

# DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

---

## ELMÉLETI ÉS GYAKORLATI INNOVÁCIÓK A HASNYÁLMIRIGY BETEGSÉGEK KEZELÉSÉBEN: PACAP ÉS PAC1 RECEPTOR EXPRESSZIÓ VIZSGÁLATA, POSZTOPERATÍV SZÖVŐDMÉNYEK ALAKULÁSA.

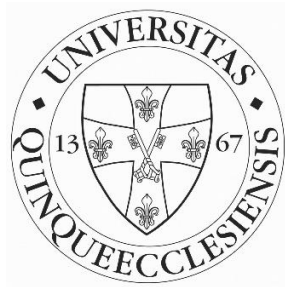
**Dr. Ferencz Sándor**

**TÉMAVEZETŐ:**

**PROF. DR. Kelemen Dezső** egyetemi tanár

**DOKTORI ISKOLAVEZETŐ** (Elméleti Orvostudományok): Prof. Dr. Reglódi Dóra

**PROGRAMVEZETŐ** (Neuroendokrinológia és neurohisztológia): Prof. Dr. Reglódi Dóra



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM OGYDHT  
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR ANATÓMIAI INTÉZET  
KLINIKAI KÖZPONT SEBÉSZETI KLINIKA

PÉCS

2022

# Tartalomjegyzék

1. Bevezetés .....	6.
1.1. A hasnyálmirigy sebészi anatómiája .....	8.
1.2. A hasnyálmirigy élettana, kórélettana, a hasnyálmirigy betegségek patológiája és epidemiológiája, diagnosztika, tünettan.....	13.
1.3. Az exokrin hasnyálmirigy daganata .....	17.
1.4. Az endokrin hasnyálmirigy daganata .....	20.
1.5. A hasnyálmirigy műtéteiről általában .....	24.
1.6. A PACAP .....	35.
2. Célkitűzések .....	39.
3. A PACAP és PAC1 receptor expressziójának vizsgálata pancreas ductalis adenocarcinoma, insulinoma, illetve chronicus pancreatitis miatt operált betegek szövettani mintáiban .....	40.
3.1. Anyag és módszer .....	40.
3.1.1. A betegek kiválasztása, adatgyűjtés .....	40.
3.1.2. Szövettani minták .....	41.
3.1.3. Immunhisztokémia .....	41.
3.2. Eredmények .....	41.
3.3. Megbeszélés .....	52.
4. A pancreas resectiók szövődményeinek alakulása a posztoperatív nyomonkövetés tükrében .....	54.
4.1. Anyag és módszer .....	54.
4.1.1. A betegek kiválasztása, adatgyűjtés .....	54.

4.1.2. Műtét, laboratóriumi vizsgálat .....	56.
4.1.3. Adatelemzés .....	57.
4.2. Eredmények .....	58.
4.3. Megbeszélés .....	60.
5. Új eredmények ismertetése .....	63.
6. Irodalomjegyzék .....	66.
7. Saját közlemények .....	92.
7.1. A dolgozat aljául szolgáló közlemények .....	92.
7.2. Egyéb közlemények .....	93.
Köszönetnyilvánítás .....	95.

## A fontosabb rövidítések jegyzéke

AC	adenilát cikláz
AP	acut pancreatitis
ACTH	adrenokortikotrop hormon
BRCA	breast cancer antigene
cAMP	ciklikus adenzin monofoszfát
CFTR	cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor
cGMP	ciklikus guanozin monofoszfát
CP	chronicus pancreatitis
CR-POPF	klínikailag releváns, beavatkozást igénylő hasnyálmirigy sipoly (clinically relevant postoperative pancreatic fistula)
CT	Computer Tomographia
DFA	drain fluid amylase
DGE	elhúzódó gyomorürülés (delayed gastric emptying)
DM	diabetes mellitus
EGF	Epidermal Growth Factor
ERCP	endoscopos retrograd choledochopancreaticographia
EUH	endoscopos ultrahang
FGF	Fibroblast Growth Factor
FTAB	finomtű aspirációs biopszia
GEA	gastroenteroanastomosis
GRF	Growth-hormone Releasing Factor
IGF	Insulin-like Growth Factor
IHC	immunhisztokémia
IPMN	Intraductal Papillary Mucinosus Neoplasm
ISGPF	International Study Group for Pancreatic Fistula
ISGPS	International Study Group of Pancreatic Surgery
MEN-1	Multiple Endocrine Neoplasia syndroma
MRCP	mágneses rezonancia cholangiopancreaticographia
MRI	mágneses rezonancia vizsgálat
mRNS	messenger RNS

mTOR	mammalian Target of Rapamycin
NET	neuroendokrin tumor
NGF	Nerve Growth Factor
NG	nasogastricus (szonda)
OS	beteg teljes túlélése
PACAP	Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptid
PAC1	PACAP 1-es típusú receptora
PARP	Poly-ADP Ribulose Polymerase
PC	hasnyálmirigy daganat
PDAC	pancreas ductalis adenocarcinoma
PD-1/PDL-1	programozott sejthalál gén-1/programozott sejthalál gén ligand
PFS	progressziómentes túlélés
PKC	protein kináz C
PLC	foszfolipáz C
PNET	pancreas neuroendokrin tumor
POPF	posztoperatív hasnyálmirigy sipoly (postoperative pancreatic fistula)
PP	pancreas polypeptid
PPPD	pylorus megtartásos pancreatoduodenectomia
PTH-rP	Parathormon-releasing Protein
RR	válasz ráta (response rate)
SIRS	szisztémás gyulladási válaszreakció (Systemic Inflammatory Response Syndrome)
SPINK1	Serine Protease Inhibitor Kazal type 1
SPT	Solid Pseudopapillary Tumor
SS	szomatosztatin
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor beta
UH	ultrahang
VIP	Vasoactive Intestinal Peptide
VPAC	Vasoactive Intestinal Peptide receptor

## 1. Bevezetés

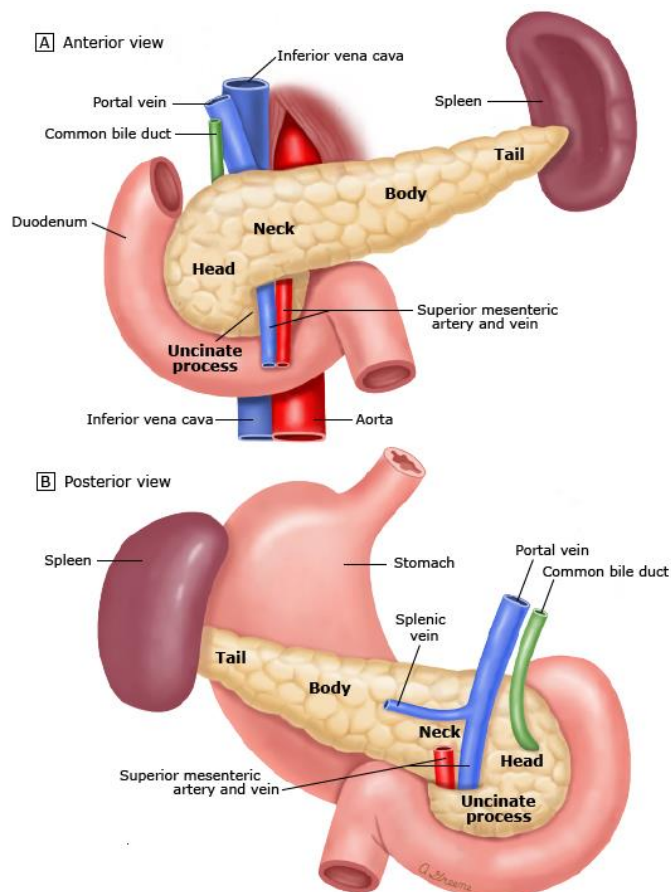
A hasnyálmirigy az emberi szervezet egyik talán legösszetettebb szerve. Egyaránt rendelkezik endokrin és exokrin funkciókkal, melyek az emésztési folyamatokban és a szervezet hormonális működésében sok ponton részt vesznek, szabályoznak. Az exokrin pancreas a számos általa termelt enzim révén a szervezet megfelelően működő anyagcseréje szempontjából szinte létfontosságú, az endokrin hasnyálmirigy többféle termelt hormonja révén mind önmagára visszaható, mind a szervezet több más szervét is szabályozó működéssel bír. Ennek a sérülékeny és finom egyensúlynak a megbomlása igen komoly következményeket vonhat maga után. Amennyiben a szerv heveny gyulladása lép fel, a beteg igen erős fájdalom mellett a funkció kiesés okoz komoly problémákat. A heveny gyulladás súlyos esetben akár életet veszélyeztető kórképhez is vezethet. Az idült hasnyálmirigy gyulladás a világ minden részén a populáció egyre nagyobb részét érinti, bizonyítottan működés csökkenéshez, vagy működés kieséshez vezet. Ez nem csak emésztési zavarok és malabsorptio képében jelenhet meg, hanem gyakran a sokféle szövödményeket is okozó cukorbetegség kiindulási pontja is lehet. Ismert továbbá, hogy a chronicus hasnyálmirigy gyulladás rizikófokozó szerepű a pancreas daganatos megbetegedéseinek kialakulásában. A hasnyálmirigy rák a világon igen gyakran előforduló (12. leggyakoribb daganatos betegség a világon), jelenleg a 4. leggyakoribb halálok, de előreláthatólag 2030-ra a 2. leggyakoribb halálokot fogja képviselni. Felfedezésekor már igen gyakran előrehaladott stádiumú daganat, mely a kezelési lehetőségeket súlyosan rontja. A hasnyálmirigy anatómiai elhelyezkedése miatti gyakori környezeti infiltráció, az ebben a betegségben szenvedő betegek már kezdettől fogva gyengébb fizikai állapota, és a késői felfedezésnek is köszönhetően a pancreas tumoros betegek öt éves túlélési esélye igen csekély (5% körüli). A diagnosztikát nehezíti, hogy hasnyálmirigy gyulladásban és rákban szenvedő betegek tünettana igen hasonló, és a mai napig nem áll rendelkezésre kellően specifikus és szenzitív tumor marker, mely az esetek szűrésére alkalmas lenne. A PACAP (Pituitary Adenilate-Cyclase Activating Polypeptid) és receptorainak tumorigenezisben játszott serkentő, vagy éppen gátló szerepe igen sok szerv esetében már leírásra került. Az endokrin és exokrin hasnyálmirigy daganatok esetében ez még nem tisztázott. A dolgozatom egyik részében ennek vizsgálatát tűztem ki célul.

A hasnyálmirigy műtétei a beteg számára igen megterhelő, az operatőr számára gyakran nagy szakmai kihívást jelentő beavatkozások. A műtétek utáni szövődmények kialakulása, és a kialakulást befolyásoló tényezők (hasnyálmirigy szöveti minősége, a hasnyálmirigy anasztomózis típusának megválasztása, hasi drain használata) még részben tisztázottak csak, a dolgozat másik részében ezeknek a tényezőknek a vizsgálatát tűztem ki célul.

