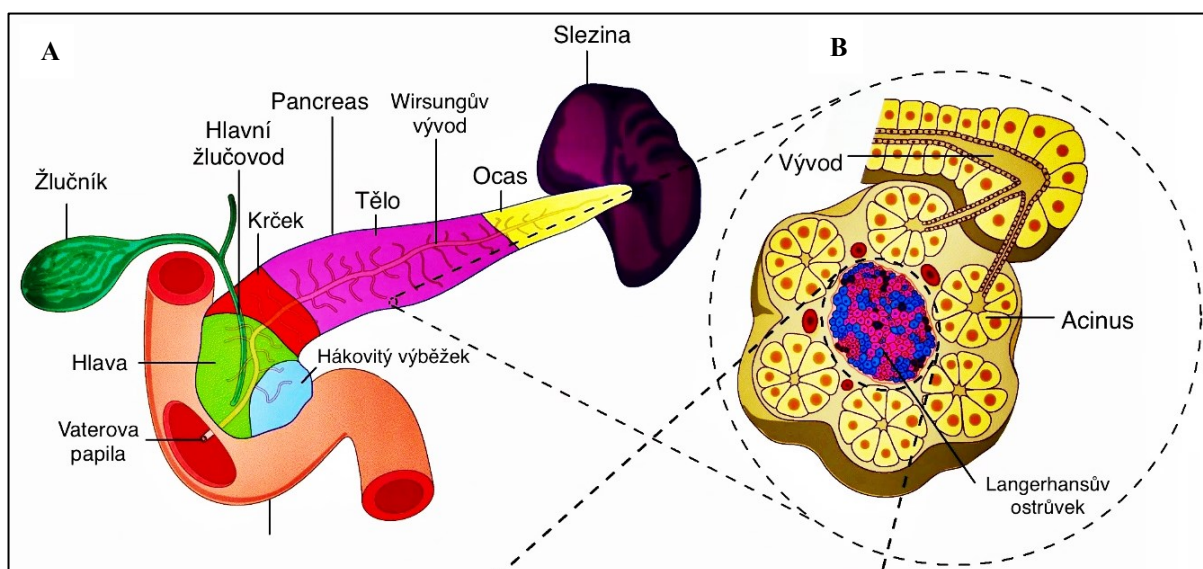
## 1.1 Všeobecný popis pankreatu

Slinivka břišní je podlouhlá žláza šedo-růžové barvy, která se nachází druhotně retroperitoneálně za žaludkem. Délka celého orgánu se pohybuje v rozmezí 12-18 cm a váha je mezi 60-90 g (Trna, 2021). Standartně roste přibližně do 30 let věku s významnou proměnlivostí v hmotnosti a objemu (Saisho, 2007).

Slinivka je zformována z parenchymu a tukové tkáně. Od majority ostatních žláz v lidském těle se odlišuje tím, že není zřejmý vazivový obal, což hraje důležitou roli v patologických procesech uvnitř slinivky. Jedná se hlavně o místní rozvoj a propagaci tumorů a vymezení zánětlivých dějů (Krška, 2019).

## 1.2 Anatomie pankreatu

Tvar pankreatu je přirovnáván k tvaru háku nebo kladívka (Krška, 2019). Skládá se z 5 částí, a to z hlavy, hákovitého výběžku na ventrálním laloku hlavy, krčku, těla a ocasu (obrázek 1) (Atkinson, 2020).



Obrázek 1: **Anatomické rysy lidského pankreatu.**

(A) Nákres pankreatu a okolních orgánů. (B) Schématické zastoupení organizace endokrinního a exokrinního pankreatu na buněčné úrovni (upraveno dle Atkinson, 2020).

### 1.2.1 Hlava pankreatu (*caput pancreatis*)

Hlava pankreatu je nejtlustší částí celého orgánu, zabírá 60-70 % objemu a její předozadní rozměr činí 3,5-5,5 cm (Campbell, 2021). Nachází se v oblouku utvořeném z částí duodena a napravo od prvního, druhého a třetího lumbálního obratle (Ayar, 2022). Do konkavity duodena, tzv. duodenálního okna, je vložena ve výšce obratle L2 (Trna, 2021).

Ve spodní části hlavy pankreatu je výběžek, který se rozpíná směrem ke střední čáře a nazývá se *processus uncinatus*. Tento výběžek se občas vyskytuje ve formě malého laloku kompletně odděleného od pankreatu. Takovéto laloky jsou označovány jako *pancreas accessorium* (Ayar, 2022).

Na levé laterální straně je hlava pankreatu obklopena cévami *vena mesenterica superior* a *arteria mesenterica superior*, které běží vpředu od *processus uncinatus*, ale za krček pankreatu (Campbell, 2021). Soutokem *vena mesenterica superior* a *vena lienalis* se vytváří za hlavou pankreatu *vena portae*. Hlava pankreatu je v zadní rovině ve styku s descendentním *ductus choledochus*, *vena cava inferior*, aortou a finálními úseky *vasa renalia*, od kterých je segregována prostřednictvím vazivové blány, tzv. Treitzovy retropankreatické membrány (Trna, 2021).

### 1.2.2 Krček pankreatu (*collum pancreatis*)

Jedná se o užší část pankreatu, která měří v předozadním rozměru 1-2 cm a spojuje hlavu pankreatu s tělem. Krček pankreatu kříží vpředu *vena mesenterica superior* a *arteria mesenterica superior* (Campbell, 2021). V zadní části se spojují *vena lienalis* a *vena portae* (Ayar, 2022).

### 1.2.3 Tělo pankreatu (*corpus pancreatis*)

Hlava pankreatu dále probíhá směrem doleva nad *flexura duodenojejunalis* a přechází v *corpus pancreatis* (Trna, 2021). Tělo pankreatu je lokalizováno mezi levou hranicí *vena mesenterica superior* a levou hranicí aorty (Campbell, 2021). Obvykle má na řezu trojúhelníkovitý tvar se základnou směřující dorzálně (Krška, 2020). Charakterizujeme tři plochy na těle pankreatu, a to *facies anterior*, *posterior et inferior* separované třemi hranami, které se nazývají *margo superior*, *anterior et inferior*.

Prepankreatická Kirkova arkáda a gastrokolický kmen se rozprostírají směrem doprava po *facies anterior*. Tělo pankreatu se vydouvá vlevo před páteří jako *tuber omentale*, který se dotýká zadní stěny žaludku v okruhu *curvatura minor* (Trna, 2021). *Vena lienalis* probíhá podélně s tělem a v této výši se do ní vlévá *vena mesenterica inferior*. Na kraniální periferii těla prochází *arteria lienalis* (Krška, 2020). Na retropankreatickou membránu s cévním zásobením

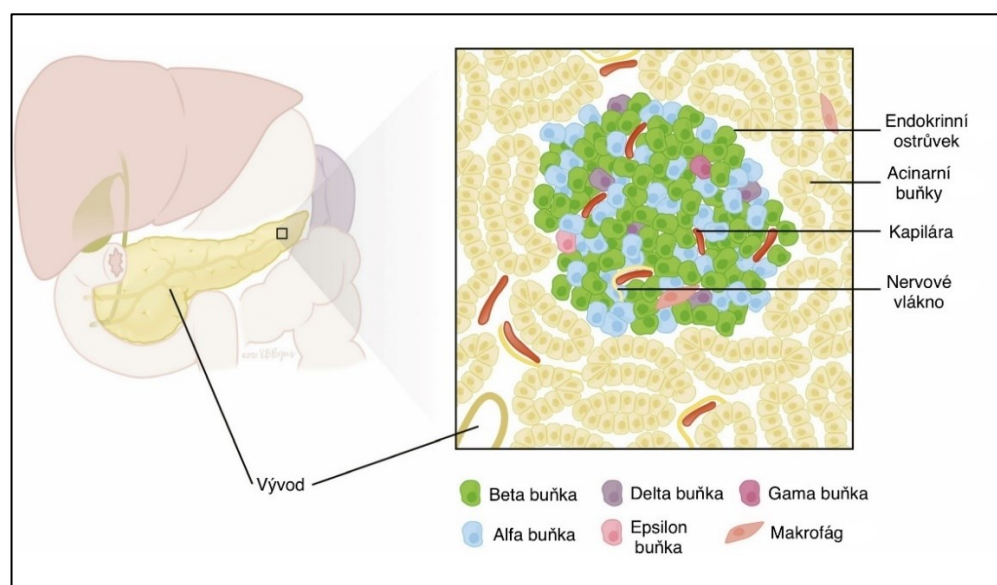
a směrem doleva se opírá *facies posterior* těla a stýká se s *plexus coeliacus*, *vasa renalia sinistra*, *vasa testicularia/ovarica sinistra*, *ureter sinister*, *ren sinister* (*glandula suprarenalis sinistra*). Přední list *fascia renalis* (Gerotova fascie) ji izoluje od jmenovaných struktur (Trna, 2021).

### 1.2.4 Ocas pankreatu (*cauda pancreatis*)

Podlouhlý výstupek žlázy, který sahá vlevo až ke slezině je ocas pankreatu (Trna, 2021). Dorzokraniálně doleva se orientuje *cauda pancreatis* k hilu sleziny, se kterou je propojen zdvojením peritonea *plica pancreaticolienalis*, obsahující slezinný cévní svazek. Vybíhá do oblasti *bursa omentalis* (Krška, 2021). Slezinné cévy postupující za *cauda pancreatis* se nacházejí mezi dvěma listy *ligamentum pancreaticolienale* a míří k hilu sleziny (Ayar, 2022).

## 1.3 Fyziologie pankreatu

Pancreas je složitá žláza, skládající se z exokrinního a endokrinního segmentu, vytvářející digestivní enzymy a hormony, které působí hlavně na látkovou přeměnu glukózy. Enzymy můžeme klasifikovat na 3 základní skupiny, a to na proteolytické enzymy, jako je trypsinogen, chymotrypsinogen, proelastáza, prokarboxypeptidáza A a B, profosfolipáza A<sub>2</sub>, prokolipáza, nukleázy. Další dvě samostatné skupiny pak tvoří pankreatická amyláza a pankreatická lipáza (Trna, 2021). Hormony jsou produkovány endokrinní částí, tzv. Langerhansovými ostrůvky, které jsou složeny z pěti typů buněk a produkují pět druhů hormonů. Konkrétně  $\alpha$ -buňky syntetizují glukagon,  $\beta$ -buňky inzulin,  $\delta$ -buňky somatostatin, PP ( $\gamma$ ,F)-buňky pankreatický polypeptid a  $\epsilon$ -buňky ghrelin (Krška, 2019) (Obr. 2).



Obrázek 2: **Lidský Langerhansův ostrůvek.**  
Zobrazení všech typů buněk endokrinní komponenty pankreatu (upraveno dle Walker, 2021).

### 1.3.1 Exokrinní funkce

Tubuloalveolární žláza, tvořící exokrinní komponentu slinivky břišní, denně vyprodukuje 1-2 litry pankreatické šťávy, odtékající do duodena (Krška, 2019). Svou stavbou se podobá slinným žlázám (Ayar, 2022).

Pankreatická šťáva je čistá, izotonická a alkalická (Ayar, 2022). Její součástí jsou především hydrogenuhličitanové ionty ( $\text{HCO}_3^-$ ), které jsou významné pro neutralizaci chymu ze žaludku, bohatého na kyselinu chlorovodíkovou. Cílem je udržení pH na úrovni 7-8. Další složkou jsou většinou neaktivované prekursory digestivních enzymů, které jsou poté aktivovány v tenkém střevě enteropeptidázou. Poté co jsou aktivovány, štěpí proteiny, lipidy, sacharidy a jiné látky (Krška, 2019).

Na řízení exokrinní sekrece se podílí nervová a humorální složka. Enterohormony, cholecystokinin (CCK) a sekretin, hrají stěžejní roli v řízení pankreatické sekrece a tvoří se ve sliznici horní části dvanáctníku (Trna, 2021). S-buňky dvanáctníku při poklesu pH v duodenálním chymu secernují sekretin, který podporuje zejména uvolňování vody a bikarbonátu pomocí duktálních buněk (Krška, 2019; Trna, 2021). CCK uvolňovaný I-buňkami dvanáctníku je odpovědný za vylučování enzymů do pankreatické šťávy, a to tak že nepřímo působí na acinární buňky, které do lumen secernují digestivní enzymy (Krška, 2019).

### 1.3.2 Endokrinní funkce

Endokrinní segment pankreatu představuje přibližně 2 % celkové hmoty žlázy. Odhadem se zde nachází  $10^5$  až  $10^6$  ostrůvků a jejich velikost je v rozmezí 50-500  $\mu\text{m}$ , s tím, že jsou ostrůvky více koncentrovány v ocasu pankreatu. Ostrůvky jsou rozptýlené individuálně skrz pankreatické lobuly. Zdaleka nejpočetnější jsou  $\beta$ -buňky, které zabírají 60-80 % buněčné populace ostrůvku. A-buňky představují 15-20 %,  $\delta$ -buňky zahrnují pouze 5-10 % a PP-buňky jsou zastoupeny řídce, a to méně než ze 2 % (Campbell, 2021; Trna, 2021).

Primárně se na řízení sekrece pankreatických hormonů podílí zpětná vazba. Glukóza představuje hlavní podnět pro sekreci inzulínu, dovnitř buněk se dostává z krve usnadněnou difúzí pomocí glukózového transportéru GLUT-2 (Krška, 2019). Glukóza vyvolává inzulínovou sekreci dvojím způsobem, skládající se z 1. fáze, ve které se tvoří rychlý, časný vrchol a 2. fáze s pomalým postupně rostoucím vrcholem. První fáze inzulínové sekrece je rychle stimulována zvýšením cytosolového  $\text{Ca}^{2+}$  a je z velké části způsobena exocytózou aktivovaných snadno uvolnitelných inzulínových granulí. Druhá fáze inzulínové sekrece je pomalá, aktivovaná cytosolovým  $\text{Ca}^{2+}$ , adenosintrifosfátem (ATP) a produkcí cyklického

adenosinmonofosfátu (cAMP). Také je způsobena následnou dodávkou nových inzulínových granulí k uvolnění. Glukózou vyvolaná inzulínová sekrece může být modulována aminokyselinami, volnými mastnými kyselinami a non-nutrientními sekretagogy. Non-nutrientní sekretagogy jsou látky neglukózové povahy, které stimulují inzulínovou sekreci a patří mezi ně například inkretinové hormony, růstové faktory a neurotransmitery (Park, S. Y., 2021; Bock, 2007).

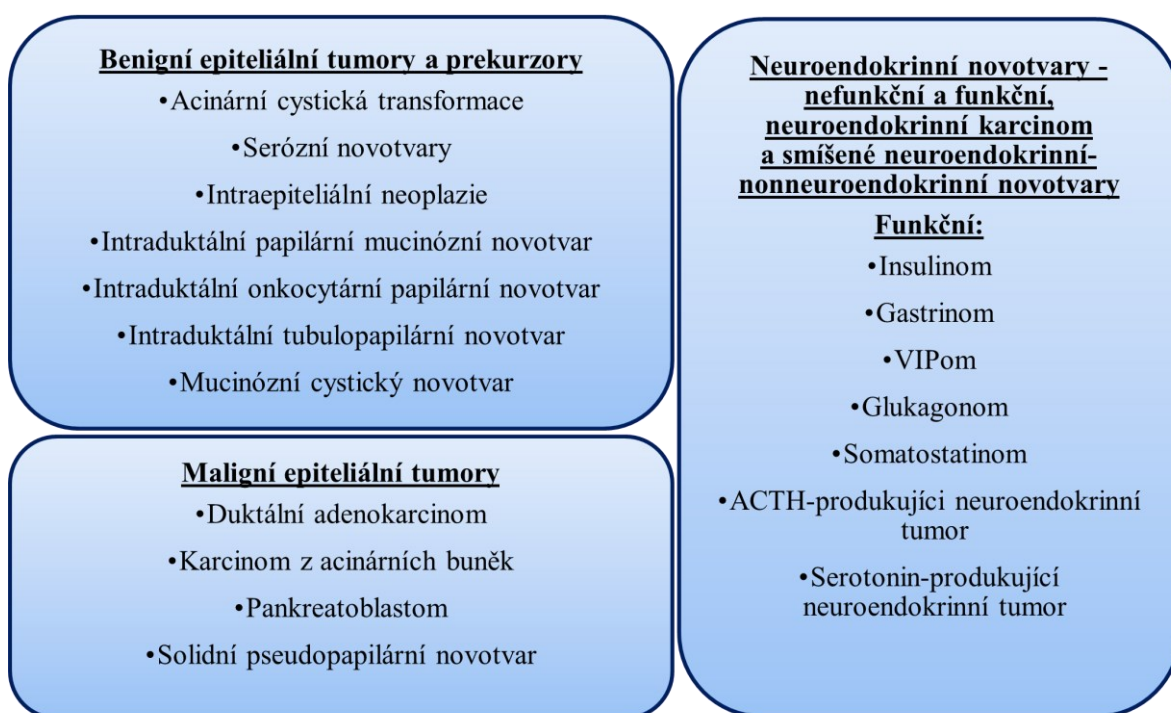
Hypoglykemie a zvýšený výskyt glukoplastických aminokyselin, jako je alanin a arginin, patří mezi stimuly pro sekreci glukagonu. Ke zvýšení produkce a sekrece glukagonu přispívá sympatikus pomocí  $\beta$ -adrenergických receptorů. Na snížení tvorby glukagonu se podílí inzulín a somatostatin. Nárůst glykemie a úrovně aminokyselin spojené s působením CCK, je stimulem pro sekreci somatostatinu. F-buňky se podílí na tvorbě pankreatického polypeptidu, jehož produkce vzrůstá jak po jídle bohatém na proteiny, tak i při hladovění (Krška, 2019).