## 1.1. A hasnyálmirigy sebészi anatómája

### *Anatómia*

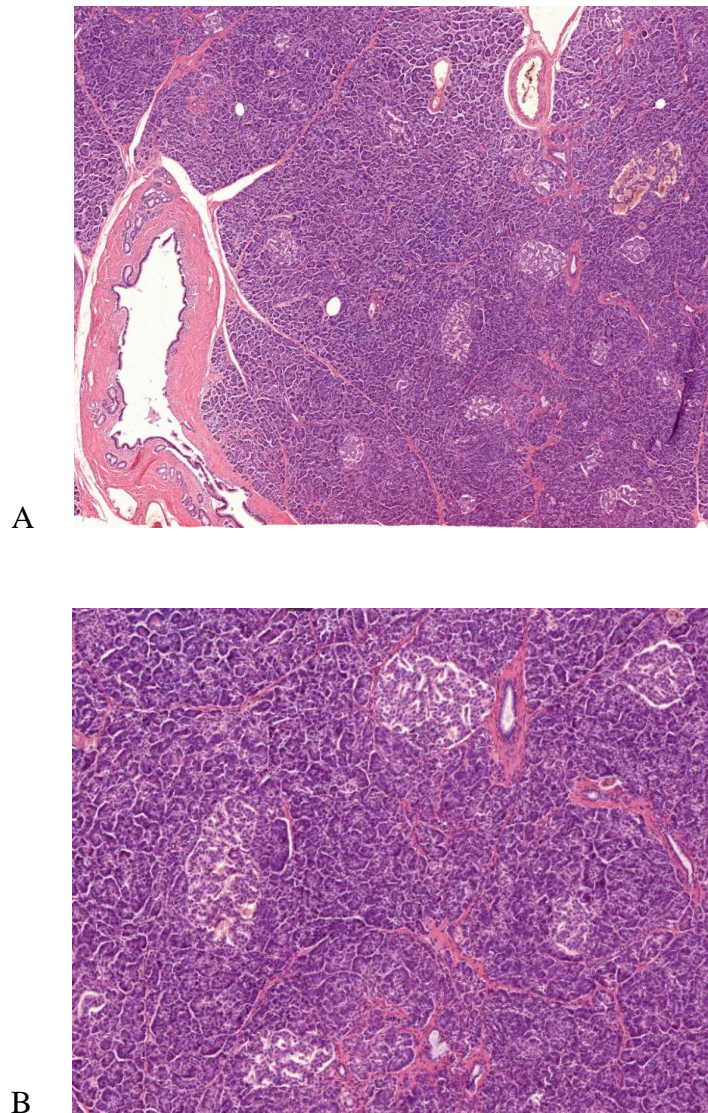
A pancreas keskeny, kutyanyelv alakú, 12-14 cm. hosszúságú, a lumbalis I-II. csigolyák magasságában, harántul elhelyezkedő szerv. Közvetlen környezetében igen sok létfontosságú szerv, ér-, és egyéb nemes képlet található. Ezek mind a hasnyálmirigy kóros elváltozásai, mind a hasnyálmirigy műtétei esetében gyakran bonyolult kérdések elé állíthatják a beteget ellátó, vagy operáló orvost. A hasnyálmirigy négy főbb részre különítható el: fej, nyak, test és fark, emellett a fej balra a duodenum felé visszakanyarodva a processus uncinatus-t alkotja (1. ábra).



**1. ábra:** A pancreas sebészi anatómiájának sémája  
(Hruban et al. 2007)



Szövettanilag kettő részre osztható: az exokrin részre és endokrin részre. Az exokrin pancreas szövettani szerkezete alapján tipikus serosus nyálmirigy, kivezetőcsövekből és tubuloalveolaris végkamrákból épül fel. Ezen belül szigetszerű területekként jelennek meg az endokrin részek (Langerhans szigetek) (Szentágothai és Réthelyi 1996). A pancreas szövettani szerkezetét a 2. ábra demonstrálja.



**2. ábra:** A normál hasnyálmirigy szövettani szerkezete.

(A) Az emberi hasnyálmirigy átnézeti képe,

(B) pancreas insula és ductus

(a Pécsi Tudományegyetem Anatómiai Intézet anyagából)

## *Sebészi tájanatómia*

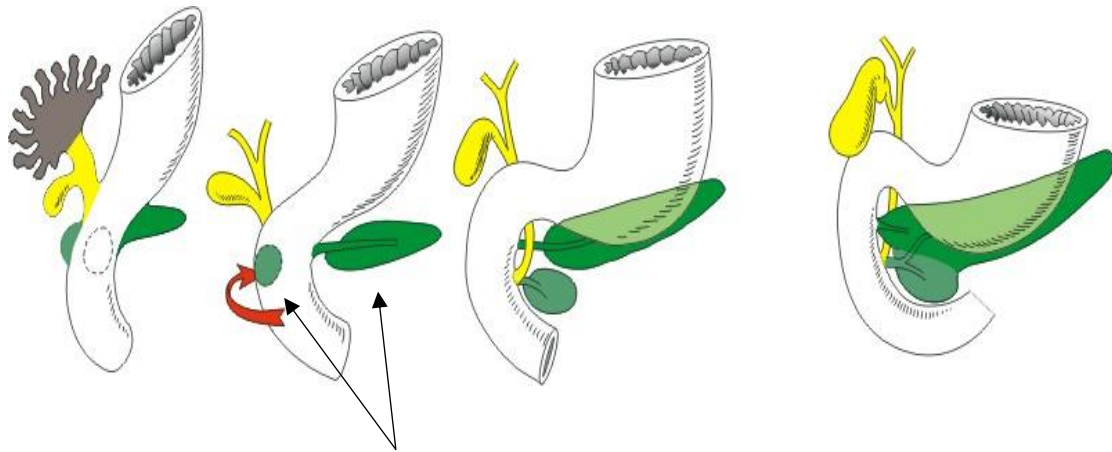
A hasnyálmirigy feje (*caput pancreatis*) duodenum homorulatát kitölti, azzal kötőszövetesen összenőtt, az a duodenum alsó szélé mentén horog alakban bal felé visszakanyarodik (*processus uncinatus*). A pancreas fej területén nyílik a duodenumba a fő hasnyálmirigy vezeték (*Wirsung vezeték*), együtt a fej hátsó, duodenum felőli oldalán bemélyedést képző közös epevezetékkel (*ductus choledochus*). A közös epevezeték az esetek nagyobbik részében a pancreas állományán belül fut, azonban futhat teljesen szabadon is a hasnyálmirigy hátsó felszínéhez hozzáfekve. A *processus uncinatus* a hasnyálmirigy sebészetben kritikus szereppel bírhat, mivel mélyen beterjedhet a vena (extrém esetben az *arteria*) *mesenterica superior* mögé, és az itt elhelyezkedő malignus folyamatok az értörzs érintettsége miatt gyakran inoperabilisnak bizonyulnak. A fej a gyomor *pylorusa* mögött nyakszerű ferde résszel megy át a pancreas testébe (*corpus pancreatis*). Sebészi szempontból a nyak igen kitüntetett szerepű, mivel ez az ún. vénás *junctio* felett fekszik (*vena mesenterica superior*, *vena lienalis*, *vena portae hepatis*), itt a leggyéresebb a vérellátás, a pancreas mirigy állományának leválasztása itt jár a legkevésbé jelentős vérzésveszéllyel. A hasnyálmirigy teste bal felé haladva fokozatosan elkeskenyedik, és átmegy a hasnyálmirigy farki részébe (*cauda pancreatis*). Ez már a bal *hypochondrium*ban helyezkedik el, gyakran eléri a lép hilusát is (Szentágothai és Réthelyi 1996).

Több más szervvel érintkezik (feje hátulról a jobb rekesz szárral és előlről a gyomor hátsó felszínével, teste a *vena cava inferior*ral és az aortával, a fark a bal vese elülső felszíne előtt fut, gyakran terjed a lép hilusig). A környező szervekre a propagáló hasnyálmirigy tumor könnyen ráterjedhet, inoperabilissá téve az elváltozást. Tájanatómiája miatt (csak elülső felszíne hashártya borított) a hasnyálmirigy műtétek exploratív szakaszában a pancreas megközelíthető a kiscseplesz *ligamentum hepatogastricum*ának átvágása után, vagy a gyomor és a haránt vastagbél között eljutva a nagy-cseplesz gyomor nagy görbületéről való leválasztása után. A pancreas rendkívül jó vérellátású szerv, igen sérülékeny, emiatt bármilyen sérülés vagy műtéti manipuláció nagy vérzésveszéllyel, vérveszteséggel járhat. Az itt futó erek (*vena portae*, *arteria* és *vena mesenterica superior*, *arteria hepatica communis* és *propria*) létfontosságúak, ezek restructioja szükséges sérülésük esetén, mely a sebész számára jelentős kihívást jelenthet.

A hasnyálmirigy vérellátása kettő főbb irányból történik. Általánosságban a proximalis pancreas részt a truncus celiacus és az arteria mesenterica superior felől jövő erek látják el. A patkóbéllel közös árkárendszer magyarázza a kötőszövetes széles kitapadás mellett a pancreas fej teljes eltávolításakor a duodenum resectio - pancreatoduodenectomia - szükségességét is. A distalis területet a pancreas felső széle mentén futó arteria lienalis látja el (mely szintén truncus celiacus ág).

A pancreas nyirokelvezetése szinte minden irányban terjed, az ún. elsődleges nyirokcsomók a hasnyálmirigy széle mentén találhatóak, a másodlagos nyirokcsomók a vena portae, a truncus celiacus, az arteria mesenterica superior, és az aorta mentén helyezkednek el. A nyirokcsomók mind az esetleges rosszindulatú megbetegedés súlyosságának megítélésben, mind az ún. intraoperatív (fagyasztásos) szövettani vizsgálat során fontosak. Kitüntetett szerepű a paraaorticus lokalizációjú nyirokcsomók metastaticus érintettsége, melyek inoperabilitási kritériumot jelentenek.

A hasnyálmirigy sebészi anatómiája speciális, ennek egyik oka fejlődéstani: a pancreas két embryonalis kezdeményből alakul ki, a ventralis és a dorsalis helyzetű pancreastelep a bélcső forgása során összefekszik, fúzionál, így alakul ki a processus uncinatus és a pancreas fej alsó része, a dorsalis telep pedig kialakítja a többi részt. Mindkét pancreastelepnak saját kivezetőcsöve alakul ki. A fő hasnyálmirigy vezeték (ductus Wirsungianus) a ventralis telepből és a dorsalis telep distalis részéből, a járulékos vezeték (ductus Santorini) a dorsalis telep proximalis részéből alakul ki (Sandler 2018). A pancreastelepek fejlődését a 3. ábra mutatja.



Ventralis és dorsalis pancreastelep

**3. ábra:** A pancreastelepek embrionális fejlődésének sémája

(Sadler 2018)

A két vezeték az esetek 60%-ában szabadon szájazik a patkóbélbe, mintegy 30%-ban a Santorini vezeték vakon végződik, és nagyjából az esetek 10%-ában ún. pancreas divisum áll fenn, mely során a Wirsung vezeték rövid lefutású, csak a pancreas fej egy részéből vezeti el a pancreas nedvet, a Santorini vezeték felelős ekkor a hasnyálmirigy nedv elvezetés nagy részéért (Oláh 2014).

## **1.2. A hasnyálmirigy élettana, kórélettana, a hasnyálmirigy betegségek patológiája és epidemiológiája, diagnosztika, tünettan**

### *Élettan*

A hasnyálmirigynek annak funkciója alapján két részre oszthatjuk: az emésztés folyamatában részt vevő enzimeket termelő ún. exokrin hasnyálmirigyre (mirigyvégkamrák és kivezetőcső rendszer) és többféle hormon termeléséért felelős endokrin pancreasra (Langerhans szigetek). Az exokrin pancreasnak kettő fontosabb feladata van: a gyomorból a patkóbélbe áramló gyomortartalom pufferelése és emésztőenzimek termelése. Több más enzim termelése mellett a termelt bikarbonát-, és kloridionok révén a patkóbélbe kerülő, gyomorsavtól erősen savas kémhatású béltartalom pufferelődik, ezáltal a hasnyálmirigyben és a vékonybélben termelődő emésztő enzimek működéséhez optimális pH alakul ki. A termelődő enzimek a vékonybélben zajló emésztési folyamat fontos pontját képviselik. Ezek a proteolízisben részt vevő tripszin, kimotripszin, elasztáz, és karboxipeptidáz, az ezeket semlegesítő proteáz inhibitor, a poliszacharidok bontásában részt vevő amiláz, a lipid anyagcserében elengedhetetlen lipáz, illetve nukleázok. Elégtelen puffer-kapacitás, vagy bármely enzim elégtelen termelése és/vagy működése súlyos emésztési zavarok, végső soron malabsorptio kialakulásához vezet (Herold 2000, Flautner 2002).

Az endokrin pancreas (Langerhans szigetek) sejtjei számos hormont termelnek. A vércukor egyensúly kialakításában egymással ellentétes hatással bíró inzulin és glukagon hormonokat a béta, illetve alfa-sejtek termelik. Ezek termelését gátolja a szomatosztatin (SS; delta-sejtek képzik). A hasnyálmirigy szekretoros működését szabályozó pancreas polypeptid (PP; PP-sejtek termelik), a gyomor ürülését lassító és posztprandiális vércukor emelkedést akadályozó amilin (szintén a béta-sejtek terméke), valamint a simaizom lazító és gyomorsav szekréciót gátló hatású VIP (vasoactive intestinal peptide, argyrophil sejtek képzik) még a különösen fontos hormonok. Az egyensúly felbomlása a vércukor háztartás felborulásától, a hasmenésig és az emésztési zavarokig igen sokféle elváltozást okozhat.

A hasnyálmirigy a külső hatásokra igen érzékeny szerv, nagyon gyakran gyulladással válaszol bármilyen kis noxára. A heveny gyulladás (acut pancreatitis, AP) súlyos működés kieséssel járhat, kedvez a tályogok képződésének, és az ún. acut nekrotizáló pancreatitis a mai napig rettegett kórkép a leghatékonyabb intenzív terápiás kezelési módok mellett is. Az igen gyorsan fellépő és rapidan progrediáló (sokszor a kezelés gyors megkezdése ellenére is romló) gyulladás végső esetben generalizálódhat, életveszélyes szisztémás gyulladással válaszreakciót (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) idézve elő. Ezzel szemben a klinikai tapasztalatok a gyors kialakulás utáni gyakran hosszadalmas gyógyulást, regenerációt mutatnak, sokszor szövődeményekkel (tályog, passage zavar, malabsorptio). A gyulladás többszöri fellángolása szervi működésromlást idézhet elő a hasnyálmirigyben (chronicus pancreatitis, CP). Mind az exokrin, mind az endokrin pancreas számos daganatos és nem daganatos betegség érintheti, emellett maga a hasnyálmirigy is malignus elfajulás kiinduló pontja lehet. A visszatérő gyulladással járó epizódok a hasnyálmirigy endokrin és exokrin funkciójának fokozatos leépüléséhez vezetnek, a funkció kiesés számos szövődeményével fenyegetve a beteget. A rekuráló gyulladás végső soron sok esetben a malignus transzformáció kiinduló pontja lesz, a visszatérő gyulladással járó epizódok a malignus átalakulás rizikóját 15-25-szörösére emelik (Ling et al. 2014, Talamini et al. 1999). Egy 2016-ban megjelent metaanalízis eredményei szerint az AP a leggyakoribb hasnyálmirigy megbetegedés, azonban valamennyi pancreas megbetegedés közül a hasnyálmirigy rák (PC) a vezető halálok: a populációban éves szinten a 100 000 főre vetített előfordulási arány 8,14 beteg, a mortalitási arány évente 6,92/100 000 fő (Xiao et al. 2016). A metaanalízis adatai szerint a CP előfordulása kissé alacsonyabb (6,92/100 000 fő/év), alacsonyabb mortalitási mutatóval. A külső hatásokon kívül génmutációk hatását is vizsgálták PC előfordulásakor. Egy metaanalízis a leggyakoribb pancreatitis asszociált génmutációkat vizsgálta, mely szerint a CFTR (cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor) gén mutációja fokozza a PC rizikóját, ezzel szemben az SPINK1 (Serine Protease Inhibitor Kazal type 1) esetében ez nem mutat összefüggést (Cazacu et al. 2018).

Mindamellet, hogy a gyulladással járó és rákos hasnyálmirigy megbetegedések előfordulása egyre gyakoribb (Rahib et al. 2014), nem elhanyagolható a CP társult társbetegségek és szövődemények, mint a cukorbetegség (DM), emésztőrendszeri zavarok és a

malabsorptio előfordulása sem. Ezek a kórképek igen magas társadalmi-gazdasági terhet jelentenek még a gazdaságilag fejlett országokban is (Hall et al. 2014). Ismert tény továbbá, hogy CP felfedezésekor a hasnyálmirigy parenchyma 90%-a már irreverzibilisen károsodott (Whitcomb 2016). A visszatérő acut pancreatitis esepizódok a korai idült hasnyálmirigy gyulladáshoz hasonló morfológiai elváltozásokat mutat egér modellen, mely igazolni látszik a visszatérő gyulladások korábban már tárgyalt hatását is (Hegyi et al. 2021). Az átlagos kor és nem szerinti populációhoz képest a hasnyálmirigy rák kialakulásának veszélye jelentősen magasabb CP esetében (Malka et al. 2002), a CP ismert rizikófaktor a PC kialakulásában (Ling et al. 2014, Talamini et al. 1999).

### *Diagnosztika*

A hasnyálmirigy daganatos, cisztózus, és idült gyulladással megbetegedéseinek diagnosztikájában többféle (radiológiai, endoszkopos, laboratóriumi) vizsgálati módszer használatos. Nagy fontosságú lenne a korai diagnózis igénye, illetve a malignus és daganatra gyanús esetek standardizált szűrése (Zhang et al. 2018). A széles körben elérhető és olcsó hasi áttekintő, illetve célzott epeúti ultrahang (UH) vizsgálat (mely ezek alapján alkalmas lehetne szűrésre és utánkövetésre) nem eléggé szenzitív. Tovább bonyolítja a képet, nehezíti a diagnózist az érintett betegpopuláció rossz compliance-e is. A hasi Computer Tomographia (CT) alkalmasabbnak mutatkozna felbontóképessége alapján, azonban ez a vizsgálati módszer röntgensugár terhelést jelent, és nehezebben is hozzáférhető vizsgálati eljárás (Frampas et al. 2016, Klaiber et al. 2018, Ling et al. 2014). A multi-detektoros Computer Tomographia (MDCT) a legszélesebb körben és legjobban validált eljárás, viszont a mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) a hasnyálmirigy szövet morfológiai változásainak követésére és vizsgálatára jóval alkalmasabb módszer. Utóbbi nehezebben hozzáférhető és metaanalízisek kimutatták, hogy a diagnózis és staging szempontjából a szenzitivitás és a specificitás között nincs különbség a CT-hez képest (Zhang et al. 2018). Az újabb radiológiai módszerek (dual-energy CT, hibrid PET/MRI) még nehezebben hozzáférhetők a betegek széles körének, de megfelelő szenzitivitás/specificitás esetén ezen eljárások elterjedése remélhető (Lee és Lee 2014), ezek vizsgálata még zajlik. Az MRCP (mágneses rezonancia cholangiopancreatographia) a pontos pancreas vezeték anatómia és azok kóros

elváltozásainak (vezeték szűkület, tágulat, telődési hiány) feltérképezésére, elkülönítésére jól használható módszer. Az MRE (mágneses rezonancia elasztographia) a májfibrózis diagnosztikájában már bizonyított hatásosságú, a hasnyálmirigy fibrotikus elváltozásaiban a használhatósága még vizsgálat alatt áll, de a hasnyálmirigy műtét utáni pancreas sipolyok (postoperative pancreatic fistula, POPF) és a lágy hasnyálmirigy szövet közti összefüggés alapján prediktív szerep itt is gyanítható (Harrington et al. 2021).

A nem radiológiai vizsgálati módszerek közül az endoscopia, az endoscopos UH (EUH), valamint az endoscopia során történő kefecytologia, illetve a finomtű aspirációs biopszia (FTAB) használatosak legtöbbször. Az EUH, az endoscopos retrograd choledochopancreaticographia (ERCP), és az endoscopos stent behelyezés mind a diagnosztika, mind a staging, mind a kezelési oldalon egyre jelentősebb szereppel bír (Wangermez 2016, Yousaf et al. 2020).

A CP és PC differenciálását a tünettan erős hasonlósága még inkább megnehezíti: a tompa epigastriális, hátba sugárzó fájdalom, a fogyás, és a fájdalomtalanul kialakuló icterus mindkét kórkép vezető tünete lehet. Szűrésre alkalmas tumor markert még nem írtak le, holott a fentiek alapján nagy szükség lenne szenzitív és specifikus biomarkerre (Le et al. 2016, Loosen et al. 2017, Yamaoka et al. 2017). A CA19-9 szénhidrát antigén az egyetlen világviszonylatban jóváhagyott tumor marker (Sven et al. 2017), de ennek a tetraszacharid antigénnek is alacsony a specificitása, magas érték mérhető cholangitis, máj cirrhosis, AP, obstructios icterus esetén is (Satake et al. 1985). A hasnyálmirigy neuroendokrin tumorainak diagnosztikájában a fenti radiológiai módszerek mellett a szomatosztatin (SS) receptor scintigraphia (Octreotide Scan, 3D SPECT) a legjobban elérhető és legjobban használható vizsgálati módálítás (Dromain et al. 2016, Kartalis et al. 2015).



### 1.3. Az exokrin hasnyálmirigy daganata

A hasnyálmirigy rák (PC) a 12. leggyakoribb daganatos megbetegedés a világon. Szövettanilag a PC az esetek nagyjából 90%-át kitevő exokrin tumorokra és a körülbelül 10%-ben fellépő endokrin tumorokra osztható fel. Az exokrin tumorok döntő többsége (90%) ductalis adenocarcinoma (PDAC), kisebb arányban fordul elő cystosus daganat is: IPMN (Intraductal Papillary Mucinosus Neoplasm), SPT (Solid Pseudopapillary Tumor), serosus cystadenoma (benignus elváltozás), és mucinosus cysticus neoplasia (malignizálódásra hajlamos elváltozás). (4. ábra).