Nedávno byla popsána pátá populace ghrelin-sekretujících  $\epsilon$ -buněk, která je také přítomna v žaludku. Ghrelin je klíčovým regulátorem chuti a energetického metabolismu a hraje důležitou roli v glukózové homeostáze. Má přímý i nepřímý komplexní efekt na  $\beta$ -buňky (Campbell, 2021).

## 2. KLASIFIKACE KARCINOMŮ PANKREATU

Novotvary pankreatu zahrnují široké spektrum typů a obecně jsou klasifikovány podle jejich histologické diference na epitelální nebo nonepitelální a podle jejich biologického chování na benigní, premaligní a maligní. Epitelální novotvary mohou být buď exokrinní nebo endokrinní, přičemž exokrinní novotvary se dále klasifikují na duktální a acinární (Haeberle, 2019).

Na obrázku č. 3 je znázorněna klasifikace karcinomů pankreatu podle Světové zdravotnické organizace (WHO, 2019).

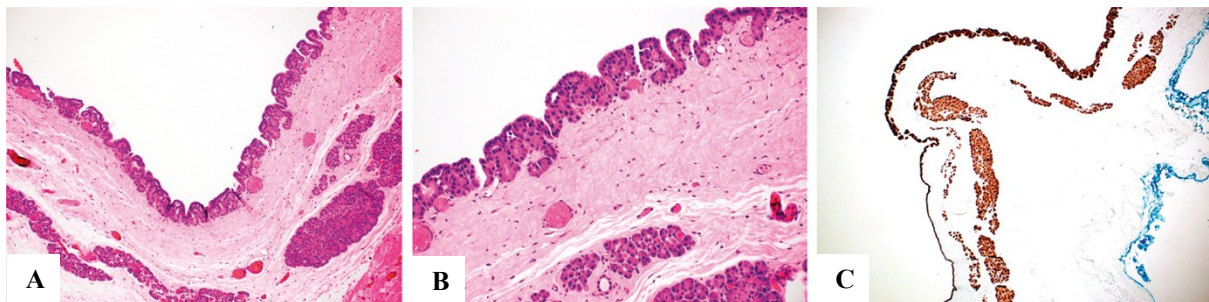


Obrázek 3: **Klasifikace nádorů pankreatu.**  
(převzato od WHO, 2019).

### 2.1 Benigní epitelální tumory a prekurzory

Acinární cystická transformace (Obr. 4) je nonneoplastická cystická léze pankreatu lemovaná acinárním, duktálním a/nebo metaplastickým epitelem. Skládá se z více různých velkých cyst, které jsou lemovány jednou řadou plochého až kubického epitelu s acinární, duktální nebo dokonce mucinózní diferenciací (Esposito-b, 2022). Acinární buňky obsahují eozinofilní granula v apikální cytoplazmě a bazofilní barvení u báze buňky. Jádra jsou uniformní, bazálně umístěná a mohou obsahovat malá jádérka (Campbell, 2020). Lumen cysty může obsahovat zahuštěné eozinofilní enzymatické sekrety a okolní parenchym pankreatu je

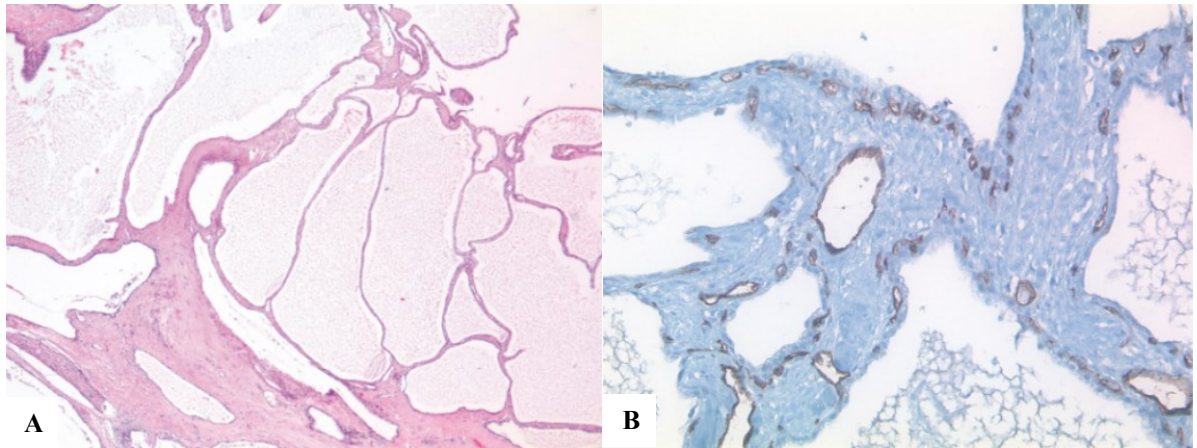
typicky fibrotický a atrofický. Při vyšetření nebývají zaznamenány žádné podstatné atypické změny v jádrech ani mitotická aktivita (WHO, 2019).



Obrázek 4: **Makroskopické a mikroskopické rysy acinární cystické transformace.**

(A a B) Histologické sekce ukazující prostor cysty lemovaný tenkou vrstvou buněk s granulární, růžovou cytoplazmou a prominentními jádérky s občasou luminální formací. (C) BCL-10 difúzně označuje výstelku cysty, potvrzující acinární diferenciaci (hematoxylin-eosin, původní zvětšení x100 [A] a x200 [B]; BCL-10 imunohistochemie, původní zvětšení x40 [C]) (upraveno dle Thompson, 2020).

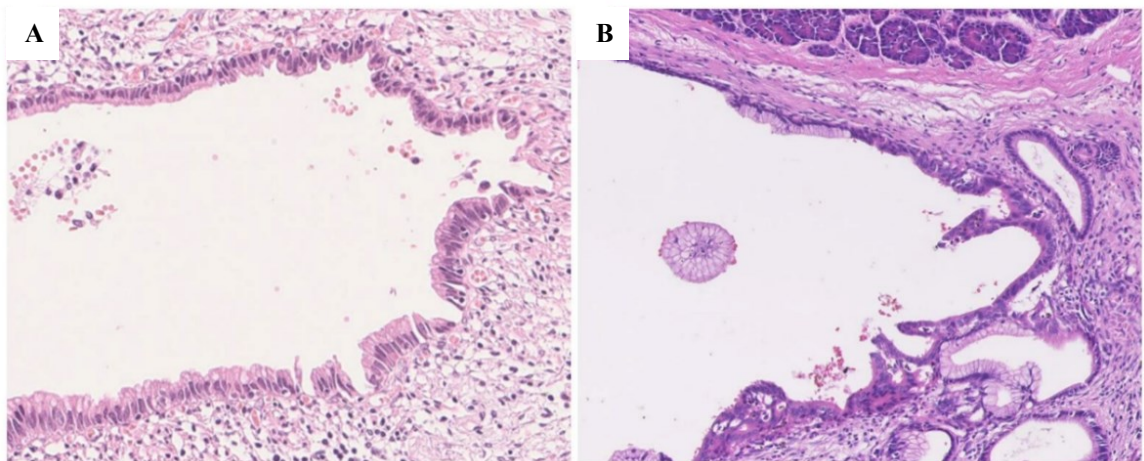
Serózní novotvary jsou tvořeny z uniformních kubických, na glykogen bohatých, epiteliálních buněk, které lemují cysty o různé velikosti. Tyto cysty obsahují vodnatou serózní tekutinu (Obr. 5). Existuje 6 typů serózních cystických novotvarů, a to mikrocystický serózní cystadenom, makrocystický serózní cystadenom, solidní serózní adenom, serózní cystický novotvar spojený s von Hippel-Lindau syndromem, smíšený serózní-neuroendokrinní novotvar a serózní cystadenokarcinom (Campbell, 2020). Při mikroskopickém vyšetření se mikrocystické a makrocystické varianty vyznačují tenkými fibrotickými septy, která jsou obvykle lemována jednou vrstvou plochého nebo kubického epitelu s čistou cytoplazmou bohatou na glykogen a kulatými jádry s hustým homogenním chromatinem. Ačkoliv někdy mohou být viděny malé papilární výběžky. Serózní cystické novotvary (Obr. 5) mají hustou epiteliální kapilární síť, která může být zvýrazněna imunohistochemicky pomocí cévních markerů, jako je například CD31 (Esposito-a, 2022).



Obrázek 5: **Serózní cystický novotvar.**

(A) Jednoduché cysty vyplněné serózní tekutinou. (B) CD31 imunochemicky zvýrazňuje kapilární síť (hematoxylin-eosin, původní zvětšení x25 [A] a [B] x200) (upraveno dle Esposito-a, 2022).

Intraepiteliální neoplazie pankreatu (Obr. 6) je mikroskopicky detekovatelná, noninvasivní, plochá nebo mikropapilární léze, omezena na pankreatický duktální systém, která nese riziko progresu do pankreatického duktálního adenokarcinomu (Esposito-b, 2022). Rozděluje se na glandulární intraepiteliální neoplazii nízkého a vysokého stupně (WHO, 2019). Dále je charakterizována kubickými až cylindrickými buňkami s různým množstvím apikálního cytoplazmatického mucinu a různými stupni cytologické a architektonické atypie (Sagami, 2021). Jádra jsou bazálně uložena, malá, monomorfní a kulatá, bez signifikantní pseudostratifikace nebo mitotické aktivity (Esposito-b, 2022).

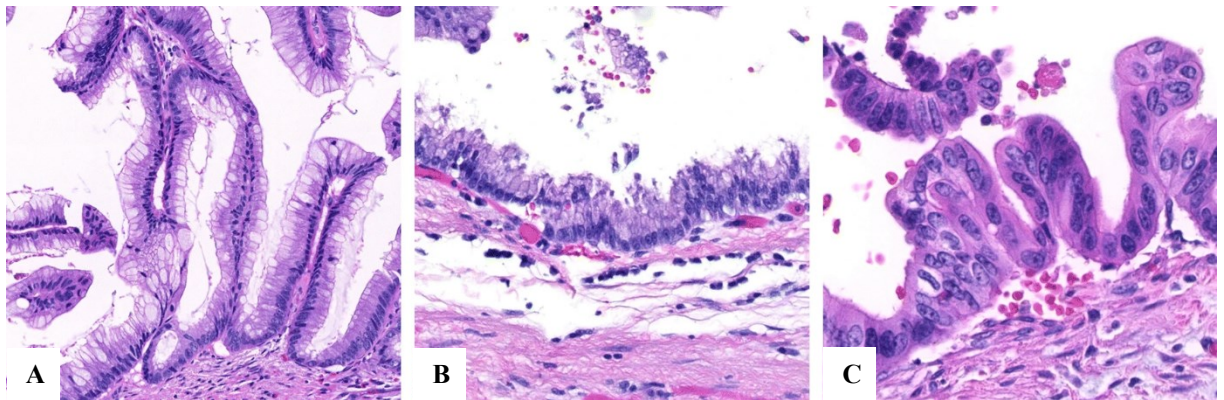


Obrázek 6: **Pankreatická intraepiteliální neoplazie.**

(A) Intraepiteliální neoplazie nízkého stupně s minimální nukleární atypíí, bez mitotických figur a s plochou strukturou. (B) Intraepiteliální neoplazie vysokého stupně s výraznou atypíí skládající se ze ztráty polarity, hyperchromázií a perforovanou, mikropapilární a občasnou plochou strukturou (upraveno dle Sagami, 2021).

Intraduktální papilární mucinózní novotvar je definován jako výrazně a radiologicky viditelný, mucin-produkující, převážně papilární nebo zřídka plochý epiteliální novotvar, vznikající z hlavního pankreatického vývodu a/nebo z větví vývodu a způsobující dilataci

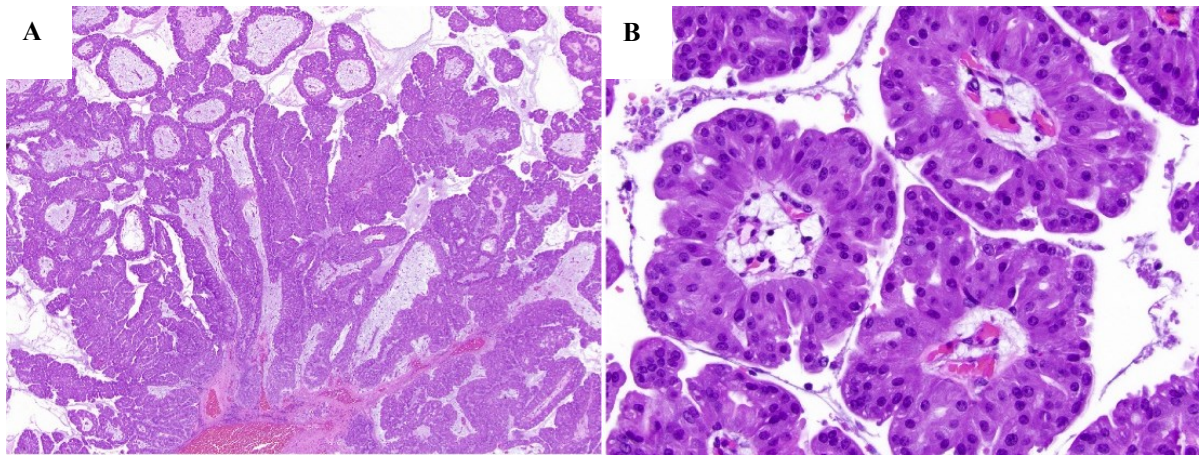
vývodu (Campbell, 2021) (Obr. 7). Existují 3 typy, a to s nízkostupňovou dysplazií, s vysokostupňovou dysplazií a spojený s invazivním karcinomem (WHO, 2019). Při histologickém vyšetření se vyznačuje pravými papilárními formacemi s fibrovaskulárními jádry a prstovitým vzhledem, lemovaný intestinálním, gastrickým nebo pankreatobiliárním typem mucinózního epitelu. Smíšené epiteliální složení se může také vyskytnout (Esposito-b, 2022). Neoplastický epitel s pankreatobiliární diferenciací formuje tenké, větvcí se a komplexní papily. Neoplastické buňky nejsou tak cylindrické jako v jiných směrech diferenciaci. Cytoplazma je amfofilní a jádra jsou často zvětšená (Assarzagdegan, 2021).



Obrázek 7: **Intraduktální papilární mucinózní novotvar.**

- (A) Intestinální diferenciaci formující vilózní papily s bazofilní cytoplazmou a se zvětšenými, oválnými a hyperchromatickými jádry. (B) Gastricko-foveolární diferenciaci s plochým epitelem a bazálně uloženými jádry s hojnou mucinózní čepičkou připomínající gastrický epitel. (C) Pankreatobiliární diferenciaci s neoplastickými buňkami, které jsou více kubické a s amfofilní cytoplazmou společně s často zvětšenými jádry (upraveno dle Assarzagdegan, 2021).

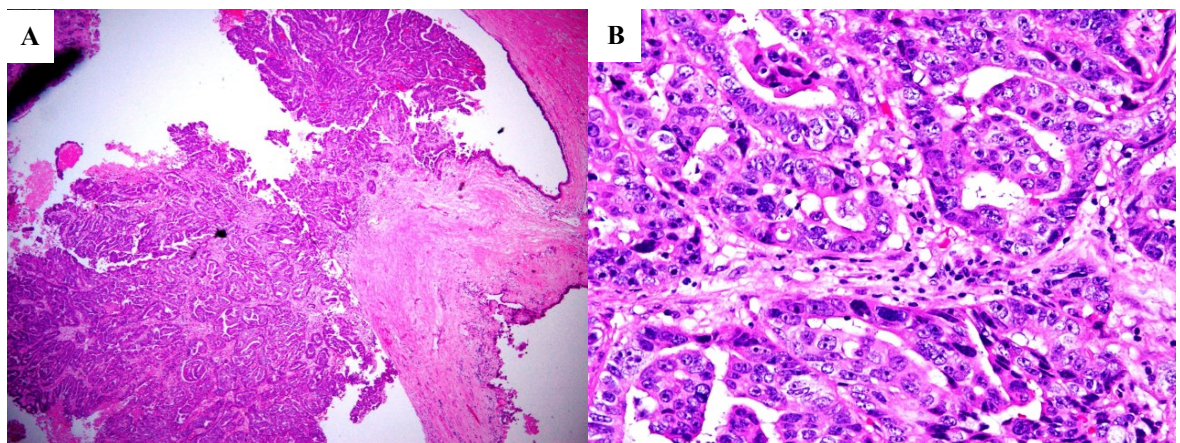
Intraduktální onkocytární papilární novotvar pankreatu je cystický epiteliální tumor, rostoucí v dilatovaných pankreatických ducích a formující nodulární a/nebo papilární projekce lemované buňkami s onkocytárními rysy (Esposito-b, 2022) (Obr. 8). Pokud se objeví komponenta invazivního karcinomu, jsou léze označeny jako intraduktální onkocytární papilární novotvar s přidruženým invazivním karcinomem (WHO, 2019). Histologicky se jedná o unikátní tumor pankreatobiliárního systému, kde onkocytární tumorové buňky bohaté na mitochondrie rostou intraduktálně a formují komplikované, arborizující papily (Nakahodo, 2020). Tyto novotvary se vyznačují kubickými nebo cylindrickými buňkami s bohatou granulární eozinofilní cytoplazmou a velkými oválnými jádry s jediným prominentním jadérkem. Rozptýlené pohárkové buňky mohou být přítomny (Campbell, 2021).