**4. ábra:** Specimen fénykép egy eltávolított exokrin hasnyálmirigy rákról  
(Science Photo Library)

PC esetében a várható öt éves túlélés 5% alatti (Frampas et al. 2016). Előfordulása jelentős geográfiai eltérést mutat: ritkább kórképként jelenik meg a Közép-afrikai és Közép-ázsiai régiókban (1/100 000), ellenben Észak-Amerikában és Nyugat-Európában magas előfordulás tapasztalható (kb. 7,4/100 000) (Carriaga et al. 1995, Rawla et al. 2019). Magyarországon a PC morbiditása és mortalitása is az európai statisztikák élén áll, világviszonylatban férfiaknál a negyedik, nőknél a harmadik helyen áll a daganat

előfordulása szempontjából Magyarország (Ferlay et al. 2019, World Cancer Research Fund 2018). A PC előfordulása férfiaknál a világ minden részén magasabb: nők esetében 4/100 000 fő, férfiaknál 5,5/100 000 körüli az incidencia (Bray et al. 2018). A GLOBOCAN 2020 adatai szerint a PC előfordulása és halálózása is stabil, kissé emelkedő tendenciájú, 2025-re várhatóan ez a rák típus lesz a harmadik leggyakoribb halálok a világon (Sung et al. 2021), 2030-ra ez a második helyre léphet előre. A betegek több mint 80%-ánál a diagnóziskor már regionalis nyirokcsomó érintettség, vagy távoli metastasis észlelhető (Cubilla et al. 1978).

A PC kialakulásában számtalan tényező játszik szerepet: a legfőbb rizikófaktor a dohányzás (Bosetti et al. 2012), ezen kívül kockázati tényező a DM (bár kérdéses, hogy a DM sokszor nem következménye-e a PC-nak) (Pezzili és Pagano 2013). További kockáztnövelő az elhízás, a hosszas alkohol abúzus (Wang et al. 2016), a chronicus *Helicobacter pylori* fertőzés (Risch et al. 2010), a nem nullás vércsoport (Zhang et al. 2014), a D-vitamin hiány (Barreto és Neale 2015), és maga a CP is (Ling et al. 2014, Talamini et al. 1999). A karcinogenezis kockázata az életkor előrehaladtával emelkedik (Bray et al. 2018), a rizikó-fokozódást az eddigi vizsgálatok alapján csak az antioxidánsok, csokoládé, illetve bőséges zöldség-, és gyümölcsfogyasztás tudja csökkenteni (Michaud et al. 2005, Serafini és Peluso 2016).

A WHO adatai szerint a PC a 13. helyen áll az összesített halálokok között Magyarországon, 2018-as adatok szerint az összes éves halálozás 1,89%-a PC miatti. Súlyosbítja a képet, hogy a PC ötéves túlélése világviszonylatban is 9%-körüli (Rawla et al. 2019), a várható hosszabb túlélést csak onkológiailag megfelelő radikalitású műtéttel, magas esetszámú, centrumban végzett műtéttel (R0 resectio) és előrehaladott esetekben gyakran neoadjuvans chemo- (és radio-) therapia (tumor downsizing és downstaging, R1 és R2 resectio magasabb esélyének csökkentése) alkalmazásával lehet emelni, nagyjából 15-25%-ra (Cassinotto et al. 2016, Lüttges et al. 1998, Neoptolemos et al. 2001, Shaib et al. 2007, Shrikhande és Barreto 2012, Sohn et al. 2000).

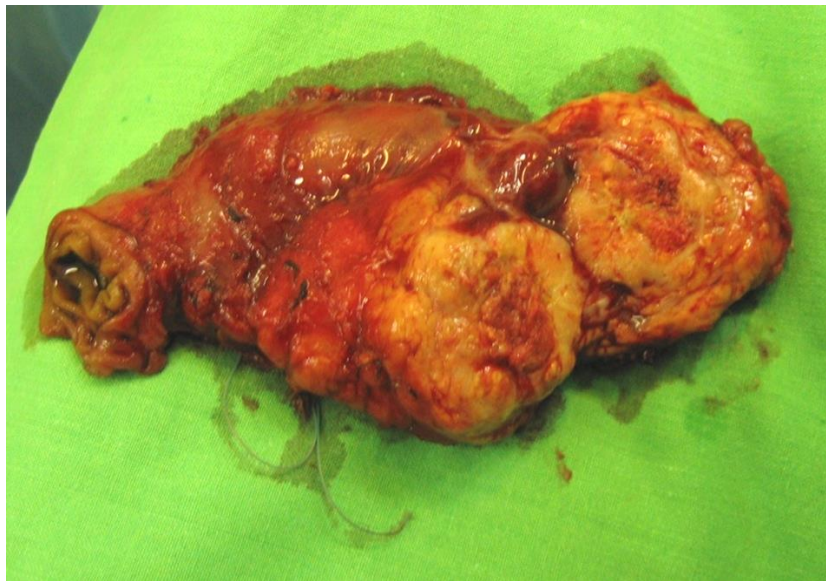
A hasnyálmirigy fejében elhelyezkedő igazolt daganatos, vagy daganatra alaposan gyanús elváltozások esetében pancreatoduodenectomia (hagyományos Kausch-Whipple műtét, vagy pylorus megtartásos pancreatoduodenectomia - PPPD) és lymphadenectomia (ligamentum hepatoduodenale, v. portae, v. és a. mesenterica superior jobb oldala, a. hepatica communis, és tr. celiacus környéke) végzendő. A hasnyálmirigy bal oldalának (farki régió) érintettsége esetén ún. distalis pancreas resectio szükséges, a lép eltávolítása, vagy lép megtartás mellett. Előrehaladott, vagy

centralis elhelyezkedésű tumornál teljes hasnyálmirigy eltávolítás (pancreatectomia totalis) is szükséges lehet. Nem resecabilis esetekben általában csak a passage biztosítására szolgáló bél áthidalás és a beteg icterusának megszüntetését célzó bilioidigestiv anasztomózis jön szóba.

A lokálisan előrehaladott, illetve a metastaticus PC esetében szisztémás (chemo) terápia szükséges a beteg túlélésének javítása érdekében. Monoterápiában Gemcitabin adása első, és második vonalban jó hatásokban hosszabbítja a beteg túlélését, a Gemcitabin kombinálható albuminhoz kötött (Nab) Paclitaxel-lel (jó általános állapotú metastaticus esetek), vagy cisplatinnal (BRCA 1 vagy 2 mutáció esetén). Metastaticus, lokálisan előrehaladott, illetve nem resecabilis PC esetén a FOLFIRINOX (Folsav + 5-FU + Irinotecan + oxaliplatin) kezelési kombináció OS (teljes túlélés) (kezelt betegeknél átlag 5,9, nem kezelt betegeknél átlag 3,3 hónap) esetében jó eredményeket mutat. Ezek a kombinációk a neoadjuvans (indukciós) kezelés formájában jobb OS (beteg teljes túlélése; kezelt betegek átlag 34,3 vs. nem kezelt betegek átlag 26,1 hónap) és PFS (progressziómentes túlélés; kezelt betegek átlag 13,7 vs. nem kezelt betegek átlag 12,1 hónap), valamint az átlagos tumor méret csökkentésében is hatásosak sok esetben (Barenboim et al. 2018, Sohal et al. 2018). A PC szisztémás kezelésében az immunterápia is jó eredményekkel kecsegtet: a tumor ellenes immunválaszt fokozó, immungátló terápia során alkalmazott, PD-1/PDL-1 (programozott sejt halál gén és annak ligandja) gátló pembrolizumab alkalmazásával mikroszatellita instabil esetekben kedvező válasz ráta (RR) érhető el. Amennyiben a PC áttétet képző, BRCA (Breast Cancer Antigene 1/2) mutációt hordoz és 16 hetes platina alapú terápia nem bizonyul hatékonynak, PARP (Poly-ADP Ribulose Polymerase) gátló olapanib fenntartó kezelés is adható (NCCN irányelvek 2021).

## 1.4. Az endokrin hasnyálmirigy daganata

Az ún. neuroendokrin tumorok (NET) klinikai szempontból főleg az általuk termelt hormon hatása (gasztrin, VIP, inzulin) és a tumor által termelt hormon mennyisége alapján kerülnek besorolásra. A hasnyálmirigyben elhelyezkedő neuroendokrin tumorokat szigetsejt tumorként, vagy pancreas neuroendokrin tumorként (PNET) említik (5. ábra).



**5. ábra:** Eltávolított hasnyálmirigy neuroendokrin tumor  
(a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ  
Sebészeti Klinika saját műtéti anyaga)

A szigetsejt tumorok az összes hasnyálmirigy daganatnak csak mintegy 3%-át teszik ki, és a várható prognózis is kedvezőbb, mint a PDAC esetében (Cerriaga és Henderson 1995, Fesinmeyer et al. 2005). Ugyanakkor a termelt hormonok miatt kialakuló klinikai tünetek súlyossága figyelmet érdemlő, emellett PNET esetében a metastaticus hajlam is magas (ez viszont a betegség prognózisát nem rontja érdemlegesen) (Halfdanarson et al. 2008a). A PNET betegek 40-50%-a mutat klinikai tüneteket, ezeket az eseteket nevezik hormonálisan aktív daganatoknak, a betegcsoport másik fele az ún. nem-funkcionáló tumoros csoport (Dasari et al. 2017, Öberg 2010).

A nem funkcionáló PNET tumorok igen gyakran csak a boncolás során mellékletként kerülnek felfedezésre (Halfdanarson et al. 2008a), a funkcionáló (hormontermelő) szigetsejt tumorokat az általuk termelt hormon/faktor alapján sorolják csoportokba (Ito et al. 2012):

- gastrinoma (Zollinger-Ellison syndroma)
- insulinoma
- VIPoma
- glucagonoma
- SSoma
- GRFoma
- ACTHoma
- serotonin termelő PNET (carcinoid syndroma)
- PTH-rP termelő PNET.

Valamennyi NET, így a PNET gyakorisága és összesített előfordulása évről évre emelkedik (Fraenkel et al. 2014). Az Egyesült Államokban egy tanulmány az életkorhoz igazított NET incidenciát vizsgálta, ez 1973. és 2012. közötti adatok alapján 6,4-szeresére emelkedett (Dasari et al. 2017). A PNET incidenciája és prevalenciája is ehhez hasonlóan folyamatos emelkedést mutat: 1973-2012 között 1,09/100 000-ről 6,98/100 000 főre emelkedett az incidencia (Öberg 2010, 2018). Az előfordulás csúcsa PNET esetében inkább a 60-70 éves életkorban figyelhető meg (Halfdanarson et al. 2008b). 2010-re a populációban 4-5/1 000 000 volt az előfordulás (Öberg 2010).

A vércukor háztartás egyensúlyának megbomlása világszerte sok embert érintő kórkép, ennek hátterében sokszor az inzulin termelésével vagy hatásával kapcsolatos megbetegedések állnak. Az insulinoma a funkcionáló PNET daganatok egyik csoportja, ritkán előforduló daganat (incidencia 0,4% körüli), a populáció érintettsége 1-4/1 000 000 fő (Mehrabi et al. 2014, Shin et al. 2010). Az insulinoma a magas endogen inzulin szinthez kötődő hypoglycaemia leggyakoribb oka, bizonyos esetekben MEN-1 (Multiple Endocrine Neoplasia) syndroma részeként (Shin et al. 2010).

A diagnosztikus triád (Whipple triád) a következő (Whipple és Frantz 1935):

1. éhezéssel provokálható hypoglycaemia
2. a tünetek megjelenésekor a vércukorszint 50 mg/dl alatti
3. és cukor adását követően a fenti tünetek csökkennek.

A többi szigetsejt daganathoz hasonlóan benignus morfológiájú elváltozás, mely sebészileg enucleatioval a legtöbb esetben gyógyítható, de az ún. malignus insulinoma esetében kiterjesztett pancreas resectiora is szükség lehet, súlyos esetekben akár szimultán onkológiai terápiával. A daganat lokalizációja és az egyéb daganatsebészeti irányelvek hasonló módon határozzák meg a műtét technikáját és a kiterjesztettség mértékét, mint az exokrin és a többi endokrin pancreas tumorok esetében. Ha benignus morfológiájú az elváltozás, a környező ép szöveteket nem szűri be, az elváltozás enucleatioja elégséges lehet. Ha az elváltozás infiltráló, akár pancreatoduodenectomia, distalis pancreas resectio, vagy akár total pancreatectomia is indokoltá válhat.

Az insulinoma onkológiai terápiája is számos változáson ment át az elmúlt évtizedekben. Az 1950-es években a malignus insulinoma kezelésében a vérnyomáscsökkentő gyógyszerként is alkalmazott diazoxide volt vezető. A béta-sejtekből való inzulin fázabadulást  $\alpha$ -adrenerg receptor stimulációval elérő gyógyszer mellékhatásai (hányinger, hirsutismus, folyadék retentio) nehezítették használatát (Gill et al. 1997, Goode et al. 1986). Az 1990-es években a hangsúly a plasma inzulin koncentrációját csökkentő SS-analóg Octreotide-ra terelődött (Maton et al. 1993). A malignus insulinoma terápiájának célja ekkor már kettőssé vált: kitolni az idő hosszát a sebészi ellátásig, vagy nem gyógyítható esetben a beteg palliációja (Burns és Edil 2012, Okabayashi et al. 2013, Shin et al. 2010). Mivel az Octreotide a hosszú hatású SS-

analógok közé tartozik, mellékhatásai a SSoma esetében leírtakra hasonlítanak: cukorbetegség, epekőképződés és testsúly csökkenés figyelhető meg gyakrabban. Az utóbbi évtizedben az Octreotide klinikai tüneteket gyorsan mérséklő hatása mellé, azzal kombinálva a cytoreductív terápia (temozolomide + capecitabine, vagy cisplatin/carboplatin + etoposide) is felsorakozott (Pavel et al. 2017, Garcia-Carbonero et al. 2016, 2017). Előrehaladott esetekben kettő placebo-kontrollált, prospektív, randomizált fázis III. vizsgálat is igazolta, hogy az mTOR inhibitor everolimus hosszabb (5-8, bizonyos esetekben akár 45 hónapos) progresszió mentes túlélést (PFS) mutat, emellett a túlzott hormontermelés is jobban kontrollálható (négy hetes kezelés után az inzulin szint emelkedése 14-64%-kal csökkent) (Fiebrich et al. 2011, Thomas et al. 2013). Hasonlóan eredményesnek mutatkozott egy másik kettős vak, prospektív, placebo-kontrollált fázis III. vizsgálat során a tirozin-kináz inhibitor sunitinib is (Chen et al. 2013, de Mestier et al. 2015).

## 1.5. A hasnyálmirigy műtéteiről általában

### *Hasnyálmirigy exploratio és a hasnyálmirigy műtétek típusai*

A hasnyálmirigy műtétei során a nyitott exploratio céljából leggyakrabban felső ívelt (subcostalis) metszés az ajánlott, azonban, ha a betegnél korábban hosszanti irányú metszésből végeztek operációt, a median laparotomiás metszés típus is jól használható, szükség esetén akár egy köldök felett vezetett kiegészítő haránt metszést alkalmazva. Ha az elváltozás operabilitása kérdéses, első exploratio céljából jobb oldali subcostalis metszés, vagy felső median laparotomia megfelelhet. Operabilis esetekben a feltáráshoz a kétoldali (bilateralis) subcostalis metszés a legalkalmasabb. Természetesen, ahogy a hasi sebészet más területein, úgy a hasnyálmirigy műtétei esetében is a minimal invazív technikák (laparoscopia, robot sebészet) lassú, de fokozatos térhódítása figyelhető meg. A hasüreg megnyitása és annak rutinszerű átvizsgálása után az exploratív szakasz a tájékoztatási részben leírtak szerint történik, de minden esetben a pancreas fej korrekt áttapintásához a duodenum Kocher-szerinti mobilizálása elengedhetetlen. A pancreas elülső felszínének feltáráshoz a ligamentum gastrocolicum átvágása után nyílik lehetőség. A pancreatoduodenectomia (fej és test műtétei) esetében az epehólyag eltávolítása és a közös epevezeték átvágása (valamint exploratioja) gyakorlatilag elengedhetetlen része a beavatkozásnak, a bal oldali (test-farok) resectiok, illetve a teljes hasnyálmirigy eltávolítás esetén gyakran szükségessé válik a lép eltávolítása (splenectomia) is (Oláh 2014).

A már korábban leírt patológiai és onkológiai elvek alapján a megfelelő radikalitás elengedhetetlen a pancreas műtétek esetében, a szerv-/szövetkímélő technika csak az igazolt nem malinus esetekben megengedhető. A hasnyálmirigy fejében elhelyezkedő daganatok esetében a hagyományos Whipple műtét (ekkor eltávolításra kerül a hasnyálmirigy feje, a patkóbél, az epehólyag és a gyomor egy része) (Whipple et al. 1935) Watson által módosított technikája (a pylorus megtartását ő alkalmazta először, emellett a műtétet egy lépésben javasolta elvégezni, Whipple eredetileg két, egymástól háromhétnyire végzett műtéti lépésben végezte a pancreatoduodenectomiát) (Watson 1944), illetve a pylorus megtartásos pancreatoduodenectomia (PPPD) műtét (Traverso és Longmire 1980) a leggyakrabban alkalmazott. A két műtéti eljárást egy



multicentrikus, randomizált analízisnek vetették alá, mely szerint mindkét módszer egyformán hatásosan alkalmazható (Tran et al. 2016), bár meg kell jegyezni, hogy a pylorus hiánya miatt a hagyományos Whipple műtét után az epés reflux, és az ún. Dumping syndroma előfordulása gyakoribb lehet. A distalisan elhelyezkedő - pancreas farok és a hasnyálmirigy bal oldali részét érintő - tumorok esetében distalis pancreas resectio választandó, a legtöbb esetben a megfelelő radikalitás eléréséhez szükségessé válik a lép eltávolítása is. Lokálisan előrehaladott, illetve centralis lokalizációjú tumor esetében a teljes hasnyálmirigy állomány eltávolítása (total pancreatectomia) szükséges. A műtétet követően steatohepatitis, májelégtelenség léphet fel, mindig pancreatogen malabsorptio és diabetes alakul ki (a beteg élete végéig hasnyálmirigy enzimek pótlására és inzulin adására szorul), ugyanakkor a betegség súlyossága, és a fejlődő perioperatív terápiák mellett is az életminőség jelentősen romlik (Coco et al. 2019). Fontos szempont a műtéti típuson kívül, hogy a local recidíva magas aránya miatt szükséges és ajánlott mind a feltételezett, vagy bizonyított PDAC, mind a periampullaris daganatok, és a cystosus neoplasia esetében a radikalitás fokozása érdekében standard regionalis lymphadenectomiát végezni (Tol et al. 2014). A kiterjesztett (extended) nyirokcsomó eltávolítás a beteg számára túlélésbeli előnyt nem jelent, viszont magasabb a postoperatív morbiditás rizikója (nehezen uralható diarrhoea, jelentős nyirokcsorgás) (Michalski et al. 2007). Ha a tumor előrehaladott, környező nemes képleteket beszűrő, a kuratív lehetőségek beszűkülhetnek: szóba jöhet (elsősorban neoadjuváns kezelést követően, ha nem progrediált a folyamat) artéria vagy véna resectio, megfelelő megkerülő erek esetén közvetlen aorta ág lekötése és eltávolítása (például a truncus celiacus beszűrtsége esetén Appleby-műtét; Kelemen et al. 2018), bal oldali mellékvese eltávolítás, gastrectomia, bél resectio. Ezeknél a műtéteknél a lehetséges szövődmények kockázata is érthetően magasabb. Amennyiben a tumoros elváltozás nem eltávolítható, a passage biztosítása (gastroenteralis-, vagy entero-enteralis anasztomózis képzése) és/vagy a beteg icterusának megelőzése/megszüntetése (biliodigestiv anasztomózis) a cél. Az említett palliatív műtétek kombinációja, a kettős bypass előnye, hogy a biliodigestiv összeköttetés mellett profilaktikusan GEA is készül.

A sebészet más területeihez hasonlóan a hasnyálmirigy sebészetben is megfigyelhető a minimálisan invazív, illetve a nagyított sebészeti technika (laparoscopia, robotsebészet) térhódítása. A technikáknak ismertek az előnyei, azonban az amúgy is bonyolult és

megterhelő hasnyálmirigy műtétek esetében ezen speciális technikák tanulási görbéje további extra kihívást jelenthet.

A pancreasműtéteknek széles a tárháza és mindegyiknek megvan a külön indikációs köre. (Kelemen 2009):

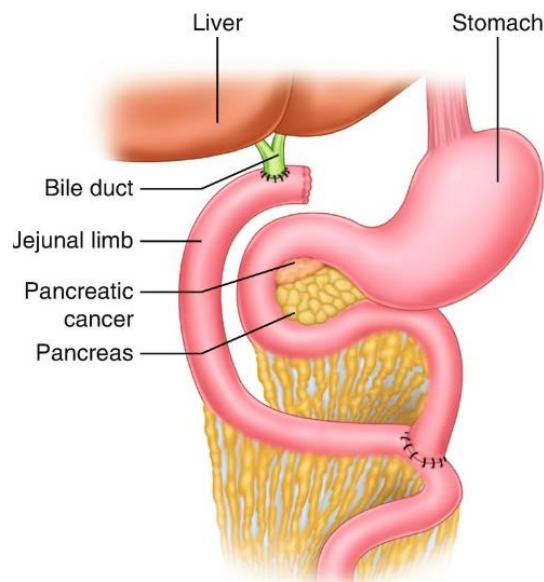
## 1. Drainage műtétek

### a. pseudocysta decompressio

- cystojejunostomia
- cystogastrostomia anterior (Jurasz)
- cystogastrostomia posterior
- cystoduodenostomia

### b. epe-, hasnyálmirigy vezeték-, vagy duodenum szűkület áthidalása

- Wirsungo-jejunostomia (Partington-Rochelle)
- Wirsungo-gastrostomia
- Hepatico-jejunostomia (6. ábra)
- GEA (gastroenteroanastomosis)
- duodeno-jejunostomia Roux kaccsal
- kettős bypass (hepatico-jejunostomia + GEA)