Obrázek 8: **Intraduktální onkocytární papilární novotvar.**

(A) Zobrazení komplexních, arborizujících papil. (B) Papily jsou lemovány několika vrstvami kubických, neoplastických, epiteliálních buněk s bohatou, eozinofilní a granulární cytoplazmou a uniformními jádry, které obsahují jedno prominentní jádro (upraveno dle Singhi, 2019).

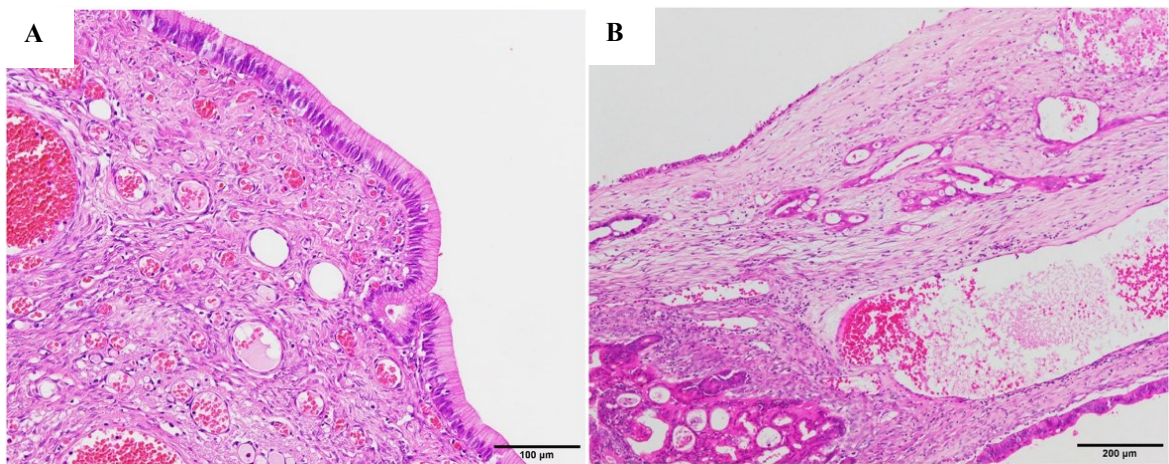
Intraduktální tubulopapilární novotvar pankreatu je převážně tubuly a/nebo papily formující epiteliální novotvar s dukální diferenciací, vyznačující se typickou vysokostupňovou dysplazií a zjevnou chybějící produkcí mucinu (Esposito-b, 2022). Pokud se objeví invazivní karcinom, pak je označován jako intraduktální tubulopapilární novotvar s přidruženým invazivním karcinomem (WHO, 2019). Na mikroskopu jsou četné noduly složené z perforovaných, těsně zabalených tubulárních žláz, jen s občasnou papilární architekturou nebo pevnými listy. Buňky jsou kubické s eozinofilní cytoplazmou a uniformními kulatými až oválnými jádry (Obr. 9). Většina novotvarů vykazuje vysokostupňovou dysplazií s hojnou mitotickou aktivitou (Campbell, 2021).



Obrázek 9: **Intraduktální tubulopapilární novotvar.**

(A) Zobrazena papilární struktura kolem fibrovaskulárních jader. (B) Zvýrazněna eozinofilní cytoplazma (upraveno dle Nabrinisky, 2020).

Mucinózní cystický novotvar je pravou cystickou lézí, která nekomunikuje s pankreatickým duktálním systémem, formuje cysty lemované (alespoň částečně) epitelem produkujícím mucin a je obklopena výrazným stromatem ovariálního typu (Esposito-b, 2022) (Obr. 10). Dělí se na mucinózní cystický novotvar s nízkostupňovou dysplazií, s vysokostupňovou dysplazií a s přidruženým invazivním karcinomem (WHO, 2019). Cysty jsou lemovány vysokými, cylindrickými, mucin produkujícími epiteliálními buňkami, které obvykle připomínají epitel gastrického typu, ale může zde být intestinální diference s pohárkovými buňkami a příležitostně panethovými buňkami. Ovariální stroma pod epitelem se sestává z těsně uložených vřetenovitých buněk s kulatými nebo prodlouženými jádry a řídkou cytoplazmou (Campbell, 2021).



Obrázek 10: **Mucinózní cystický novotvar.**

(A) Zobrazení mucinózního cystického novotvaru s nízkostupňovou dysplazií. (B) Zachycení mucinózního cystického novotvaru s invazivním karcinomem a ovariálním typem stromatu (upraveno dle Sakihama, 2022).

## 2.2 Maligní epiteliální tumory pankreatu

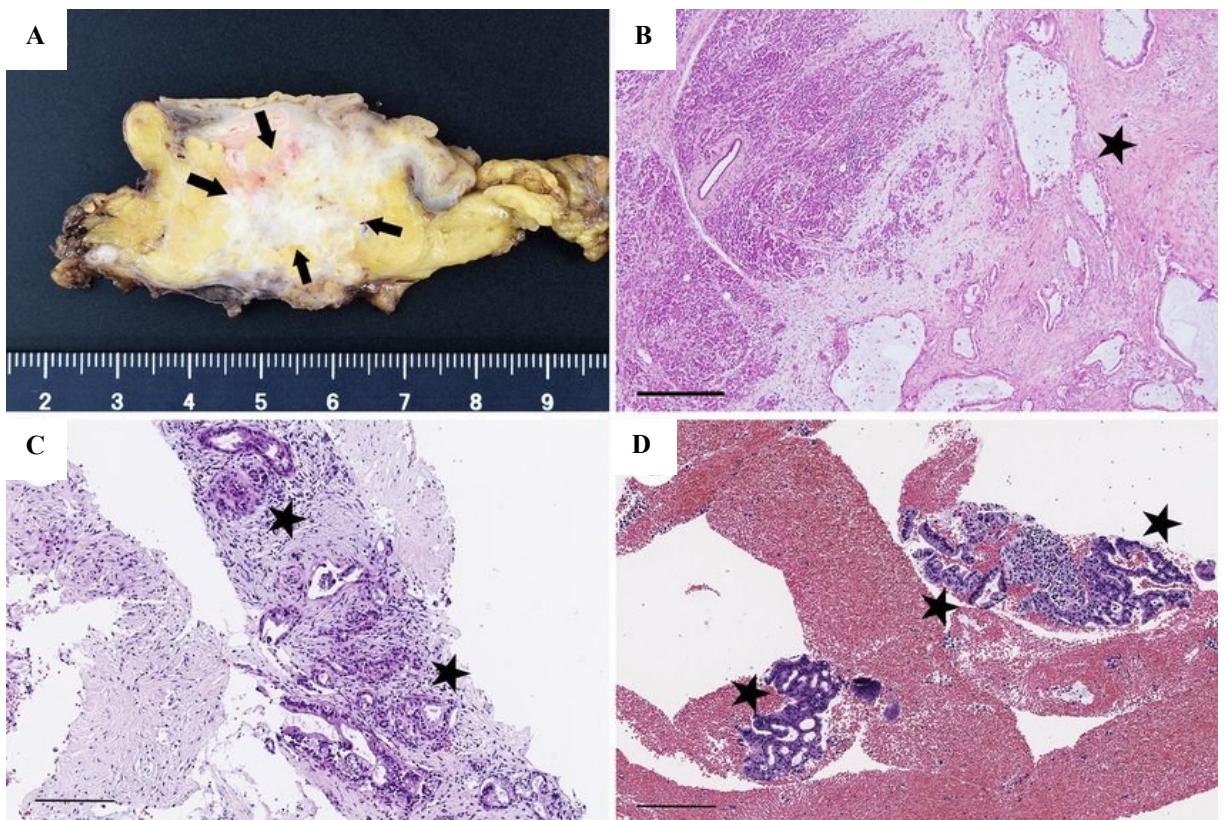
Maligní epiteliální tumory pankreatu se dělí dle typu zasažených epiteliálních buněk na duktální adenokarcinom, karcinom z acinárních buněk, pankreatoblastom a solidní pseudopapilární novotvar (WHO, 2019).

### 2.2.1 Duktální adenokarcinom pankreatu

Pankreatický duktální adenokarcinom je maligní epiteliální novotvar pankreatu s duktální diferenciací a žlázovou formací, často vykazující produkci mucinu (luminální a/nebo intracelulární). Z histologického hlediska většina duktálních adenokarcinomů pankreatu vykazuje glandulární formace infiltrující pankreatický parenchym a vyznačující se silnou desmoplastickou stromální reakcí (Obr. 11). Buňky tumoru jsou cylindrické nebo kubické s většinou eozinofilní, občas se zpěněnou nebo dokonce čirou cytoplazmou a intraluminální

a/nebo intracelulární produkcí mucinu (Esposito-b, 2022). Desmoplastické stroma je běžné u dobře diferencovaného a středně diferencovaného karcinomu a zahrnuje neoplastické žlázy, někdy v duktocentrickém vzoru. Stroma je hypovaskulární a skládá se z kolagenních vláken, která jsou často propletena s fibroblasty, myofibroblasty, rozptýlenými lymfocyty a makrofágy. Jádra jsou oválná až vejcovitá s malým pleomorfismem. Občas jsou přítomna větší jádra, která jsou trojnásobně až čtyřnásobně větší než nonneoplastická jádra. Jadérka jsou často odlišná a mitotická aktivita je mírná. Neoplastické žlázy mohou infiltrovat peripankreatickou tukovou tkáň (následující interlobulární septa) a infiltrovat preexistující struktury jako jsou cévy, nervy a dukty (WHO, 2019).

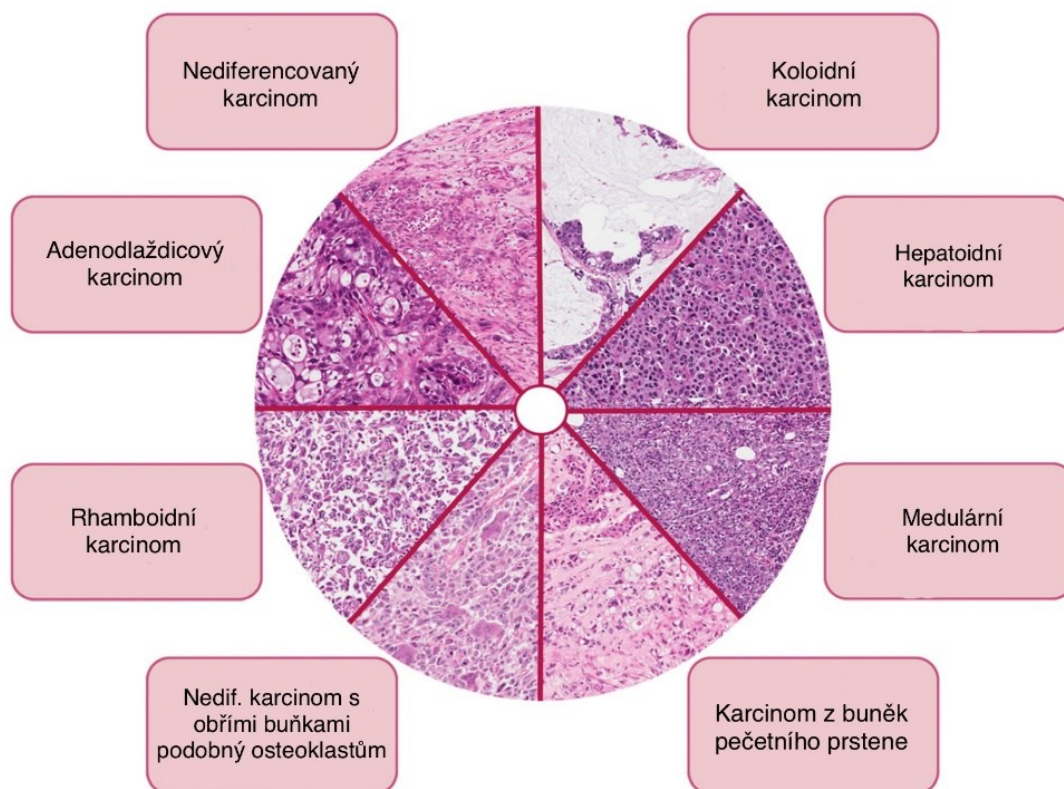
Naprostá většina duktálních adenokarcinomů jsou tzv. pankreatobiliárního typu, který se vyznačuje formací malých až středních, jednoduchých nebo rozvětvených žláz. Žlázy mají často nepravidelné a hranaté obrysy a mohou vypadat nekompletní nebo „prasklé“, pokud je část žlázové stěny složená z vysoce zploštělých nádorových buněk nebo zjevně fokálně chybí (Campbell, 2021).



Obrázek 11: **Histologie pankreatického duktálního adenokarcinomu.**

(A) Resekovaný pankreatický duktální karcinom v bílé barvě s ukázaným invazivním růstovým vzorem. (B) Nádorové buňky s výraznou glandulární formací, které infiltrovali a proliferovali do bohatého stromatu. (C a D) Vzorek odebraný endoskopickou ultrasonografií pomocí biopsie tenkou jehlou, skládající se z komponent invazivního duktálního karcinomu a fragmentovaných izolovaných složek karcinomu s ložisky v krvi nebo fibrinové složce. Šipky (A): tumor; hvězdy (B-D) pankreatický duktální adenokarcinom. Měřítka: 500  $\mu$ m (B) a 200  $\mu$ m (C, D) (upraveno dle Naito, 2021).

Rozlišují se histologické podtypy, mezi které patří adenodlaždicový a dlaždicobuněčný karcinom, koloidní karcinom, hepatoidní karcinom, medulární karcinom, invazivní mikropapilární karcinom, karcinom z buněk pečetního prstene (málo kohezivní buněčný karcinom), nediferencovaný karcinom a nediferencovaný karcinom s obřími buňkami podobnými osteoklastům (WHO, 2019) (Obr. 12).



Obrázek 12: **Histologické podtypy duktálního adenokarcinomu pankreatu.**  
(převzato od Bazzichetto, 2020).

U adenodlaždicového a dlaždicobuněčného karcinomu se komponenta adenokarcinomu vyskytuje s patrnými, typickými znaky duktálního karcinomu, zatímco dlaždicová komponenta se skládá z pevných shluků polygonálních buněk vyznačující se hustou eozinofilní cytoplazmou s různými stupni keratinizace a zřetelnými buněčnými hranicemi s rozeznatelnými mezibuněčnými spoji (Esposito-b, 2022).

Koloidní karcinomy jsou adenokarcinomy, ve kterých je více než 80 % nádorového epitelu zavěšeno v extracelulárních slizových pórech (WHO, 2019). Neoplastické buňky nalezneme suspendovány ve shlucích, prouzcích, glandulárních formacích nebo jako samostatné buňky uvnitř slizových pórů (Esposito-b, 2022).

Hepatoidní karcinomy jsou složeny z velkých polygonálních buněk s bohatou eozinofilní cytoplazmou (WHO, 2019). Tumorové buňky mají centrálně uložené jádro

s jediným jádérkem a jsou uspořádány v trabekulárním vzoru často se sinusoidálním typem vaskularizace (Campbell, 2021).

Medulární karcinomy jsou málo diferencované karcinomy vyznačující se syncytiálním růstem s nezřetelnými mezibuněčnými hranicemi mezi neoplastickými buňkami, chudými a nedostatečnými glandulárními formacemi a ohraničenou tlačící hranicí (Esposito-b, 2022). T-lymfocyty, které infiltrují do tumoru mohou být četné a přinejmenším je běžně pozorována fokální nekróza (Campbell, 2021).

Mikropapilární komponenta v invazivním mikropapilárním karcinomu se vyznačuje malými shluky rakovinných buněk, které k sobě těsně přiléhají a jsou umístěny ve zřetelném prázdném prostoru, který může připomínat dilatovaný lymfatický kanál (Campbell, 2021).

Karcinom s buňkami s prstencovými jádry je charakteristický infiltrací jednotlivými špatně soudržnými, zaoblenými nádorovými buňkami, které obsahují intracytoplazmatickou mucinovou vakuolu a periferně uložené zploštělé jádro (Campbell, 2021).

Nediferencované karcinomy vykazují spektrum morfologických znaků. Rozlišují se tři vzory, s tím že jednotlivé tumory mohou obsahovat jejich kombinaci (Campbell, 2021). Anaplastické nediferencované karcinomy sestávají alespoň z 80 % z difúzně rostoucích, málo soudržných a pleomorfních mononukleárních buněk s výraznou nukleární atypií, smíšených s bizarně vypadajícími obřími buňkami s eozinofilní cytoplazmou (Esposito-b, 2022). Sarkomatoidní nediferencované karcinomy mají buňky s vřetenovitou buněčnou morfologií alespoň v 80 % novotvaru, které mohou obsahovat heterologní prvky zahrnující kost nebo chrupavku (WHO, 2019). Karcinosarkomy obsahují navíc k vřetenobuněčné složce oblasti jednoznačné adenokarcinomatózní diferenciace, libovolně by měla každá složka představovat alespoň 30 % nádorové hmoty (Campbell, 2021).

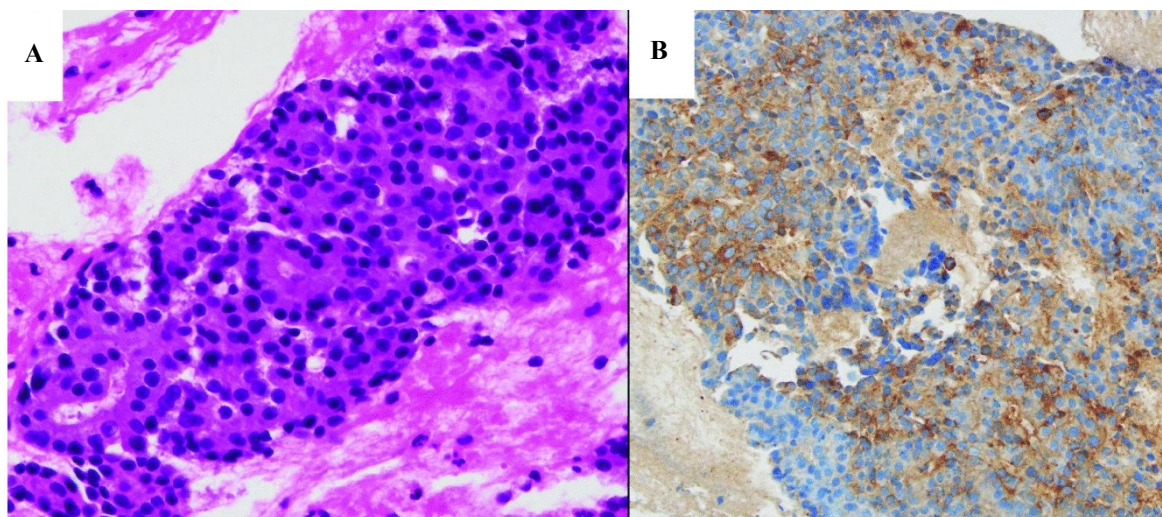
Nediferencovaný karcinom s obřími buňkami podobnými osteoklastům se skládá z kulatých nebo vřetenovitých, vysoce pleomorfních neoplastických nádorových buněk, které jsou nesoudržné. Navíc obsahují druhou populaci nonneoplastických mnohojaderných histiocytárních obřích buněk, které představují neobvyklou stromální reakci a jsou často nalezeny v oblastech nekrózy nebo krvácení. Tyto buňky mají typicky 20 nebo více uniformních malých jader a mohou příležitostně obsahovat hemosiderin nebo jiný fagocytovaný materiál v jejich hojně eozinofilní cytoplazmě (Campbell, 2021).

### **2.2.2 Karcinom z acinárních buněk**

Pankreatický karcinom z acinárních buněk (Obr. 13) je maligní epiteliální novotvar, který vykazuje diferenciaci acinárních buněk expresí acinárních specifických produktů jako je

trypsin, chymotrypsin, lipáza, amyláza a karboxylester lipáza (Esposito-b, 2022). Histologicky jsou karcinomy z acinárních buněk vysoce celulární s řídkým vláknitým stromatem, vykazující lobulární vzor růstu a častou nekrózu. Buňky mají střední množství granulární eozinofilní cytoplazmy obsahující zymogenní granula. Jádra jsou obecně uniformní a je charakteristické jedno výrazné jádro. Mitotická aktivita je variabilní ale obecně vysoká (WHO, 2019).

Nádorové buňky mohou být uspořádány do acinárního vzoru, pevných listů nebo méně často do trabekulárního nebo gyriformního vzoru. V acinárním růstovém vzoru jsou aciny zády k sobě s pyramidálními buňkami seskupeny kolem malého lumina. Buňky mají střední množství cytoplazmy a bazálně lokalizovaná jádra. V pevném vzoru jsou velké vrstvy buněk s minimem až středním množstvím cytoplazmy oddělené malými krevními cévami se skrovným stromatem. V trabekulárním vzoru jsou propletené pásy nebo trabekuly, z nichž každá se skládá ze dvou řad buněk s periferně umístěnými jádry (Campbell, 2021).



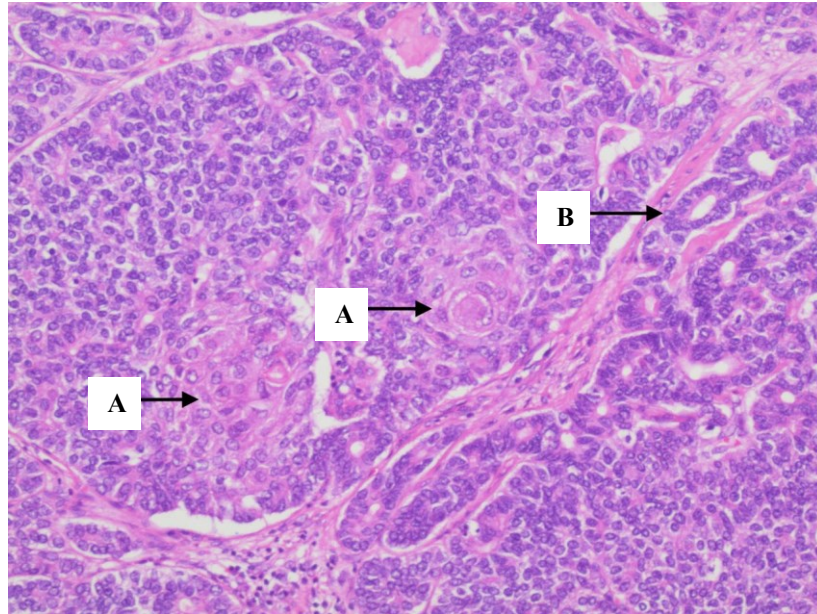
Obrázek 13: **Karcinom z acinárních buněk.**

(A) Endoskopicky odebraný vzorek barvený hematoxylin-eosin odhaluje acinární růst nádorových buněk s eozinofilní a granulární cytoplazmou. (B) Imunochemické barvení ukazuje pasivitu na  $\alpha$ -1 antitrypsin. Zvětšení x200 (převzato od Kayahara, 2021).

### 2.2.3 Pankreatoblastom

Pankreatoblastom (Obr. 14) je maligní epiteliální novotvar pankreatu vyznačující se acinární diferenciací, dlaždicovými hnízdy a stromálními pásy. Histologicky se nádor skládá z vysoce buněčných lobulů, které jsou odděleny vazivovými pásy, dávající při malém zvětšení dojem podobný lymfoidním folikulům. V lobulech neoplastické buňky obvykle vytvářejí acinární, trabekulární nebo pevné formace (Esposito-b, 2022). Jsou polarizovány kolem malých lumin a mají jádra s jedním prominentním jádrem. Dlaždicová hnízda jsou považována za určující složku pankreatoblastomu a jsou rozhodující pro stanovení diagnózy (WHO, 2019).

Acinární buňky převažují a splývají s dlaždicovými hnízdy, která mohou vykazovat keratinizaci a jsou obvykle umístěny ve středu epiteliálních lobulů. Jádra v těchto dlaždicových hnízdech mohou být čistá díky přítomnosti intranukleárního biotinu, což může mít za následek nespecifické jaderné zbarvení v imunohistochemii. Mítotické obrazce mohou být časté a může také dojít k vaskulární a perineurální invazi (Campbell, 2021).



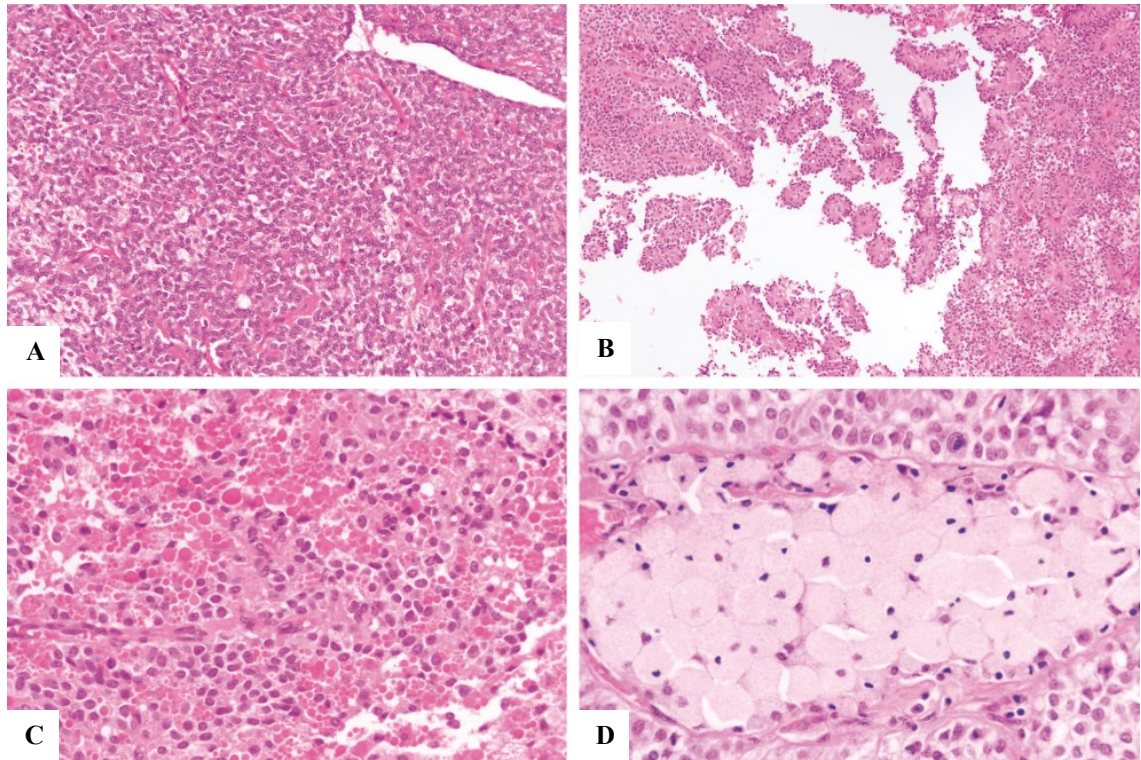
Obrázek 14: **Pankreatoblastom.**

Zobrazení dvou charakteristických dlaždicových hnízd (A) obklopených listy menších buněk vykazujících fokální acinární uspořádání (B). Hnízda jsou složena z uspořádaných velkých dlaždicových buněk s eozinofilní cytoplazmou, která je hojnější než u okolních acinárních buněk. Acinární komponenta ukazuje buněčné listy uniformních polygonálních buněk s pravidelnými centrálními jádry a buňky v acinárním uspořádání s neoplastickými buňkami polarizovanými kolem malých lumen. Zvětšení x100, hematoxylin-eosin (upraveno dle Morrissey, 2020).

#### 2.2.4 Solidní pseudopapilární novotvar

Solidní pseudopapilární novotvar pankreatu (Obr. 15) je nízkostupňový maligní tumor, skládající se ze špatně soudržných epiteliálních buněk, formujících solidní a pseudopapilární struktury bez specifické linie pankreatické epiteliální diference (Esposito-b, 2022). Solidní komponenta tumoru, která může napodobovat neuroendokrinní novotvar, je složena ze špatně soudržných monomorfních buněk, které ulpívají na hyalinizovaných nebo myxoidních fibrovaskulárních provazcích. Pseudopapily jsou zformovány, když se neoplastické buňky odpojí od „fibrovaskulárních podpěr“ (WHO, 2019). Degenerativní změny zahrnují krvacení, cystické prostory, cholesterolové rozštěpy s přidruženými buňkami cizího typu, pěnovými makrofágy a ohnisky kalcifikace, vzácně osifikace. Uniformní neoplastické buňky mají střední množství eozinofilní, zpěněné nebo vakuolizované cytoplazmy a centrálně umístěná kulatá až oválná uniformní jádra s jemně rozptýleným chromatinem. Není zde žádný mucin

a mitotické obrazce jsou vzácné. Vaskulární a perineurální invaze může být občas nalezena, ale neindikuje agresivní chování (Campbell, 2021). Solidní pseudopapilární novotvary s ložisky vysokostupňové maligní transformace jsou považovány za histologický podtyp. Vyznačují se difúzními listy buněk se zvýšenou nukleární atypií a také jsou přítomny hojně mitózy (WHO, 2019).



Obrázek 15: **Solidní pseudopapilární novotvar.**

(A) Solidní složka se skládá z uniformních buněk smíchaných s četnými, jemnými krevními cévami o velikosti kapilár. (B) Oddělení neoplastických buněk od krevních cév o velikosti kapilár má za následek pseudopapilární vzhled. (C) Některé neoplastické buňky mohou obsahovat malé hyalinní globuly. (D) Často lze pozorovat pěnové makrofágy. Hematoxylin-eosin, původní zvětšení x200 (A), x100 (B) a x400 (C a D) (upraveno dle La Rosa, 2020).

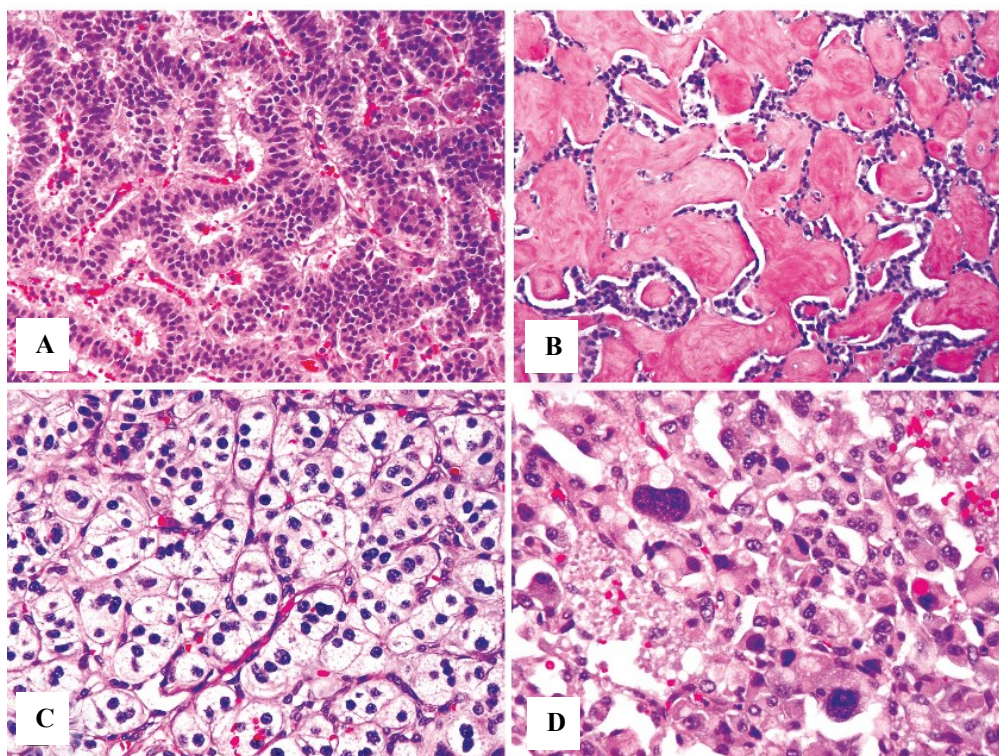
### 2.3 Neuroendokrinní novotvary

Pankreatický neuroendokrinní novotvar je dobře diferencovaný epiteliální novotvar s morfologickými a imunohistochemickými rysy neuroendokrinní diferenciace nízkého, středního nebo vysokého stupně. Pankreatické neuroendokrinní novotvary spojené se specifickými klinickými syndromy, které souvisejí s hormonální hypersekrecí jsou definovány jako funkční. Nicméně ty, které nejsou spojeny se specifickými endokrinními syndromy, jsou definovány jako nefunkční, ačkoliv se mohou projevovat symptomatickými místními příznaky v důsledku nádorového růstu (Esposito-b, 2022).

### 2.3.1 Nefunkční neuroendokrinní novotvary

Nefunkční neuroendokrinní novotvary mají dobře diferencované organoidní růstové vzory, které se neliší od většiny typů funkčních novotvarů. Mikroadenomy jsou nefunkční pankreatické neuroendokrinní novotvary, s velikostí do 0,5 cm (WHO, 2019). Existuje široká škála růstových vzorů, mezi které patří trabekulární, stuhovitý, acinární, glandulární, kribriformní, pseudorozetovitý, gyriformní, ostrůvkový, vnořený a občas solidní vzor (Campbell, 2021). Tumorové buňky jsou malé až střední s eozinofilní až amfofilní cytoplazmou a centrálně uloženými uniformními kulatými jádry s jemně tečkovaným chromatinem a chybějícími nebo nenápadnými jadérky (Esposito-b, 2022). Nekróza není běžná. Stroma je bohatě vaskulární, ale jinak se značně liší od jednoduchých jemných cév kapilární velikosti mezi hnízdy neoplastických buněk do širokých oblastí hustého, hyalinizovaného kolagenu (WHO, 2019).