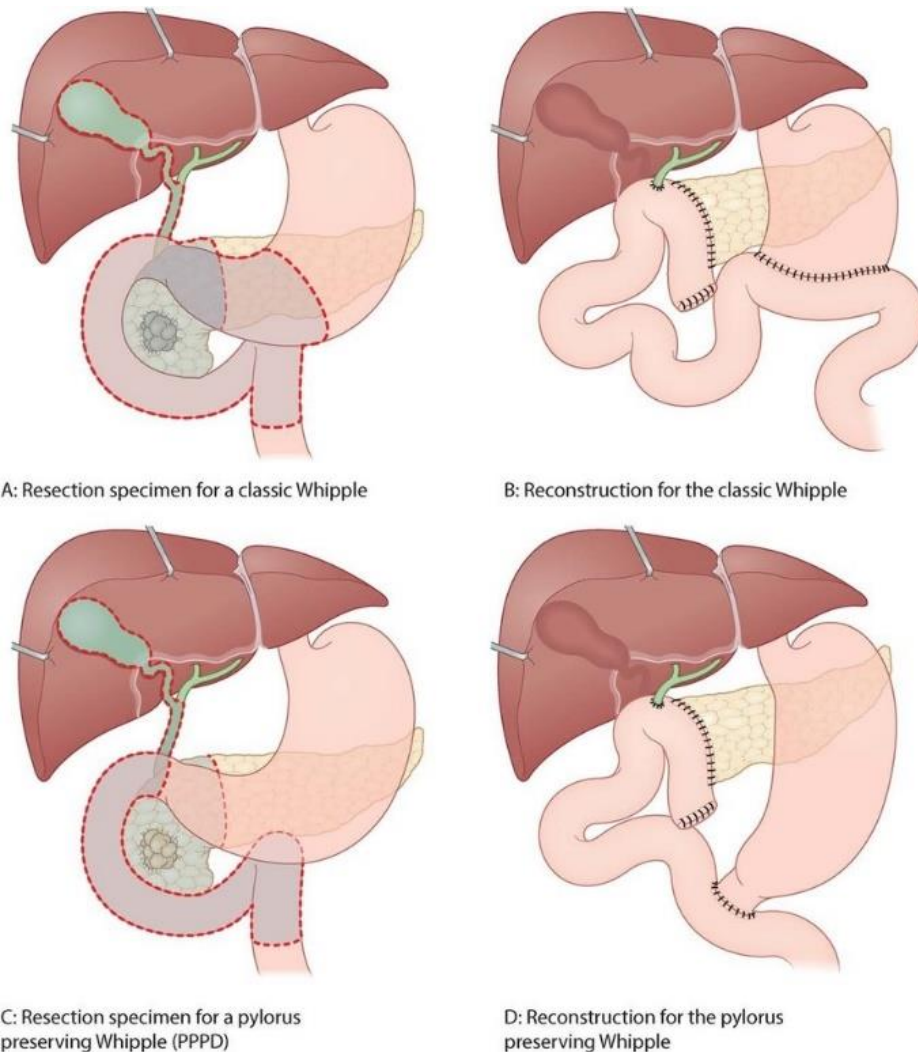


**6. ábra:** Hepatico-jejunostomia vázlata  
(Bratlie és Søreide 2021)

## 2. Hagyományos resectios, illetve szervmegtartó műtétek

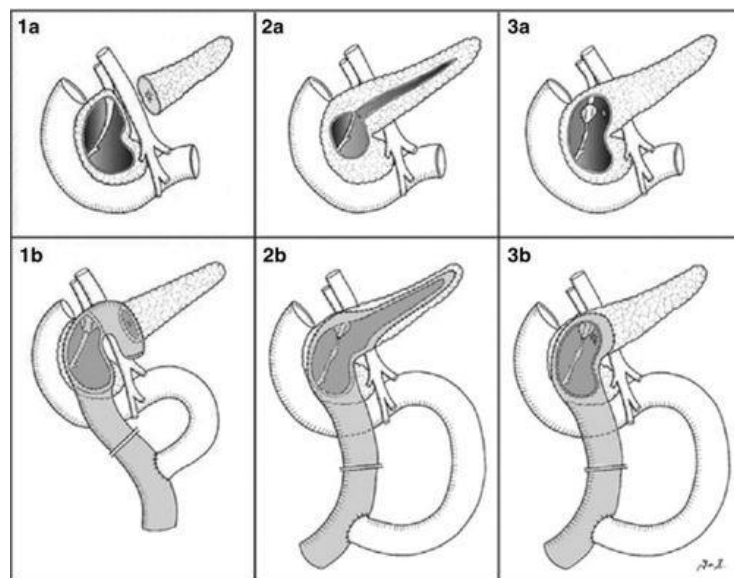
### a. proximalis (jobb oldali) resectio

- Hagyományos Kausch-Whipple műtét (7. ábra)
- pylorus megtartásos pancreatoduodenectomia (PPPD)
  - pancreatojejunosztoomiával (Traverso-Longmire) (7. ábra)
  - pancreatogasztoztoomiával (Flautner)



**7. ábra:** A hagyományos Whipple műtét és a PPPD (Traverso-Longmire) vázlatai  
(Garonzik-Wang és Majella Doyle 2015)

- b. distalis (bal oldali) resectio
  - pancreas farok resectio
  - pancreas test és farok csonkolása
  - subtotalis resectio (near totalis, vagy Fry-Child resectio)
- c. enucleatio
- d. ampullectomia
- e. pancreatectomia totalis
- f. új típusú, szerv megtartó műtétek
  - duodenum megtartásos pancreas fej resectio (Beger) (8. ábra)
  - pancreas nyak átvágása nélküli fej resectio és hosszanti pancreas vezeték felhasítás utáni anasztomózis (Frey műtét) (8. ábra)
  - pancreas fej resectio pancreas nyak átvágás és hosszanti pancreas vezeték felhasítás nélkül (Berni, vagy Büchler-Farkas műtét) (8. ábra)
  - lép megtartásos distalis pancreas resectio
  - centralis (segmentalis) pancreatectomia



**8. ábra:** Duodenum megtartásos pancreas fej resectiók vázlatai

1a - 1b: Beger műtét: resectio, reconstructio

2a - 2b: Frey műtét: resectio, reconstructio

3a - 3b: Berni modifikáció: resectio, reconstructio

(Müller et al. 2007)

3. Egyéb, ritkábban alkalmazott műtétek
  - a. necrectomia
  - b. fistulojejunostomia

#### *Hasnyálmirigy műtétek utáni szövődmények*

A hasnyálmirigy sérülékeny szöveti szerkezete, és a külső behatásokkal szembeni jelentős érzékenysége miatt a pancreas műtéteket követő szövődmények veszélye is magas lehet. A magasabb arányú morbiditás, mortalitás és szövődmény arány mindezek mellett visszavezethető arra is, hogy a műtét idején a betegeknél gyakran malnutritio észlelhető, számos ko-morbiditás áll fenn, sokszor alkohol abúzussal, a cardiovascularis megbetegedések mellett a májfunkciós zavarok szintén gyakoribbak. Ezek a tényezők a szövődmények rizikóját és a gyógyulás hosszát is növelhetik. A szövődmény-rizikót tovább fokozza a pancreas műtétek komplex volta, amikor is többféle anasztomózis készül (epeút, hasnyálmirigy, illetve gyomor-bél huzam) (Miedema et al. 1992, Talamini et al. 1997). Ugyan az elmúlt időszakban a specializált centrumokban a pancreatoduodenectomiák mortalitása 5% alatti értékre mérséklődött, a pancreas resectio utáni morbiditás 50% körüli (18-54%) (Büchler et al. 2003, Halloran et al. 2002). A leggyakoribb korai szövődmények az elhúzódó gyomorürülés (delayed gastric emptying, DGE) és a POPF, ritkábbak az epeúti sipoly és a posztoperatív vérzés (Assifi et al. 2012). Később anasztomózis szűkület, epés gastritis, bélösszenövés, és fekélyképződés léphet fel (Tsao et al. 1994).

A DGE pontos definíciója és a kialakulásának okai sokáig vita tárgyát képezték, definiáltan DGE-ről akkor beszéltünk, ha hetedik napon túl is a nasogastricus (NG) szondán át elhúzódóan nagy mennyiségű gyomortartalom ürült, és a DGE megoldódása előtt prokinetikum adására, vagy parenteralis táplálásra volt szükség (Miedema et al. 1992). Egyes vizsgálatok a DGE és a pancreas anasztomózis szivárgása között láttak összefüggést (Tsao et al. 1994), más vizsgálatok alapján felvetődött az is, hogy a pylorus megtartása fokozza a DGE rizikóját (van Berge Henegouwen et al. 1997, Zerbi et al. 1995). Az ISGPS (International Study Group of Pancreatic Surgery) 2007-ben kiadott konszenzusa meghatározta a DGE pontos definícióját, és három csoportra osztotta fel az eseteket (1. táblázat) (Wente et al. 2007).

	NG szonda szükségessége (műtét utáni nap)	Szilárd ételt nem tud enni (műtét utáni nap)	Hányás, vagy hasi distensio	Prokinetikum szükségessége
Grade A	4-7 nap, vagy 3. nap után	7	±	±
Grade B	8-14 nap, vagy 7. nap után	14	+	+
Grade C	14 napnál több, vagy 14. nap után	21	+	+

**1. táblázat:** DGE csoportosítása az ISGPS konszenzusa alapján  
(Wente et al. 2007).

A POPF definícióját a heidelbergi és a Johns Hopkins egyetemi centrumok egyöntetűen úgy határozták meg, hogy POPF esetén magas amiláz tartalmú váladék ürül a hasi drain-en át a tizedik, vagy azt követő műtéti napon (Büchler et al. 2000, Talamini et al. 1997). A POPF kialakulására a puha állományú, törékeny szerkezetű hasnyálmirigy szövet és a szűk kivezető cső rizikófaktorok hatásúak. Konszenzus jött létre a definíciót illetően, amikor 2005-ben, majd 2016-ban az ISGPF (International Study Group for Pancreatic Fistula) három csoportra osztotta fel a serum amiláz emelkedés, a drainage hossza, intervenció szükségessége, reoperáció és intenzív terápiás kezelési igény és ez által a súlyosság alapján (2. táblázat) (Bassi et al. 2017).