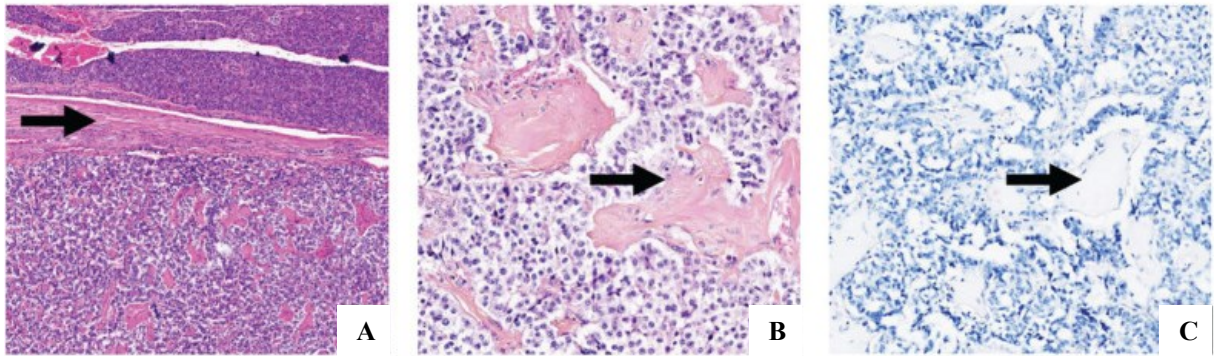
Varianta čisté buňky je charakterizována přítomností hojné cytoplazmy s bezpočtem čirých vezikul, které si propůjčují pěnový vzhled podobný mazovým buňkám a mohou mít vroubkovaná jádra. Onkocytární varianta má nádorové buňky, které také obsahují hojnou cytoplazmu, ale tato je granulárního a eozinofilního vzhledu v důsledku akumulace mitochondrií. Pleomorfní varianta má nádorové buňky se střední až výraznou nukleární atypií. Takzvaná rhabdoidní varianta se vyznačuje výraznými, hyalinními, bledými nebo eozinofilními intracytoplazmatickými inkluzemi. Hepatoidní varianta má nádorové buňky připomínající hepatocyty, kvůli cytoplazmě obsahující glykogen, vezikulárnímu jádru s výrazným jadérkem a pozitivním imunoznačením pro hepatocelulární markery (Obr. 16) (Campbell, 2021).



Obrázek 16: Varianty histologických vzorů dobře diferencovaného pankreatického neuroendokrinního tumoru. (A) Trabekulární architektura. (B) Hyalinní vaskulární vzor. (C) Změna čisté buňky. (D) Pleomorfní varianta (upraveno dle Tang, 2020).

### 2.3.2 Funkční neuroendokrinní novotvary

Inzulinom (Obr. 17) tvoří 40 % funkčních pankreatických neuroendokrinních novotvarů, produkuje inzulin, proinzulin a amylin (ostrůvkový amyloidní polypeptid) a způsobuje hypoglykémii (Esposito-b, 2022). Růstový vzor inzulinomů je hlavně trabekulární nebo solidní. Některé inzulinomy se vyznačují tubuloacinárním růstovým vzorem s drobnými psamomatózními tělísky, která jsou také viděny u somatostatinomů. Mohou být zachyceny nonneoplastické dukty a může být přítomna intenzivní hyalinizovaná skleróza (WHO, 2019).



Obrázek 17: **Obří inzulinom.**

- (A) Monofázická proliferace hnízd a provazců bazofilních buněk, organizovaných kolem cévních štěrbin a uvnitř středně silného vazivového pouzdra (šipka). Bez atypií, nekróz nebo kapsulárních invazí. (B) Endokrinní buňky obklopeny hyalinním stromatem (šipka). (C) Hyalinní stroma bylo negativní pro barvení Kongo červení. (B x200, HES; C x400, hematoxylin-eosin; D x400, Kongo červeně) (upraveno dle Tarris, 2023).

Gastrinom tvoří 30 % funkčních pankreatických neuroendokrinních novotvarů, produkuje gastrin a způsobuje Zollingerův-Ellissonův syndrom (Esposito-b, 2022). Gastrinomy vykazují často trabekulární nebo glandulární struktury. Stroma je normálně jemné a může být výrazné pouze u větších nádorů (WHO, 2019).

VIPom tvoří 10 % funkčních pankreatických neuroendokrinních novotvarů, produkuje vasoaktivní intestinální peptid a způsobuje vodnaté průjmy, dehydrataci, hypokalémii a achlorhydrii (Esposito-b, 2022). Histopatologie pankreatických VIPomů se podobá ostatním dobře diferencovaným pankreatickým neuroendokrinním novotvarům. Nádorové buňky jsou uspořádány v solidním, trabekulárním nebo tubuloacinárním vzoru. Mítozy jsou vzácné i v tumorech s metastázemi (WHO, 2019).

Glukagonom tvoří 1 % funkčních pankreatických neuroendokrinních novotvarů, produkuje glukagon a způsobuje glukagonomový syndrom (nekrolytický migratorní erytém, diabetes mellitus a ztrátu hmotnosti) (Esposito-b, 2022). Glukagonomy jsou dobře diferencované pankreatické neuroendokrinní novotvary s hustě uspořádanými trabekulárními formacemi a mizivou stromální reakcí. Mitotické obrazce jsou vzácné (WHO, 2019).

Somatostatinom tvoří 5 % funkčních pankreatických neuroendokrinních novotvarů, produkuje somatostatin a způsobuje hyperglykémii, achlorhydrii, cholelitiázu a průjem (Esposito-b, 2022). Podskupina pankreatických somatostatinomů vykazuje histologické rysy podobné ampulárním/duodenálním somatostatinomům s tubulární a glandulární architekturou a intraglandulární psamomatózní kalcifikací. Většina somatostatinomů má typický vzhled ostatních pankreatických neuroendokrinních novotvarů. Neoplastické buňky jsou kubické

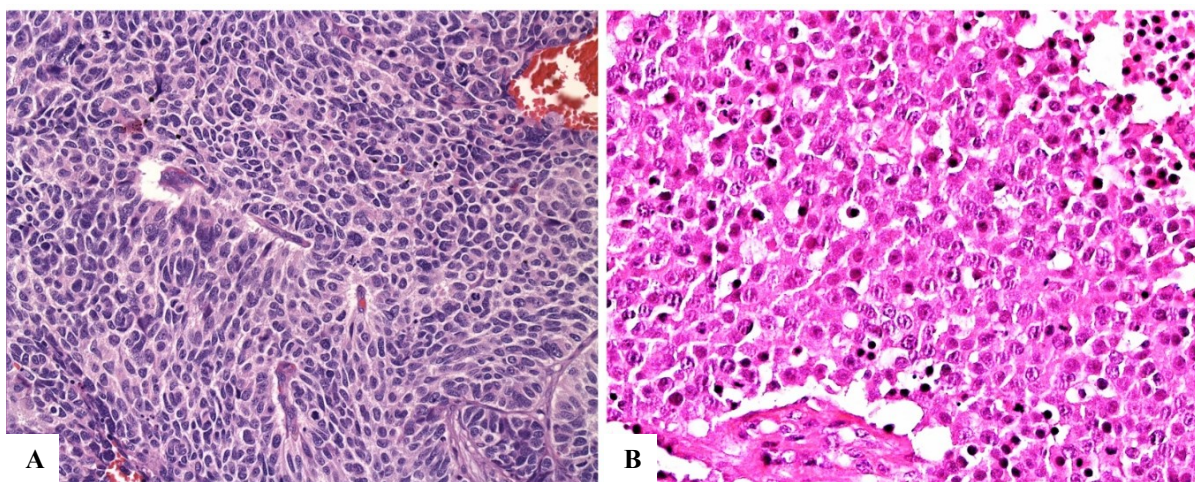
až kulaté s eozinofilní cytoplazmou a uniformními jádry. Často vykazují trabekulární, solidní a/nebo acinární architekturu (WHO, 2019).

Neuroendokrinní tumor produkující adrenokortikotropní hormon je funkční, dobře diferencovaný pankreatický neuroendokrinní novotvar, produkující adrenokortikotropní hormon, což má za následek Cushingův syndrom. Novotvary jsou složeny z relativně uniformních kubických buněk s centrálně umístěnými jádry a eozinofilní nebo amfofilní granulární cytoplazmou, uspořádané do hnízd, trabekul, pseudožláz nebo solidních plátů (WHO, 2019).

Serotonin-produkující neuroendokrinní tumor je dobře diferencovaný pankreatický neuroendokrinní novotvar, složený z buněk, které produkují serotonin, který v některých případech vyvolává karcinoidní syndrom obvykle po metastázování do jater. Neoplastické buňky jsou často uspořádány do trabekulárního vzoru a méně často v solidní hnízda s variabilním množstvím stromatu (WHO, 2019).

### **2.3.3 Neuroendokrinní karcinom**

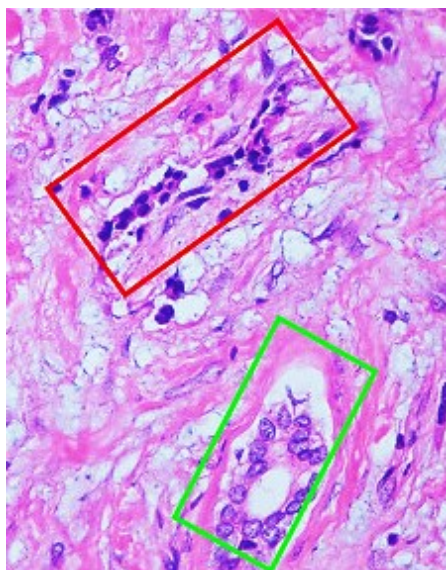
Pankreatický neuroendokrinní karcinom (Obr. 18) je vysokostupňový maligní epiteliální novotvar s neuroendokrinní diferenciací. Je to novotvar 3. stupně, vykazující vysokou proliferaci. Mohou být rozděleny do dvou různých morfologických podtypů, které závisí na morfologii nádorových buněk, a to na velkobuněčné (60 %) a malobuněčné (40 %) pankreatické neuroendokrinní karcinomy (Esposito-b, 2022). Malobuněčný typ pankreatického neuroendokrinního karcinomu se vyznačuje difúzními listy malých až středně velkých buněk s minimální špatně definovanou cytoplazmou. Jádra nádorových buněk mají jemný granulární chromatin, obvykle nemají jadérka a mohou vykazovat jaderné formování. Velkobuněčný typ pankreatického neuroendokrinního karcinomu se skládá z velkých, kulatých až polygonálních buněk se středním množstvím cytoplazmy. Jádra jsou velká a vykazují hrubě shluklý chromatin a často výrazné jadérko. Může se vyskytnout i nekróza s periteliomatózním uspořádáním buněk (WHO, 2019).



Obrázek 18: **Neuroendokrinní karcinom.**  
 (A) Malobuněčný neuroendokrinní karcinom. (B) Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom (upraveno dle Klöppel, 2020).

#### 2.3.4 Smíšené neuroendokrinní-nonneuroendokrinní novotvary

Smíšené neuroendokrinní-nonneuroendokrinní novotvary pankreatu jsou definovány jako tumory, které vykazující alespoň dvě morfoloicky identifikovatelné komponenty. Jedna z nich by měla být neuroendokrinní s jednoznačnou pozitivitou na specifické neuroendokrinní markery (synaptofizin a chromogranin) (Obr. 19). Další složkou je nonneuroendokrinní komponenta, buď duktálního adenokarcinomu nebo karcinomu z acinárních buněk. Každá složka by měla tvořit alespoň 30 % novotvaru (Esposito-b, 2022). U některých smíšených duktálně-neuroendokrinních karcinomů jsou dvě složky promíchané a vyznačují se neoplastickými duktálními a neuroendokrinními buňkami, které tvoří glandulární, cribriformní, solidní a/nebo trabekulární struktury. V ostatních případech jsou dvě komponenty odlišné a skládají se z duktálního adenokarcinomu obvykle kombinovaného s neuroendokrinním karcinomem (WHO, 2019). Definitivní diagnóza smíšených neuroendokrinních-nonneuroendokrinních novotvarů obsahujících karcinom z acinárních buněk jako nonneuroendokrinní komponentu, obvykle vyžaduje imunohistochemickou konfirmaci na přítomnost acinární a neuroendokrinní diferenciace (Campbell, 2021).



Obrázek 19: **Smišený neuroendokrinní-nonendokrinní novotvar.**  
Neuroendokrinní tumor (červený rámeček) a nonneuroendokrinní část (světle zelený rámeček) (upraveno dle Wang, 2021).

### 3. DIAGNOSTIKA A LÉČBA

Karcinom pankreatu je v současné době jedno z nejrozšířenějších nádorových onemocnění a je spojováno s vysokou mortalitou. Předpokládá se, že rakovina pankreatu bude celosvětově v roce 2030 druhou nejčastější příčinou úmrtí souvisejících s rakovinou (Bhutani, 2022). Míra 5letého přežití se zlepšila v 50 let jen mírně přibližně z 3 % na 9 % pro všechna stádia (Anand, 2021). V klinické praxi se termín rakovina pankreatu používá jako zkratka pro duktální adenokarcinom, který tvoří 85-90 % všech pankreatických novotvarů (Campbell, 2021).

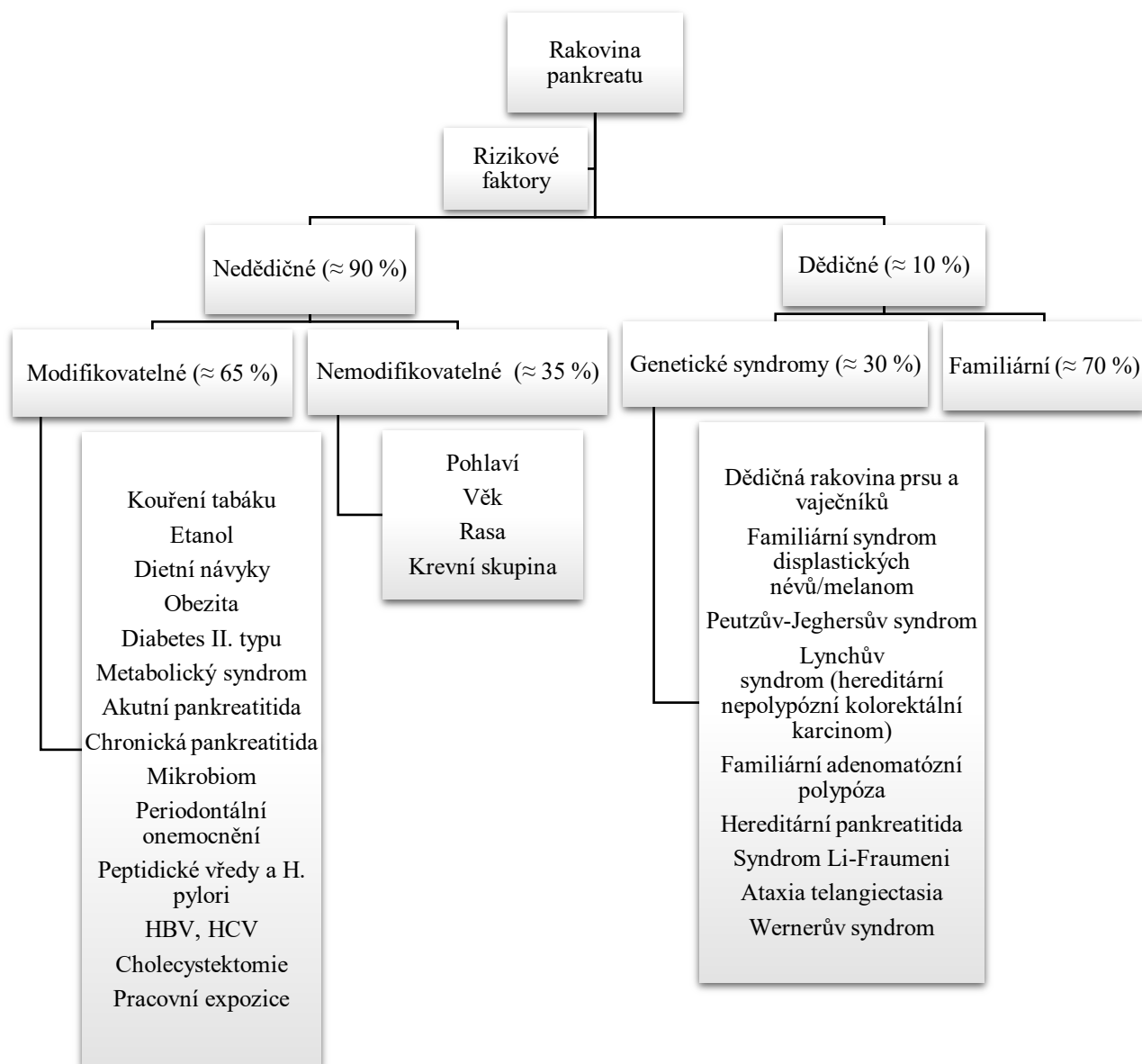
Přímý screening pacientů s karcinomem pankreatu v populaci je těžký a finančně nevýhodný, a to kvůli chybějícím vysoce specifickým testům a poměrně nízké incidenci tohoto onemocnění (Yang, 2021).

V tabulce číslo 1. jsou uvedeny nejčastější karcinomy v České republice srovnané dle mortality. Incidence karcinomu pankreatu je téměř stejná jako jeho mortalita, což souvisí s agresivitou tohoto typu nádoru a jeho pozdní diagnostikou.

Tabulka 1: Nejčastější karcinomy v ČR v roce 2021.  
(upraveno dle Dušek, 2023)

Orgán s karcinomem	Absolutní počet případů	Incidence (na 100.000)	Mortalita (na 100.000)
<b>Průdušnice, průdušky, plíce</b>	6240	59,42	46,64
<b>Tlusté střevo a konečníku</b>	7106	67,67	31,91
<b>Prsa</b>	8276	155,36	33,53
<b>Prostata</b>	7751	149,81	27,58
<b>Slinivka břišní</b>	2393	22,79	22,31

Ke vzniku karcinomu pankreatu přispívá několik rizikových faktorů (obr. 20), které se mohou navzájem ovlivňovat (Trna, 2021). Kouření cigaret je nejpevněji ustáleným rizikovým faktorem pro výskyt rakoviny pankreatu, přispívajícím k přibližně 25 % případům této nemoci (Bhutani, 2022). Zavedené rizikové faktory jsou silněji spojeny s raným vznikem rakoviny pankreatu, což zdůrazňuje důležitost věku při zahájení programů prevence a screeningu tohoto onemocnění (Yuan, 2022).



Obrázek 20: Souhrn rizikových faktorů rakoviny pankreatu. (upraveno dle Olakowski, 2022).

### 3.1 Diagnostika

#### 3.1.1 Výpočetní tomografie

Vícefázová multidetektorová postkontrastní počítačová tomografie (CT) zobrazení je primární modalitou v detekci a určení rozsahu pankreatického duktálního adenokarcinomu. CT zobrazování hraje hlavní roli v multidisciplinárním hodnocení resekability nádorů pankreatu a přesně odděluje pacienty na resekabilní, hraničně resekabilní nebo do kategorie lokálně pokročilých onemocnění (Anand, 2021). V České republice se používá multidetektorová spirální CT s aplikací kontrastní látky, bez které by nebylo možné odhalit menší nádor a jeho napojení na cévy. Také umožňuje 3D zobrazení k přesnější rekonstrukci vazeb nádoru,

hlavně arteriálních a venózních struktur (Krška, 2019). Citlivost pro detekci nádoru na multidetektorovém CT se pohybuje mezi 86 až 97 %, pokud se uvažují tumory všech velikostí. Jedná-li se o tumory menší než 2 cm, senzitivita klesá až na 77 % (Bhutani, 2022).

Bylo zjištěno, že díky nové technologii, která využívá umělou inteligenci k vyhodnocení dat, je možné přesně detekovat rakovinu pankreatu na CT skenech s rozumnou senzitivitou pro nádory menší než 2 cm (Chen, 2023).

CT může být spolehlivě použito s vysokou shodou mezi pozorovateli a senzitivitou při výběru kandidátů na operaci po neoadjuvantní terapii u pacientů s hraničně resekalibilním karcinomem pankreatu (Kim, 2022).

Také bylo zjištěno, že radiomické vlastnosti extrahované z celé slinivky břišní, lze použít k odlišení případů CT mezi pacienty s duktálním adenokarcinomem a zdravými kontrolními subjekty s normálním pankreatem (Chu, 2019).

### **3.1.2 Magnetická rezonance a MR cholangiopankreatografie**

Magnetickou rezonanci (MRI) pro diagnostiku a „staging“ rakoviny pankreatu lze provádět na systémech s gradientem 1,5 nebo 3 Tesla, pomocí srdečních 16kanálových sfázovaných torzních cívek pro zlepšení poměru mezi šumem a signálem. V současné době se MRI používá jako problém řešící nástroj u pacientů s neprůkaznou CT diagnózou nebo u podezřelých útvarů bez obrysové deformity pankreatu (Bhutani, 2022). Je to důležitý nástroj pro „staging“ nádoru díky vyšší citlivosti oproti CT, a to zejména při určování resekalibility nádoru (93 % MRI vs. 87 % CT), vaskulární infiltrace (80 % MRI vs. 50 % CT) a postižení jater (95 % MRI vs. 73 % CT) (Anand, 2021). Koronární a axiální snímky se obvykle získávají cholangiopankreatografií provedenou na magnetické rezonanci (MRCP). Na MRCP se objevuje dvouduktový znak, což je běžný nepřímý znak naznačující přítomnost nádoru pankreatu, kde jsou pankreatický vývod a hlavní vývod žlučovodů blokovány nádorem. Studie uvádí specifickost 97 % a citlivost 84 % při detekci pankreatického adenokarcinomu pomocí MRCP (Bhutani, 2022).

Studie uvádí, že přidání difúzně váženého zobrazování ke konvenční MRI zlepšuje diferenciaci lokálně recidivujícího nádoru a pooperační fibrózy po resekcii pankreatického duktálního adenokarcinomu, především kvůli zlepšené citlivosti na recidivu (Shin, 2022).

### **3.1.3 Endoskopická ultrasonografie**

Mezi endoskopickou ultrasonografií (EUS) a její související techniky patří EUS naváděná aspirace tenkou jehlou nebo biopsie naváděná tenkou jehlou. EUS elastografie a EUS se zvýšeným kontrastem, nám umožňují sonografii s vysokým rozlišením zobrazení slinivky

břišní ze žaludku a proximálního duodena, což se osvědčilo zejména pro detekci pankreatických menších nádorů, které mají méně než 2 cm v průměru (Bhutani, 2022; Anand, 2021). EUS je nyní považována za nejcitlivější zobrazovací test pro detekci pankreatických lézí s citlivostí 87-100 %. Další výhodou EUS je to, že dokáže vyhodnotit invazi velkých peripankreatických cév s přesností 67-93 % (Anand, 2021).

EUS naváděná aspirace tenkou jehlou a/nebo biopsie naváděná tenkou jehlou se stala postupem volby k získání tkáně na provedení cytologické nebo histologické diagnózy rakoviny pankreatu (Bhutani, 2022). Pro zlepšení výsledků EUS naváděné aspirace tenkou jehlou se doporučuje používat jehlu o průměru 25 mm a provedení alespoň 4 průchodů s odsáváním, a na místě provádět rychlou cytopatologii. Novější údaje podporují použití jehel EUS naváděné biopsie tenkou jehlou před jehlami na EUS aspiraci tenkou jehlou na tkáňové odběry solidní pankreatické hmoty, protože to může umožňovat vyšší diagnostický výnos s potřebou menšího průchodu jehlou. EUS naváděná biopsie tenkou jehlou může potenciálně poskytnout pravou histologii, včetně zachování tkáňové architektury a hodnocení desmoplastické fibrózy, které jsou kritické pro pomocné testování a molekulární profilaci (Anand, 2021). Senzitivita EUS naváděné aspirace tenkou jehlou při diagnóze rakoviny pankreatu se udává okolo 90 % a specificita až 100 % (Krška, 2019). Tato metoda se vyznačuje dostatečnou efektivností vůči riziku na celkové přežití. Nicméně v praxi je ale nutné zvážit potenciální rizika spojená s výsevem jehlového traktu a při výběru pacientů je potřeba postupovat obezřetně. (Park, 2022).

Kontrastně zesílená harmonická endoskopická ultrasonografie zahrnuje intravenózní injekci ultrazvukové kontrastní látky a umožňuje v reálném čase hodnocení vaskularity tkání, což může také zlepšit diagnózu. Vykazuje citlivost až 88 % a specifickou až 93 % podle nedávných studií (Bhutani, 2022). Podle aktuálního výzkumu je užitečná pro diagnostiku infiltrace portální žíly karcinomem pankreatu (Nakai, 2022).

Endoskopická ultrasonografická elastografie je technika, která umožňuje kvantifikaci tvrdosti léze v reálném čase. Výpočtem elasticity tkáně lze rozeznat benigní (měkkou) tkáň od maligní (tvrdé) (Bhutani, 2022). Účinnost endoskopické ultrasonografické elastografie pro diagnostiku maligní pankreatické hmoty byla hodnocena v mnoha studiích s citlivostí v rozmezí 85-100 % a specificitou v rozmezí 33-80 % (Anand, 2021). Ve studii zaměřené na kritické hodnocení deformačního poměru mezní hodnoty endoskopické ultrasonografické elastografie bylo zjištěno, že navrhované hraniční hodnoty deformačního poměru mezní hodnoty mají vysokou senzitivitu a specificitu pro detekci malignit (Puga-Tejada, 2022).

Ve studii zaměřené na použití endoskopické ultrasonografie došlo k podpoření toho, že EUS má přínos pro přežití pacienta, pokud je ale používána zřídka. Jakmile se EUS stala více dostupnou, benefit se snížil (Rustgi, 2022).

### **3.1.4 Endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie**

Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP) je invazivní metoda patřící mezi endoskopické metody zaměřené hlavně na vyšetření žlučových cest a pankreatického ductu (Krška, 2019). V prostředí rakoviny pankreatu má diagnostické i terapeutické schopnosti zahrnující získávání tkáně, sfinkterotomii, dilatační terapii a terapii stentem. ERCP se obecně nepoužívá pro screening, protože je invazivnější než ostatní modalities a je spojena s komplikacemi, jako je akutní pankreatitida (Anand, 2021). Každý typ stentu má své výhody a nevýhody a neexistuje žádná optimální volba stentu pro všechny pacienty s rakovinou pankreatu, ale je zde tendence preferovat samorozšířitelné kovové stenty před plastovými (Bhutani, 2022).

### **3.1.5 Pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie**

Pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie (PET/CT) se používá k diagnostice, určení stádia a ke sledování rakoviny pankreatu. Pozitronová emisní tomografie využívá principu nádorové glykolýzy k detekci míst onemocnění a používá se jako prognostický indikátor. PET/CT kombinuje morfologická a funkční data ke kompenzaci některých nedostatků jednotlivých modalit. Vzhledem k tomu, že normální slinivka břišní není vysoce metabolická na PET, jakákoliv oblast zvýšeného vychytávání radioindikátorů by měla být považována za abnormální (Bhutani, 2022).

Molekulární zobrazování pankreatického duktálního adenokarcinomu se provádí s využitím ( $^{18}\text{F}$ )-fludeoxyglukózy ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT), u neuroendokrinních novotvarů se používá [ $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-0-Tyr3]-Oktreotát ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT) (Anand, 2021).

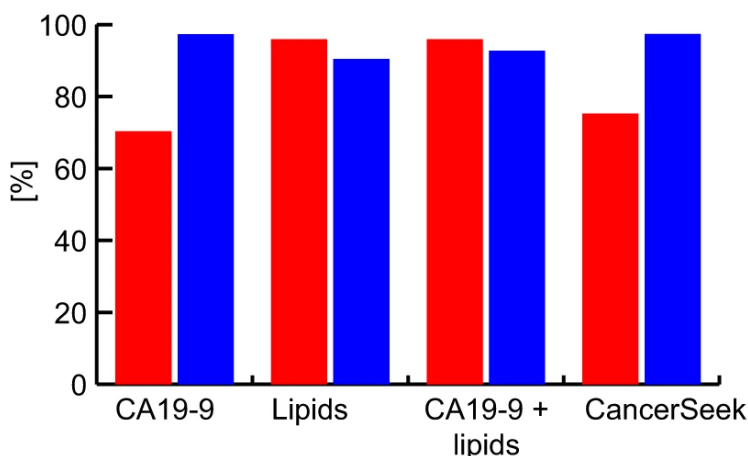
Ve studii zaměřené na klinickou diagnostickou hodnotu  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT v kombinaci s MRI u rakoviny pankreatu bylo zjištěno, že  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT má lepší účinnost při hodnocení stádia karcinomu pankreatu, vzdálených metastáz a u indikací k chirurgickému zákroku a MRI má vyšší účinnost při hodnocení vaskulární invaze (Xinyan, 2022).

V nedávné retrospektivní studii zaměřené na hodnotu  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT v diagnostice pankreatických lézí v porovnání s tumormarkerem CA-19, vylepšenou CT a MRI byla zjištěna sensitivita PET/CT 91,9 %, specificita 96,3 % a přesnost 94 %, zatímco u ostatních metod byly tyto hodnoty nižší (Huang, 2021).

### 3.1.6 Laboratorní diagnostika

V laboratorní diagnostice jsou nyní použitelné některé tumormarkery např. CA 19-9 nebo karcinoembryonální antigen (CEA). Dále se provádí stanovení amyláz v moči a séru, markerů metylace DNA a mikroRNA (miRNA). V praxi se vyšetřuje CEA a CA 19-9 společně s jaterními enzymy a zánětlivými markery. (Krška, 2019).

Ve studii zaměřené na lipidomické profilování lidského séra bylo zjištěno, že se dá použít na detekci rakoviny pankreatu s pomocí hmotnostního spektrometru. Byl vytvořen robustní a vysoce výkonný přístup lipidomického profilování, který je použitelný pro screening nejméně 2000 vzorků měsíčně na jednom systému hmotnostního spektrometru. Na obrázku č. 21 je uvedena sensitivita a specifita pro CA 19-9, lipidy, jejich kombinaci a metodu CancerSeek (Wolrab, 2022).



Obrázek 21: **Graf sensitivity (červená) a specificity (modrá).**

Použito pro CA 19-9, lipidy, jejich kombinaci a metodu CancerSeek ve III. fázi, ve které se zjišťovalo ovlivnění fázi rakoviny, věkem a diabetes mellitus (upraveno dle Wolrab, 2022).

### 3.2 Léčba

Zatímco multimodalitní terapie (systémová terapie s chirurgickým zákrokem) je standardem péče o pacienty s rakovinou pankreatu, chirurgický zákrok zůstává nejkritičtější součástí. Bez operace je dlouhodobé přežití i u pacientů s anatomicky a hraničně resekalibilním onemocněním téměř nulové (Bhutani, 2022).

Pacienti mohou být rozřazeni do následujících skupin (tabulka č. 2) na základě výsledků zobrazovacích metod:

Tabulka 2: **Rozdělení pacientů dle výsledků zobrazovacích metod**  
(upraveno dle Trna, 2019).

<b>Výsledek zobrazovacích metod</b>	<b>Postup léčby</b>
1. onemocnění schopné resekce či potenciálně schopné resekce (asi 10–20 % pacientů)	terapie mající za cíl vyléčení (adjuvantní chemoterapie po radikální R0 resekci, popřípadě u hraničně resekovatelných tumorů neoadjuvantní léčba a následné operativní odstranění)
2. místně pokročilé, neschopné resekce (20–30 % pacientů)	terapie s cílem paliativním (symptomatická léčba – BSC, chemoterapie, chemoradioterapie, stereotaktická radioterapie)
3. metastazující onemocnění (50–60 % pacientů)	BSC, chemoterapie paliativní

Zásadní systémovou modalitou v terapii lokalizovaného onemocnění zůstává konvenční chemoterapie. Pouze v rámci klinického výzkumu jsou použitelné imunoterapie a cílená terapie. Významné průlomové zlepšení, ale stále nedostatečné, po období stagnace systémové terapie založené na monoterapii gemcitabinem, přinesly vylepšené kombinované režimy (FOLFIRINOX/nab-paklitaxel – gemcitabin) (Krška, 2019).