Nincs sipoly	A műtét után, illetve a 3. posztoperatív napon a serum amiláz a normál háromszorosát nem haladja meg
Biokémiai sipoly (korábban Grade A)	Nem szükséges specifikus kezelés, de a serum amiláz a normál felső határ háromszorosát meghaladja a műtét után, és a drain 3 héten belül kihúzható
Grade B	Kezelési stratégiaváltást igénylő elváltozás (percutan drainage, hosszabb antibiotikus kezelés, teljes parenterális táplálás, hasi drain revíziója, a drain több mint 3 hétig szükséges)
Grade C	Reoperációt igénylő, gyakran a beteg intenzív terápiára szorul

**2. táblázat:** POPF csoportosítása az ISGPS konszenzusa alapján  
(Bassi et al. 2017).

Az elmúlt időkben a sipoly képződés mérséklésére rizikóbecslő táblázatokat dolgoztak ki, mely figyelembe veszi a hasnyálmirigy puha, vagy fibroticus voltát, az elváltozás kórszövettani minőségét, hasnyálmirigy vezeték átmérőjét, és a műtét közbeni vérvesztést is (Fistula Risk Score for CR-POPF). A kidolgozott kockázati pontszám alapján a CR-POPF a szerzők szerint könnyebben jósolható és észlelhető, jobban kezelhető lehet (Callery et al. 2013). A sipolyok kialakulásának esélyét a műtéti technika, a pancreas anasztomózis technikája, stentek esetleges használata (external vagy internal), hasúri drain használata (Kawaida et al. 2019), Octreotide adása (Vanounou et al. 2007) is befolyásolhatja. A pancreas exokrin működését a SS analóg Octreotide jól ismertén gátolja. Több vizsgálatot folytattak a POPF rizikócsökkentő hatásáról. Egyes szerzők (Li et al. 2020) a POPF előfordulásának csökkenését írták le, ezzel szemben más vizsgálatok (Kurumboor et al. 2015, El Nakeeb et al. 2018) nem találtak direkt összefüggést, illetve rizikó mérséklő hatást nem találtak. A pancreas emésztő enzimeinek elvezetése az anasztomózis gyógyulását segítheti. Erre a célra külső (az anasztomózist egy testfelszínre kivezetett stent tehermentesíti, melyet el kell távolítani a későbbiekben), vagy belső (a stent a bél és a hasnyálmirigy vezeték lumenében van, ez későbbiekben a bélhuzamon keresztül távozik) stent alkalmazását vizsgálták. A stent használatát támogatja az anasztomózis könnyebb gyógyulásának lehetősége, mivel a pancreas nedv elvezetése ilyen esetekben hatékonyabb, azonban ekkor fennáll a lehetséges a stent-tel összefüggő szövődményeknek, fokozott emésztő enzim vesztésnek, és a következményes emésztési és felszívódási zavar veszélyének. A stent használata ugyanakkor az eddig közzétett vizsgálatok szerint nem csökkenti szignifikánsan a CR-POPF előfordulását (Kawaida et al. 2019). A hasnyálmirigy anasztomózis technika is befolyásolhatja a szövődmények (főként a POPF) rizikóját. A leggyakrabban alkalmazott két hasnyálmirigy anasztomózis technika a pancreatogastrotomia (PG), és a pancreatojejunostomia (PJ). PG esetében a gyomron képzett nyílás és a hasnyálmirigy resecalt felszíne között képeznek anasztomózist, PJ esetében egy kirekesztett jejunumkacs és a pancreascsonk között vég az oldalhoz, vagy vég a véghez képezhető az összeköttetés. Mind a két technika használata elterjedt, a CR-POPF kialakulása szempontjából szignifikáns különbséget köztük nem írtak le, de PG esetében multicentrikus vizsgálatok magasabb arányú postpancreatectomiás vérzést találtak (Lyu et al. 2018). A PJ képzésére többféle technikát dolgoztak ki: end-to-side invagináció (a pancreas csonk bebuktatásra kerül a bél lumenébe), duct-to-mucosa



technika (a jejunumon teljes fali átmérőjében csak akkora nyílás készül, mint a Wirsung vezeték átmérője), binding anasztomózis technika (end-to-end anasztomózis képzése a jejunum vég és a pancreas csomó között, egy-, vagy kétrétegű varrat használatával) (Peng et al. 2004, Grobmyer et al. 2010, Shrikhande et al. 2017), a Blumgart anasztomózis (speciális U öltésekkel történik a pancreascsomó rögzítése) (Blumgart 1996), pancreatojejunostomia izolált jejunum kaccsal (Kingsnorth 1994), illetve a binding technikához hasonló dohányzacskó varrattal (pancreas csomó bebuktatása a jejunum oldalán képzett nyíláson keresztül, a rögzítés nem csomós öltésekkel, hanem dohányzacskó öltéssel történik) (Peng et al. 2011). A POPF rizikó szempontjából nem egyöntetű a vélemény: egyes szerzők az invaginációs technikát találták kedvezőbbnek (Hua et al. 2015, Cao et al. 2020). Más szerzők (Zhang et al. 2017) a konvencionális (duct-to-mucosa) és binding technika között nem találtak szignifikáns különbséget POPF, DGE, és egyéb szövődmények tekintetében. Puha hasnyálmirigy szövet esetében a PJ-t dohányzacskó öltéssel készítve kisebb arányú POPF előfordulást írtak le, míg mások a hosszabb jejunum kacs és a duct-to-mucosa PJ képzés esetén észleltek ritkábban pancreas nedv csorgást (Fragulidis et al. 2009, Peng et al. 2011). Az ISGPS nemzetközi konferencia keretében viszont azt állapította meg, hogy nincs egyértelmű bizonyíték, hogy bármelyik technika lényegesen jobb lenne a másiknál (Shrikhande et al. 2017).

A hasüregi műtéteket követően az operatőr igen gyakran drain csövet hagy vissza a korai szövődmények (vérzés, anasztomózis elégtelenség) mielőbbi felismerése érdekében. Számos vizsgálat és metaanalízis kimutatta azonban, hogy a posztoperatív komplikációk számát, gyakoriságát rutin hasi műtétek (appendectomia, hepatectomia, colectomia) esetében a hasi drain alkalmazása nem mérsékli (Büchler et al. 2006). Ezzel szemben pancreatoduodenectomia után a rutin hasi drainage szükségességét a hasüregi tályog kialakulásának és a mortalitás növekedésének a kockázata miatt a mai napig nem vetik el (Nitsche et al. 2014). Más szerzők a POPF gyakorisága és a hozzájuk kapcsolódó szövődmények előfordulási gyakorisága alapján a rutin profilaktikus hasüri drainage-t nem javasolták (Witzigmann et al. 2016), illetve hasnyálmirigy resectios műtétek esetében drainage alkalmazása mellett szignifikáns mértékű hasüregi tályog, folyadékgyülem, vagy sipoly megjelenését figyelték meg (Conlon et al. 2001). Ezzel ellentétben más szerzők multicentrikus, randomizált tanulmányban a hasi drain elhagyásakor a műtét utáni DGE és hasüri tályog előfordulási gyakoriságának és súlyosságának emelkedését, elnyúló hospitalizációs időhosszt észleltek (Van Buren et

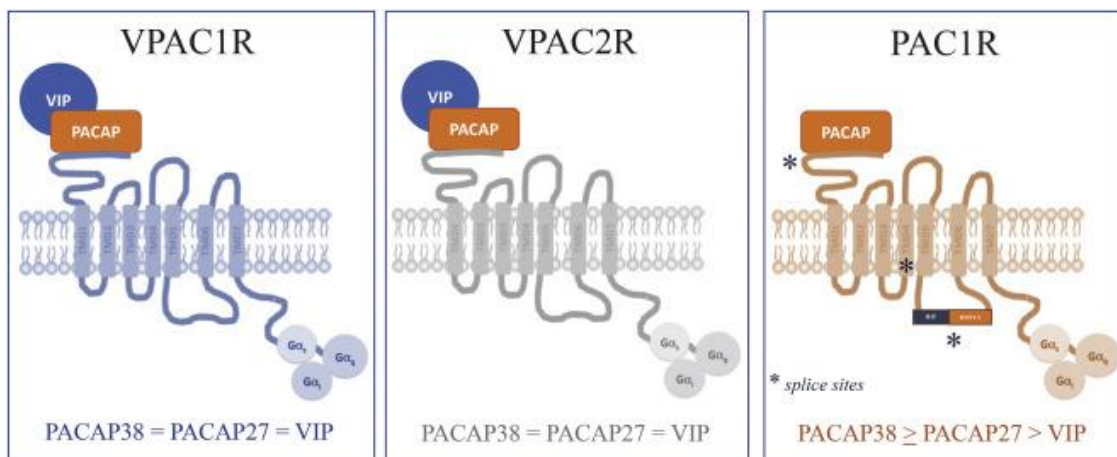
al. 2014). Mindezek alapján leszűrhető, hogy önmagában a hasüregi drain használata is kérdéses és nagy vita tárgya. Továbbiakban az is megválaszolendő, hogy a posztoperatív drainage mennyi ideig tartson, mikor távolítsuk el a draint? Az alacsony POPF rizikójú betegeknél (az első napon mért drain váladék amiláz szintje 5 000 U/l alatti) kimutatták, hogy a pancreas resectios műtét utáni 3. napon a hasi drain biztonságosan eltávolítható (korai drain eltávolítás), de ha ez az 5. napon történik, akkor a POPF aránya jelentősen megemelkedik (Bassi et al. 2010). Ehhez hasonlóan a drain váladékban a műtét utáni első napon mért 5 000 U/l amiláz szint esetében a korai drain eltávolítás javasolt (Molinari et al. 2007), azonban ennek negatív prediktív értéke alacsony. Amennyiben a harmadik posztoperatív napon a drain váladék amiláz szintje 350 U/l értéket nem haladja meg, a drain korai eltávolítása biztonságosnak mutatkozik (Villafane-Feriol et al. 2018).

## 1.6. A PACAP

A PACAP (Pituitary Adenylate-Cyclase Activating Polypeptid) egy 38 aminosavból álló neuropeptid (PACAP38), mely a secretin/glucagon/VIP család tagja (N-terminális szakasza 68%-ban homológ a VIP-del).

A peptidet 1989-ben izolálták először birka hypothalamusból (Myata et al. 1989), majd 1990-ben annak rövidebb formáját (PACAP27) is felfedezték (Miyata et al. 1990). A PACAP a hypophysisben a ciklikus adenosin-monophosphate (cAMP) felszabadulására hat (Hirabayashi et al. 2018, Miyata et al. 1989). Emlős szervezetben közel 90%-ban a PACAP38 forma fordul elő (Arimura et al. 1991). Rendkívül fontos élettani szerepét az is bizonyítja, hogy a filogenezis során az aktív N-terminális régió erősen konzerválódott, a PACAP-tartalmú neuronok kimutathatók emlős és nem emlős gerincesekben is: madarakban, halakban, kétélűekben (Elsås et al. 1996, Jakab et al. 2004, Matoba et al. 2016, Nowak és Zawilska 2003, Skakkebaek et al. 1999, Tobin et al. 1995, Yon et al. 2001). A PACAP eloszlása az egész szervezetben megfigyelhető ugyan, mégis legmagasabb koncentrációja a központi idegrendszerben és a belső elválasztású mirigyekben tapasztalható (Arimura et al. 1991, Hirabayashi et al. 2018, Parsons és May 2019, Reglődi és Tamás 2016, Vaudry et al. 2009). A szervezetben sok helyen fejt ki hatást a szív-érrendszertől kezdve, a gyomor-bélrendszeren és a genitourinális traktuson keresztül, a külső elválasztású mirigyekig (Lajkó et al. 2018, Nakamachi et al. 2016, Ojala et al. 2019, Parsons és May 2019, Pedersen et al. 2000, Reglődi et al. 2018a, Sárszegi et al. 2019, Schmidt et al. 1993, Skakkebaek et al. 1999). A PACAP az eddigi kutatások alapján az egész szervezetben kifejti hatását (Tóth et al. 2020). A gyomor-bél rendszerben mind élettani, mind kóros állapotok esetében is fontos regulátor-hatást fejt ki: emésztőenzimek elválasztását, simaizom összehúzódását, és szervek helyi keringését serkenti. Emellett szerepet játszhat a bélrendszerben a gyulladásoz elváltozások (ileitis, colitis) mérséklésében, illetve egyes colon tumor sejtvonalakban csökkent PACAP immunoreaktivitás észlelhető (Karpiesiuk és Palus 2021).

A PACAP hatását G-protein-kötött receptorain keresztül (PAC1 és VPAC1, és VPAC2 receptorok) fejt ki. A PAC1 receptor PACAP kötése specifikus, a VPAC1 és VPAC2 receptorok a PACAP-ot és VIP-et egyforma affinitással kötik meg a felszínükön (Reglődi és Tamás 2016, Vaudry et al. 2009). A receptorok sematikus képét és a PACAP/VIP kötődési affinitását a 9. ábra szemlélteti.