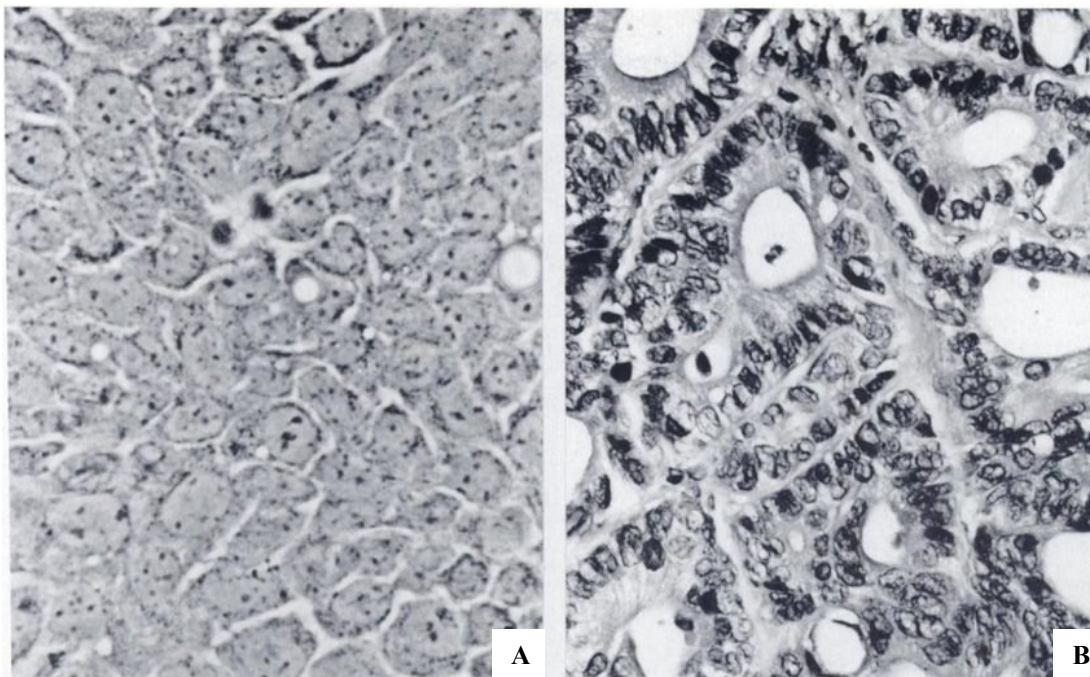
Nedávné pokroky v plánování radioterapie a jejich dávek posloužily ke zlepšení terapeutického poměru pro pacienty s karcinomem pankreatu. Pokroky v oblasti zobrazovacích metod, pohybovém managementu a zobrazovacích návodech umožnily, aby byly zaměřeny užší okraje a použity menší cílové objemy, což vedlo k menší expozici na necílové fyziologické tkáně. Konformační techniky, jako je stereotaktická radiační terapie a částicová terapie mohou umožnit příznivější distribuci dávky (Bhutani, 2022).

Paliativní symptomatická terapie má za úkol zvýšení nebo alespoň udržení kvality života pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním. Skládá se z řešení obstrukčního ikteru, krvácení do gastrointestinálního traktu, poruch pasáže. Dále se také jedná o terapii intenzivní tumorové bolesti a výživovou podporu (Trna, 2019).

## 4. PANKREATICKÉ NÁDOROVÉ BUNĚČNÉ LINIE

### 4.1 Buněčná linie Capan-2

Buněčná linie Capan-2 (Obr. 22) byla odvozena z pankreatického duktálního adenokarcinomu 56letého bílého muže. Nádorová linie Capan-2 vykazovala v buněčné kultuře epiteliální morfologii. Buňky měly oválný nebo kulatý tvar a byly charakterizovány kulatými, oválnými nebo vroubkovanými jádry s výraznými jádérky, shluky chromatinu a středním množstvím bazofilní cytoplazmy. Subkutánně rostoucí nádory po transplantaci do nahé myši vykazovaly charakteristiky dobře diferencovaného adenokarcinomu podobné původnímu novotvaru. Byly tvořeny glandulárními strukturami, které byly podporovány fibrovaskulárním stromatem. Neoplastické buňky byly vysoké cylindrické a vykazovaly mírný jaderný polymorfismus, hyperchromázii a příležitostné mitózy. Cytoplazma byla amfofilní nebo mírně bazofilní (Kyriazis, 1986).



Obrázek 22: **Buněčná linie Capan-2.**  
(A) Buněčná linie Capan-2 pěstovaná na tkáňové kultuře, fázový kontrast, x200. (B) Nádorová buněčná linie Capan-2 pěstovaná na nahém myším modelu, hematoxylin-eosin, x250  
(upraveno dle Kyriazis, 1986).

Ve studii bylo zjištěno, že gemcitabin kombinovaný s fotodynamickou terapií zprostředkovanou hypericinem by mohl inhibovat proliferaci Capan-2 buněk a indukovat apoptózu. Inhibiční účinek byl významně silnější v této kombinaci, než při použití pouze gemcitabinu nebo fotodynamické terapie zprostředkované hypericinem. Studie navíc potvrdila mechanismy buněčné apoptózy, které měly úzký vztah s reaktivními sloučeninami kyslíku a synergickou neaktivitou glukóza-6-fosfát dehydrogenázy. Kombinace fotodynamické terapie

zprostředkované hypericinem s gemcitabinem má velký potenciál pro klinickou léčbu rakoviny pankreatu (Sun, 2022).

Bylo zjištěno, že kanabinoidy mají protinádorový efekt na myším modelu xenograftu odvozeného z Capan-2 buněk, ačkoli indukují apoptózu a inhibují proliferaci nádorových buněk způsobem závislým na dávce. Ve výsledku průměrné apoptotické buňky a buňky pozitivní na kaspázu-3 byly významně zvýšeny u kanabinoidních skupin ve srovnání s negativní kontrolou. Skóre exprese proliferujícího buněčného jaderného antigenu ve skupinách s pozitivní kontrolou a kanabinoidy bylo sníženo ve srovnání s negativní kontrolou (Sakarín, 2022).

Ve studii zaměřené na protein teplotního šoku 90 $\alpha$  (HSP90 $\alpha$ ), bylo prokázáno, že secernovaný protein HSP90 $\alpha$  zvyšuje migraci a invazi nádorových buněk pankreatu. Po navázání na membránový receptor 1 související s lipoproteiny nízké hustoty (LRP1), secernovaný elitní dráhou HSP90 $\alpha$  závislou na proteinkináze B, reguluje mezenchymální morfologii a expresi markerových genů (snail a vimentin), což vede k metastázování pankreatických nádorových buněk. Kromě toho by potlačení exprese LRP1 mohlo zvýšit citlivost na léčivo gemcitabin a doxorubicin v buňkách Capan-2. Výsledky naznačují, že blokování secernovaného proteinu HSP90 $\alpha$  představuje účinné terapeutické činidlo pro léčbu metastáz a chemorezistence pankreatických nádorových buněk (Xue, 2022).

## 4.2 Buněčná linie CFPAC-1

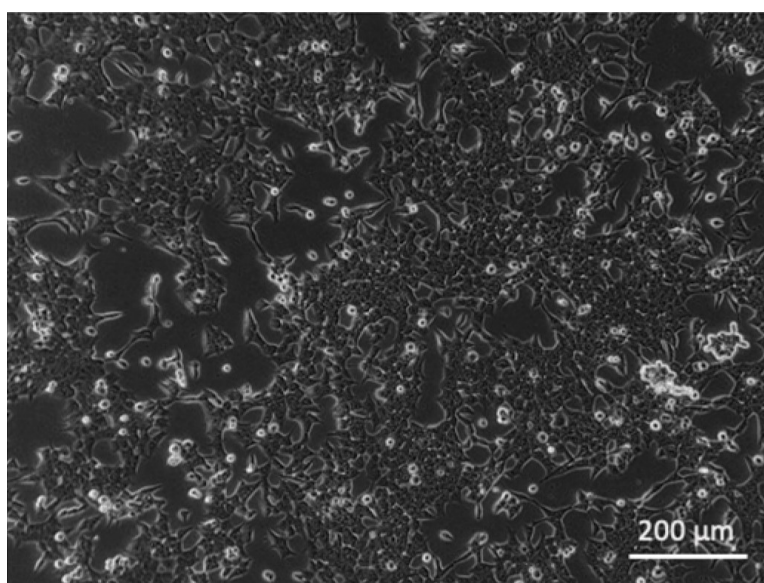
Buněčná linie CFPAC-1 byla odvozena z pankreatického duktálního adenokarcinomu 26letého bílého muže s cystickou fibrózou. V prvotních kulturách byly pozorovány epiteliální buňky, které rostly v dlážděném vzoru a měly vysoký poměr mezi jádrem a cytoplazmou. Dále se v kultuře vyskytovaly fibroblastoidní buňky a kulaté buňky. Oba typy těchto buněk měly nižší poměr jádro vs. cytoplazma, rostly neuspořádaně a příležitostně obsahovaly více jader. Transmisní elektronová mikroskopie CFPAC-1 buněk pěstovaných na plastových krycích sklíčkách odhalila epiteliální polarizaci s apikálními mikroklky, těsnými a volnými spoji. CFPAC-1 buňky se imunofluorescenčně barvily silně pozitivně na keratin (Schoumacher, 1990).

Studie zaměřená na efekt butyrátu sodného a epigallokatechin-3-galátu na genovou expresi vnitřní apoptotické dráhy u buněčných liniích PA-TU-8902, CFPAC-1 a Capan-1 bylo prokázáno, že by tyto dvě látky mohly indukovat apoptózu lidských buněčných liniích prostřednictvím vnitřní apoptotické dráhy způsobem závislým a nezávislým na p53 (Sanaei, 2022).

### 4.3 Buněčná linie HPAF-II

Buněčná linie HPAF-II (Obr. 23) byla odvozena z ascitické tekutiny pacienta s pankreatickým adenokarcinomem. V tkáňové kultuře se vyskytovaly malé mononukleární až velké multinukleární buňky. Buňky s prstencovými jádry byly zaznamenány až po obarvení na mucin. Prominentním rysem byla tvorba vakuol a nápadná podobnost mezi buňkami v tkáňové kultuře a buňkami přítomnými v ascitické tekutině žijícího pacienta. Po zavedení do nahé myši tumor vytvořil žlázy nebo dukty produkující mucin (Metzgar, 1982).

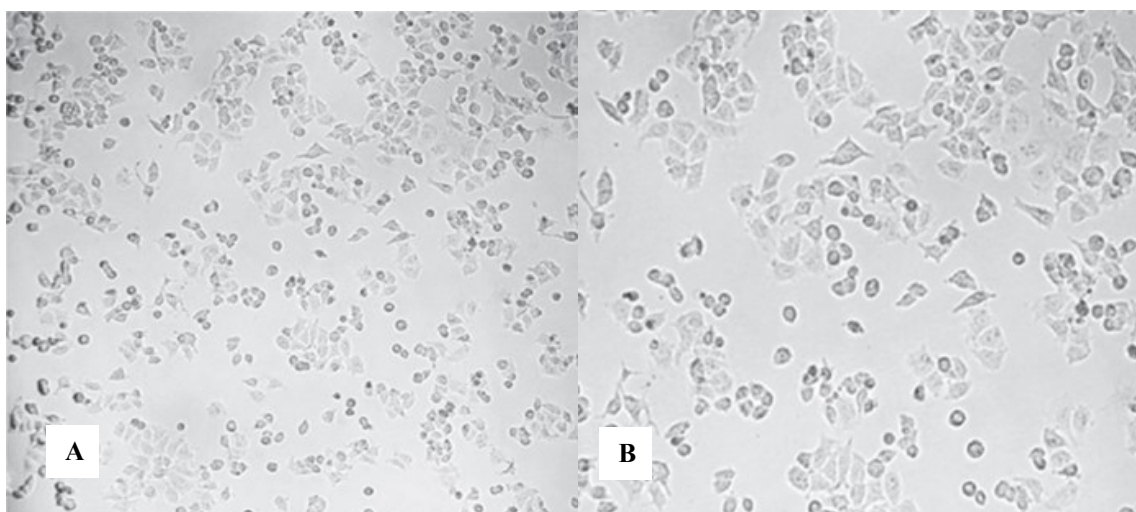
Ve studii o imunolipomozových částicích s obsahem FOLFIRINOX pro lokalizovanou léčbu rakoviny pankreatu se složky FOLFIRINOX vložily do anti-MUC4 modifikovaných lipozomů určených pro aktivní cílení a po jejich charakterizaci byly zkoumány účinky na buněčných liniích HPAF-II (MUC4 (+)) a PANC-I (MUC4 (-)). Denně byla prováděna selektivní akumulace struktur podobných lipozomům obsahujících rozpoznávací vrstvu v buňkách. Protože optimalizované částice podobné lipozomům mohou aktivně cílit na buněčné linie MUC4 (+), bylo zjištěno, že letální účinek v buněčné linii HPAF-II je účinný i při 100násobném ředění. Navíc ve srovnání s kontrolní skupinou bylo pozorováno, že tyto aktivní zaměřovací struktury indukují apoptózu v MUC4 (+) buněčné linii. V důsledku jejich dlouhodobé akumulace aktivním zacílením na buňky i při aplikacích léčiv s nízkou koncentrací se předpokládá, že lipozomy s navázanou protilátkou jsou dobrým kandidátem pro dodávání léčiva cílením na buňky pankreatického adenokarcinomu. Lipozomy s navázanou protilátkou poskytují slibné výsledky v aplikacích lokální chemoterapie na pankreatický adenokarcinom (Karamese, 2023).



Obrázek 23: **Buněčná linie HPAF-II.**  
(upraveno dle Tummala, 2023)

#### 4.4 Buněčná linie SW-1990

Buněčná linie SW-1990 (Obr. 24) byla v roce 1978 odvozena z pankreatického adenokarcinomu 56letého bílého muže. Nádorové buňky z linie SW-1990 vypěstované v tkáňové kultuře se jeví jako velké epitelové buňky produkující mucin. Vyznačovaly se velkými relativně tmavě zbarvenými jádry a mírně bazofilní, retikulární nebo vakuolizovanou cytoplazmou. Vakuoly byly samostatné nebo mnohočetné a příležitostně zabíraly celou cytoplazmu, což vedlo ke vzniku buněčných forem s prstencovými jádry. Subkutánně rostoucí nádory po transplantaci do nahé myši vykazovaly charakteristiky adenokarcinomu druhého stupně podobné původnímu novotvaru. Byly tvořeny atypickými a nepravidelnými glandulárními strukturami a solidní nádorové hmoty byly podporovány pásy fibrovaskulárního stromatu. Neoplastické buňky byly buď kubické nebo cylindrické vykazující jaderný polymorfismus, hyperchromázii, mírnou mitotickou aktivitu a důkaz produkce mucinu (Kyriazis, 1983).



Obrázek 24: **Buněčná linie SW-1990.**  
Zvětšení (A) x100, (B) x200 (upraveno dle Yu, 2019).

#### 4.5 Buněčná linie BxPC-3

Buněčná linie BxPC-3 byla odvozena v roce 1980 u 61leté bílé ženy z primárního adenokarcinomu těla pankreatu. Buněčná kultura BxPC-3 vykazovala homogenní populaci epitelálních nádorových buněk po mikroselekcí primární kultury biopsie. Podobná morfologie byla pozorována i u kultury xenograftu po selekcí. Histologicky nádor v athymické nahé myši vykazoval středně dobře až špatně diferencovaný adenokarcinom produkující stopy mucinu (Tan, 1986).

#### **4.6 Buněčná linie AsPC-1**

Buněčná linie AsPC-1 byla odvozena z ascitické tekutiny u 62leté bílé ženy s primárním adenokarcinome v hlavě pankreatu. Kolonie epiteloidních nádorových buněk, které vznikly z primárních tkáňových kultur ascitické buněčné složky, byly mechanicky izolovány jehlovou mikromanipulací. Morfologicky rostly nádorové epiteliální nádorové buňky do konfluence se středně těsnou adhezí ke kultivačnímu plastovému povrchu a s volně plovoucími buňkami v médiu. Histologicky nádor u nahých myší vykazoval prototypové charakteristiky primárního adenokarcinomu u pacienta, hojně produkoval mucin a vykazoval široké spektrum glandulární diference (Chen, 1982).

## 5. ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce byla analýza pankreatických nádorových buněčných linií jako klíčového modelového systému pro studium pankreatického karcinomu. Na základě literatury byly tumory pankreatu klasifikovány podle jejich histologických typů a molekulárních charakteristik.

Dále byly v práci popsány diagnostické postupy, které jsou klíčové pro identifikaci pankreatického karcinomu v raných stádiích. Jedná se jak o tradiční metody, jako je CT a MRI, ale také novější techniky, jako jsou nádorové markery a zobrazování pomocí PET. Jejich citlivost a specifita byla porovnána a diskutována s ohledem na jejich využitelnost v klinické praxi.

V oblasti léčebných strategií byly zhodnoceny různé přístupy, včetně chirurgických intervencí, chemoterapie, radioterapie a cílené terapie. Pro léčbu rakovinných onemocnění je pak klíčovým krokem multidisciplinární přístup a zároveň potřeba individuálního přístupu k pacientům.

V závěru se práce zabývá aktuálními *in vitro* studiemi v oblasti pankreatického karcinomu. Tyto výzkumy se soustředí na nové terapeutické cíle, testování léčiv a léčebné strategie založené na poznatcích z buněčných linií. Popsány jsou i příklady nedávných studií, které zkoumají mechanismy rezistence nádorových buněk a hledají nové způsoby, jak překonat tuto rezistenci.

Celkově lze konstatovat, že pankreatické nádorové buněčné linie poskytují cenný model pro studium pankreatického karcinomu a vývoj nových terapeutických přístupů. Je však důležité si uvědomit jejich omezení a interpretovat výsledky s ohledem na klinickou relevanci a komplexnost lidského onemocnění.

## POUŽITÁ LITERATURA

- [1] ASSARZADEGAN, N., THOMPSON, E., SALIMIAN, K., GAIDA, M. M. et al.: Pathology of intraductal papillary mucinous neoplasms. *Langenbecks Arch Surg.* 406, 2643–2655, 2021. ISSN 1435-2451. DOI: 10.1007/s00423-021-02201-0.
- [2] ATKINSON, M. A., CAMPBELL-THOMPSON, M., KUSMARTSEVA, I., KAESTNER, K.H.: Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia.* 63(10), 1966-1973, 2020. ISSN 1432-0428. DOI: 10.1007/s00125-020-05203-7.
- [3] AYAR, A.: HEALTH & SCIENCE 2022-IV. *EFE ACADEMY*, 2022, 178 stran. ISBN 978-625-6954-97-7, E-ISBN 978-625-6954-98-4.
- [4] BAZZICHETTO, C., LUCHINI, C., CONCIATORI, F., VACCARO, V. et al.: Morphologic and Molecular Landscape of Pancreatic Cancer Variants as the Basis of New Therapeutic Strategies for Precision Oncology. *International journal of molecular sciences.* 21(22), 8841, 2020. DOI: 10.3390/ijms21228841.
- [5] BHUTANI, M. S., KATZ, M. H. G., MAITRA, A., HERMAN, J. M. et al.: Pancreatic Cancer: A Multidisciplinary Approach. *Springer Cham.* 2022, 399 stran. ISBN 978-3-031-05723-6. E-ISBN 978-3-031-05724-3.
- [6] BOCK, G., DALLA, M. C., CAMPIONI, M., CHITILAPILLY, E. et al.: Effects of nonglucose nutrients on insulin secretion and action in people with pre-diabetes. *Diabetes.* 56(4), 1113–1119, 2007. ISSN 1939-327X. DOI: 10.2337/db06-1272.
- [7] CAMPBELL, F., VERBEKE, C. S.: Pathology of the Pancreas, A Practical Approach. *Springer Cham.* 2020, 442 stran. ISBN 978-3-030-49847-4, E-ISBN 978-3-030-49848-1.
- [8] DUŠEK L., MUŽÍK J., KUBÁSEK M. et al.: Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita, 2005, cit. dne 2023\_60\_04. ISSN 1802 – 8861.
- [9] ESPOSITO, I., HAEBERLE, L.: Nonmucinous Cystic Lesions of the Pancreas. *Arch Pathol Lab Med.* 146 (3), 312–321, 2022-a. ISSN 0003-9985. DOI: 10.5858/arpa.2020-0446-RA.
- [10] ESPOSITO, I., KARAMITOPOULOU-DIAMANTIS, E.: Pathology of the Pancreas. *Springer Cham.* 2022-b, 230 stran. ISBN 978-3-030-62415-6, E-ISBN 978-3-030-62416-3.
- [11] HAEBERLE, L., ESPOSITO, I.: Pathology of pancreatic cancer. *Translational gastroenterology and hepatology.* 4, 50, 2019. ISSN 2415-1289. DOI: 10.21037/tgh.2019.06.02.
- [12] HUANG, S., CHONG, H., SUN, X., WU, Z. et al.: The Value of 18F-FDG PET/CT in Diagnosing Pancreatic Lesions: Comparison With CA19-9, Enhanced CT or Enhanced MR. *Frontiers in medicine.* 8, 668697, 2021. ISSN 2296-858X. DOI: doi.org/10.3389/fmed.2021.668697.

- [13] CHEN, P. T., WU, T., WANG, P., CHANG, D. et al.: Pancreatic Cancer Detection on CT Scans with Deep Learning: A Nationwide Population-based Study. *Radiology*. 306(1), 172–182, 2023. ISSN 1527-1315. DOI: 10.1148/radiol.220152.
- [14] CHEN, W. H., HOROSZEWICZ, J. S., LEONG, S. S., SHIMANO, T. et al.: Human pancreatic adenocarcinoma: in vitro and in vivo morphology of a new tumor line established from ascites. *In vitro Cell. Dev. Biol. – Plant*. 18(1), 24–34, 1982. ISSN 1054-5476. DOI: 10.1007/BF02796382.
- [15] CHU, L. C., PARK, S., KAWAMOTO, S., FOULADI, D. F. et al.: Utility of CT Radiomics Features in Differentiation of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma From Normal Pancreatic Tissue. *American journal of roentgenology*. 213(2), 349–357, 2019. ISSN 1546-3141. DOI: 10.2214/AJR.18.20901.
- [16] KARAMESE, M., ATALAY, N., KUGU, S., DINC, O. et al.: FOLFIRINOX-loaded immunoliposome-like particles for localized pancreatic cancer treatment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. Volume 86, 104595, 2023. ISSN 1773-2247. DOI: 10.1016/j.jddst.2023.104595.
- [17] KAYAHARA, M., ONISHI, I., MAKITA, N., KANO, S. et al.: Pancreatic acinar cell carcinoma with extension into the main pancreatic duct: a case report. *Surgical case reports*. 7(1), 90, 2021. ISSN 2198-7793. DOI: 10.1186/s40792-021-01172-0.
- [18] KIM, H. Y., LEE, Y. J., CHANG, W., CHO, J. et al.: Tumor resectability and response on CT following neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: inter-observer agreement study. *European radiology*. 32(6), 3799–3807, 2022. ISSN 1432-1084. DOI: 10.1007/s00330-021-08494-5.
- [19] KLÖPPEL, G.: Neuroendokrine Neoplasien. *Wien klin Mag*. 23, 70–77, 2020. ISSN 1613-7817. DOI: 10.1007/s00740-019-00325-0.
- [20] KRŠKA, Z.: Onemocnění slinivky břišní. *We Make Media*, 2019, 340 stran. ISBN 978-80-87339-59-6, E-ISBN 978-80-87339-79-4.
- [21] KYRIAZIS, A. A., KYRIAZIS, A. P., STERNBERG, C. N., SLOANE, N. H., et al.: Morphological, biological, biochemical, and karyotypic characteristics of human pancreatic ductal adenocarcinoma Capan-2 in tissue culture and the nude mouse. *Cancer research*. 46(11), 5810–5815, 1986. ISSN 1538-7445.
- [22] KYRIAZIS, A. P., MCCOMBS, W. B., 3rd, SANDBERG, A. A., KYRIAZIS, A. A. et al.: Establishment and characterization of human pancreatic adenocarcinoma cell line SW-1990 in tissue culture and the nude mouse. *Cancer research*. 43(9), 4393–4401, 1983. ISSN 1538-7445.

- [23] LA ROSA, S., & BONGIOVANNI, M.: Pancreatic Solid Pseudopapillary Neoplasm: Key Pathologic and Genetic Features. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 144(7), 829–837, 2020. ISSN 1543-2165. DOI: 10.5858/arpa.2019-0473-RA.
- [24] LIU, X., REN, Y., WANG, J., YANG, X. et al.: The Clinical Diagnostic Value of F-FDG PET/CT Combined with MRI in Pancreatic Cancer. *Contrast media & molecular imaging*. 1479416, 2022. ISSN 1555-4317. DOI: 10.1155/2022/1479416.
- [25] METZGAR, R. S., GAILLARD, M. T., LEVINE, S. J., TUCK, F. L. et al.: Antigens of human pancreatic adenocarcinoma cells defined by murine monoclonal antibodies. *Cancer research*. 42(2), 601–608, 1982. ISSN 1538-7445.
- [26] MORRISSEY, G., COHEN, P., Julve, M.: Rare case of adult pancreatoblastoma. *BMJ case reports*, 13(4), e233884, 2020. ISSN 1757-790X. DOI: 10.1136/bcr-2019-233884.
- [27] NABRINSKY, E., BASTE, C. L., GONZALES, M., EDWARD, J.: Intraductal Tubulopapillary Neoplasm of the Pancreas Presenting as a Localized Pancreatic Tumor in a 52-Year-Old Woman: Focusing on a Rare Pancreatic Malignancy and Contrasting to Intrapapillary Mucinous Neoplasm. *Cureus*. 12(6), e8548, 2020. DOI: 10.7759/cureus.8548.
- [28] NAITO, Y., TSUNEKI, M., FUKUSHIMA, N., KOGA, Y. et al.: A deep learning model to detect pancreatic ductal adenocarcinoma on endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy. *Sci Rep*. 11(1), 8454, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-87748-0.
- [29] NAKAHODO, J., FUKUMURA, Y., SAITO, T. et al.: Upregulation of follistatin and low apoptotic activity in intraductal oncocytic papillary neoplasm of the pancreatobiliary system. *Sci Rep*. 10, 8179, 2020. ISSN 2045-2322. DOI: 10.1038/s41598-020-64920-6.
- [30] NAKAI, A., KAMATA, K., HYODO, T., CHIKUGO, T., et al.: Utility of contrast-enhanced harmonic EUS for diagnosis of portal vein invasion by pancreatic cancer. *Endoscopic ultrasound*. 11(5), 401–406, 2022. ISSN 2226-7190. DOI: 10.4103/EUS-D-21-00185.
- [31] PARK, J.S., LEE, J.H., SONG, T.J., LEE, J. S et al.: The impact of preoperative EUS-FNA for distal resectable pancreatic cancer: Is it really effective enough to take risks?. *Surgical endoscopy*. 36, 3192–3199, 2022. ISSN 1432-2218. DOI: 10.1007/s00464-021-08627-3.
- [32] PARK, S. Y., GAUTIER, J. F., CHON, S.: Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes & metabolism journal*. 45(5), 641–654, 2021. ISSN 2233-6087. DOI: 10.4093/dmj.2021.0220.
- [33] PUGA-TEJADA, M., DEL VALLE, R., OLEAS, R., EGAS-IZQUIERDO, M., et al.: Endoscopic ultrasound elastography for malignant pancreatic masses and associated lymph nodes: Critical

- evaluation of strain ratio cutoff value. *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 14(9), 524–535, 2022. ISSN 1948-5190. DOI: 10.4253/wjge.v14.i9.524.
- [34] RUSTGI, S. D., ZYLBERBERG, H. M., AMIN, S., ARONSON, A. et al.: Use of endoscopic ultrasound for pancreatic cancer from 2000 to 2016. *Endoscopy international open*. 10(1), E19–E29, 2022. DOI: 10.1055/a-1608-0856.
- [35] SAGAMI, R., YAMAO, K., NAKAHODO, J., MINAMI, R. et al.: Pre-Operative Imaging and Pathological Diagnosis of Localized High-Grade Pancreatic Intra-Epithelial Neoplasia without Invasive Carcinoma. *Cancers*. 13(5), 945, 2021. ISSN 2072-6694. DOI: 10.3390/cancers13050945.
- [36] SAISHO, Y., BUTLER, A.E., MEIER, J.J., MONCHAMP, T. et al.: Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clinical Anatomy*., 20: 933-942, 2007. ISSN 1098-2353. DOI: 10.1002/ca.20543.
- [37] SAKARIN, S., MEESIRIPAN, N., SANGRAJRANG, S., SUWANPIDOKKUL, N., et al.: Antitumor Effects of Cannabinoids in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cell Line (Capan-2)-Derived Xenograft Mouse Model. *Frontiers in veterinary science*, 9, 867575, 2022. ISSN 2297-1769. DOI: 10.3389/fvets.2022.867575.
- [38] SAKIHAMA, K., KOGA, Y., YAMAMOTO, T. et al.: RNF43 as a predictor of malignant transformation of pancreatic mucinous cystic neoplasm. *Virchows Arch*. 480, 1189–1199, 2022. ISSN 1432-2307. DOI: 10.1007/s00428-022-03277-9.
- [39] SANAEI, M., KAVOOSI, F., & POURSADGH SOUFIANI, I.: Effect of Sodium Butyrate and Epigallocatechin-3-Gallate on the Genes Expression of Intrinsic Apoptotic Pathway on PA-TU-8902, CFPAC-1, and CAPAN-1 Human Pancreatic Cancer Cell Lines: Epi-drugs and Intrinsic Apoptotic Pathway in Pancreatic Cancer. *Galen medical journal*. 11, e2248. 2022. ISSN 2322-2379. DOI: 10.31661/gmj.v11i.2248.
- [40] SHIN, N., KANG, T. W., MIN, J. H., HWANG, J. A. et al.: Utility of Diffusion-Weighted MRI for Detection of Locally Recurrent Pancreatic Cancer After Surgical Resection. *AJR. American journal of roentgenology*. 219(5), 762–773, 2022. ISSN 0361-803X. DOI: 10.2214/AJR.22.27739.
- [41] SCHOUMACHER, R. A., RAM, J., IANNUZZI, M. C., BRADBURY, N. A. et al.: A cystic fibrosis pancreatic adenocarcinoma cell line. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(10), 4012–4016, 1990. ISSN 1091-6490. DOI: 10.1073/pnas.87.10.4012.
- [42] SINGHI, A. D., WOOD, L. D., PARKS, E., TORBENSON, M. S. et al.: Recurrent Rearrangements in PRKACA and PRKACB in Intraductal Oncocytic Papillary Neoplasms of the Pancreas and Bile Duct. *Gastroenterology*. 158(3), 573–582.e2, 2019. ISSN 1528-0012. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.028.

- [43] SUN, L., SHANG, H., WU, Y., XIN, X.: Hypericin-mediated photodynamic therapy enhances gemcitabine induced Capan-2 cell apoptosis via inhibiting NADPH level. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 74(4), 596–604, 2022. ISSN 2042-7158. DOI: 10.1093/jpp/rgab073.
- [44] TAN, M. H., NOWAK, N. J., LOOR, R., OCHI, H. et al.: Characterization of a new primary human pancreatic tumor line. *Cancer investigation*. 4(1), 15–23, 1986. ISSN 1532-4192. DOI: 10.3109/07357908609039823.
- [45] TANG L. H.: Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Landscape and Horizon. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 144(7), 816–828, 2020. ISSN 1543-2165. DOI: 10.5858/arpa.2019-0654-RA.
- [46] TARRIS, G., ROULAND, A., GUILLEN, K., LOFFROY, R., et al.: Case Report: Giant insulinoma, a very rare tumor causing hypoglycemia. *Frontiers in endocrinology*. 14, 1125772, 2023. ISSN 1664-2392. DOI: 10.3389/fendo.2023.1125772.
- [47] THOMPSON, E. D., WOOD, L. D.: Pancreatic Neoplasms With Acinar Differentiation: A Review of Pathologic and Molecular Features. *Arch Pathol Lab Med*. 144(7), 808–815, 2020. ISSN 0003-9985. DOI: 10.5858/arpa.2019-0472-RA.
- [48] TRNA, J., KALA Z. a KUNOVSKÝ L.: Klinická pankreatologie. 2., přepracované a doplněné vydání. *Maxdorf*, 2021, 432 stran. ISBN 978-80-7345-697-9.
- [49] TUMMALA, T., SEVILLA URUCHURTU, A. S., CRUZ, A., HUNTINGTON, K. E. et al.: Preclinical Synergistic Combination Therapy of Lurbinectedin with Irinotecan and 5-Fluorouracil in Pancreatic Cancer. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 30(11), 9611–9626, 2023. ISSN 1718-7729. DOI: 10.3390/curroncol30110696.
- [50] WALKER, J. T., SAUNDERS, D. C., BRISSOVA, M., POWERS, A. C.: The Human Islet: Mini-Organ With Mega-Impact. *Endocrine Reviews*. 42(5), 605–657, 2021. DOI: 10.1210/endrev/bnab010.
- [51] WANG, F., LOU, X., QIN, Y., XU, X., et al.: Mixed neuroendocrine nonneuroendocrine neoplasms of the pancreas: a case report and literature review of pancreatic mixed neuroendocrine nonneuroendocrine neoplasm. *Gland surgery*. 10(12), 3443–3452, 2021. ISSN 2227-8575. DOI: 10.21037/gs-21-564.
- [52] WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS EDITORIAL BOARD: Digestive System Tumours: Who Classification of Tumours, 5. edice. *World Health Organization*, 2019, 635 stran. ISBN 978-92-832-4499-8.
- [53] WOLRAB, D., JIRÁSKO, R., CÍFKOVÁ, E., HÖRING, M. et al.: Lipidomic profiling of human serum enables detection of pancreatic cancer. *Nature communications*. 13(1), 124, 2022. ISSN 2041-1723. DOI: 10.1038/s41467-021-27765-9.

- [54] XUE, N., DU, T., LAI, F., JIN, J. et al.: Secreted HSP90 $\alpha$ -LRP1 Signaling Promotes Tumor Metastasis and Chemoresistance in Pancreatic Cancer. *International journal of molecular sciences*. 23(10), 5532, 2022. ISSN 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms23105532.
- [55] YANG, J., XU, R., WANG, C., QIU, J. et al.: Early screening and diagnosis strategies of pancreatic cancer: a comprehensive review. *Cancer communications (London, England)*, 41(12), 1257–1274, 2021. ISSN 2523-3548. DOI: 10.1002/cac2.12204.
- [56] YU, Y., DING, F., GAO, M., JIA, Y. F. et al.: Establishment and characterization of the gemcitabine-resistant human pancreatic cancer cell line SW1990/gemcitabine. *Oncology letters*, 18(3), 3065–3071, 2019. ISSN 1792-1082. DOI: 10.3892/ol.2019.10627
- [57] YUAN, C., KIM, J., WANG, Q. L., LEE, A. A. et al.: The age-dependent association of risk factors with pancreatic cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 33(7), 693–701, 2022. ISSN 0923-7534. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.03.276.
- [58] ZHAO, Z., LIU, W.: Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technology in cancer research & treatment*. 19, 1533033820962117, 2020. ISSN 1533-0338. DOI: 10.1177/1533033820962117.