**9. ábra:** a PACAP receptorai és kötődési specificitásuk  
(Gray és Cline 2019)

A PAC1 receptor aktivációja adenilát cikláz (AC), foszfolipáz C (PLC) és protein kináz C (PKC) aktivációt vált ki, a VPAC1 és VPAC2 receptorok a ciklikus adenzin monofoszfát (cAMP) és ciklikus guanozin monofoszfát (cGMP) szintjét növelik (Vaudry et al. 2009).

A receptorok megoszlása a szervezetben változatos: PAC1 receptor található a nagyagy és a kisagy különböző részein (Masuo et al. 1992), a VPAC1 receptor a központi idegrendszer több területén fellelhető (cortex, hippocampus, thalamus, hypothalamus), a VPAC2 receptor ezzel szemben a thalamusban, amygdalában és a hídban mutatható ki nagyobb arányban (Usdin et al. 1994). A központi idegrendszeren kívüli is kimutathatók a PACAP receptorai: PAC1 található a retinában (D'Agata és Cavallaro 1998), a vesében (Peeters et al. 1999), a májban és a hasnyálmirigyben (Usdin 1994), VPAC1 receptor a tüdőben, májban, thymusban és a gastrointestinalis rendszerben

(Hashimoto et al. 1996, Joo et al. 2004), VPAC2 receptor mRNS-t leírtak a herében, a gyomorban, a pancreas  $\beta$ -sejtjeiben és a mellékvesében is (Ishihara et al. 1992, Usdin et al. 1994).

A PACAP hatása az egész szervezetben megfigyelhető, sokrétű hatással bíró polipeptidről van szó. Sejtvédő hatásait sok szervben leírták már. Cardio-, neuro-, és renoprotectiv hatását számtalan tanulmány bizonyította (Arimura et al. 2006a, 2006b, Bánki et al. 2014, Gasz et al. 2006, Horváth et al. 2011, 2019, Mori et al. 2010, Reglődi et al. 2011, 2017, 2018e). A PACAP szereppel bír a Parkinson kór kórélettanában (Reglődi et al. 2006, 2017), újabb kutatások a migrén, illetve a cluster típusú fejfájás esetén a PACAP provokáló hatását vizsgálják (Edvinsson et al. 2018). Fontos szerepet játszik a cardiovascularis rendszer és a gyomor-bél traktus területén is (Parsons és May 2019, Vu et al. 2016), védő hatása bizonyított bél ischaemia esetén (Ferencz et al. 2009, 2010a, 2010b, Horváth et al. 2016). Szintén védő hatású endotoxin indukálta léguti gyulladásban (Elekes et al. 2011). PACAP hiányában zavart szenved a spermatogenezis (Reglődi et al. 2018b), szerepe van az öregedési folyamatok számos területén is (Reglődi et al. 2018c, 2018d).

A PACAP-ot és receptorait is kimutatták az egész szervezetben, szinte minden mirigyben. Mind az endokrin, mind az exokrin mirigyek szabályozásában számos helyen részt vesz. Jelen dolgozatban az exokrin mirigyként is működő hasnyálmirigy a vizsgálat tárgya, így az egyéb külső elválasztású mirigy, mint a könnymirigy, verejtékmirigy, nyálmirigyek, emlőmirigy kutatásai jó összehasonlítást adhatnak. A könnymirigyet gazdag PACAP-erg plexus idegzi be, PAC1 receptorok felelnek a könnyelválasztás aktiválásáért (Elsås et al. 1996, Gaál et al. 2008, Nakamachi et al. 2016). Szintén PACAP-erg idegek hálózják be a nyálmirigyeket és az emlőmirigyeket (Pedersen et al. 2000, Skakkebaek et al. 1999, Tobin et al. 1995), a PACAP szekréciónak fokozó (Matoba et al. 2016) és kalcium-csatornák gátlásán keresztül fehérje termelést fokozó hatású (Calvert et al. 1998, Kamaishi et al. 2004, Mirfendereski et al. 1997, Pedersen et al. 2000, Skakkebaek et al. 1999, Tobin et al. 1995). A PACAP fokozza a verejtékmirigyek funkcióját (Sasaki et al. 2017). A PACAP kimutatható több emlős faj tejében is (Czeglédi et al. 2011, Pohóczky et al. 2020). Az exokrin hasnyálmirigyre kifejtett PACAP hatás a nyálmirigyeknél leírtakkal analóg, hatására az acinaris sejtekben fokozódik a lipáz szekrécója (Schmidt et al. 1993). Ezek mellett a polipeptid szabályozó szerepű az inzulin és glukagon szekréciónak, és a  $\beta$ -sejt proliferációban (Sakurai et al. 2011).

A PACAP és receptorainak elengedhetetlen szerepe van a sejt proliferáció, és - differenciáció területén fiziológias és patológias körülmények között (gyulladás, malignus transzformáció) is (Hamagami et al. 2009, Jung et al. 2011, Moody et al. 2003, 2016, Moody és Jensen 2016, Schulz et al. 2004, 2015). A PACAP és receptorai bizonyos tumoros elváltozásokban növekedési faktorként (Moody et al. 2003, 2016), más esetekben gátló faktorként működnek (Wojcieszak et al. 2014). A PACAP in vitro fokozza az AR4-2J patkány PC sejtvonalban a sejtek proliferációját G-protein-kötött VPAC1 receptoron keresztül (Schäfer et al. 1996), PC-ban leírták a PACAP-génhez kötött proliferációt és stressz választ (Schäfer et al. 1999), de a PC sejteken a direkt növekedés fokozó hatása még nem tisztázott. A PACAP és PAC1 expresszió megváltozik számos daganat esetében, például pajzsmirigy papillaris carcinoma és here rák (Bárdosi et al. 2016, Nakamura et al. 2014), továbbá PAC1, VPAC1 és VPAC2 mRNS-t mutattak ki  $\beta$ -, és insulinoma sejtekben is (Borboni et al. 1999).

## 2. Célkitűzések

1) A PACAP és receptorainak szerepét számos daganat típusban igen széleskörűen vizsgálták, az eredmények tumor progressziót fokozó és gátló hatást is mutattak ki különféle tumoroknál. A tumorigenezisben játszott szerepe mellett szinte minden exokrin és endokrin mirigy szabályozásában is van a PACAP-nak, vagy receptorainak szerepe.

A részletes és alapos kutatások ellenére sem tisztázott az, hogyan változik a PACAP és receptorai expressziója endokrin és exokrin hasnyálmirigy daganatok esetében.

PhD munkám első részében a PACAP és PAC1 receptor expressziójának vizsgálatát tűztem ki célul PDAC, insulinoma, és CP miatt operált betegek szövettani mintáiban.

2) A hasnyálmirigyen végzett műtétek a mai napig a beteg számára igen megterhelő, az operatőr számára pedig sokszor komoly szakmai kihívásokkal járó beavatkozások. Bár a mortalitás csökkenő tendenciájú, de még mindig magas, 30-50%. A minimálisan invazív elvek szem előtt tartása ellenére is a pancreas műtétek utáni szövődmények és a morbiditás aránya nem mutat olyan jelentősen csökkenő tendenciát, mint a sebészet más területén.

PhD munkám második részében célul tűztem ki annak elemzését, hogyan lehetne csökkenteni a nagy pancreas centrumokban is problémát jelentő posztoperatív szövődmények (különös tekintettel a POPF) előfordulása.

### **3. A PACAP és PAC1 receptor expressziójának vizsgálata pancreas ductalis adenocarcinoma, insulinoma, illetve chronicus pancreatitis miatt operált betegek szövettani mintáiban**

A dolgozat ezen részében a PACAP és PAC1 receptor expresszióját vizsgáltuk exokrin és endokrin pancreas megbetegedések esetén. Korábbi kutatások kimutatták, hogy a PACAP sejt proliferációt serkentő hatását PC sejtvonalnál in vitro, azonban az esetleges direkt növekedés fokozó hatás még tisztázott. A vizsgálat során a PACAP és PAC1 expressziót daganatos és nem daganatos szövetekben is elemeztük.

#### **3.1. Anyag és módszer**

##### *3.1.1. A betegek kiválasztása, adatgyűjtés*

Vizsgálatunk során hatéves (2012. szeptember és 2018. augusztus közötti) periódusból gyűjtöttünk betegeket. A retrospektív vizsgálat során a fenti időszakban a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinikán PDAC, finomtű aspirációs biopsziával (FTAB) igazolt insulinoma, illetve CP miatt (a műtét előtti vizsgálatok malignitás gyanúját vetették fel) operált betegek műtési preparátumaiból származó szövettani mintáit, és összegyűjtött adataikat („PTE/83069/2018” iktatószámú statisztikai és adatgyűjtési engedély alapján) elemeztük. A hatéves vizsgálati periódus során pancreatoduodenectomiás, vagy enucleatios műtétre került 55 páciens szövettani mintáját vizsgáltuk.

A betegek adatainak összegyűjtésekor külön kitértünk a műtési típus, a rutin szövettani vizsgálat eredményének, a daganat grádusának és a resectio megítélésének elemzésére is.



### 3.2.2. Szövetteni minták

A műtét során eltávolított szövetteni preparátumból új metszetek készültek, ezek kerültek a PACAP és PAC1 receptor expresszió immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatához felhasználásra. 2 µm vastagságú metszetek készültek, melyeket 4%-os pufferelt formalinban fixáltunk.

### 3.2.3. Immunhisztokémia

Az IHC vizsgálatra előkészítés során új metszetek készültek a korábbi műtéti preparátumból, majd ezeket a metszeteket standard 1:200 hígítású human anti-PACAP antitestekkel (Peninsula CA, USA), illetve 1:200 hígítású human PAC1 receptor antitestekkel (Sigma-Aldrich, Budapest, Magyarország) kezeltük. Az IHC vizsgálat EnVision FLEX vizualizációs rendszerrel, DAKO IHC automatával (Dako, Dánia) zajlott (Bardosi et al. 2016). Folyékony fast-red szubsztrátumot (Abcam, Egyesült Királyság) alkalmaztunk a festés során.

Az IHC vizsgálat eredményeit semi-quantitatív módon elemeztük tapasztalt patológus közreműködésével a következők szerint: nincs festődés, gyenge, közepes, vagy erős festődés. Az elsődleges anti-serumot használva negatív (nem festődő) kontrollt képeztünk. Pozitív kontrollként jól azonosítható elemek (sziget sejtek, idegelemek) szolgáltak. Ugyanazon hasnyálmirigy szövet daganatos és daganat-mentes részének festődési erősségét elemeztük a fent leírt semi-quantitatív módszerrel.

## 3.3. Eredmények

Az 55 páciens közül 50 beteg esetében CP, pancreas cysta, illetve szövettanilag igazolt PDAC, 5 betegnél insulinoma miatt történt műtéti beavatkozás.

A PDAC miatt operált betegek esetében 14 betegnél szövetteni mintavétel eredménye (FTAB, vagy kefe cytologia) bizonyította műtét előtt a malignitást (egy betegnél neoadjuvans chemoterapia is történt), 36 beteg cystosus pancreas elváltozás, vagy nem differenciálható hasnyálmirigy térfoglalás (CP vs. tumor) alapján került műtéti ellátásra. Utóbbi betegek esetében az eltávolított műtéti specimen 6 esetben mutatott ki malignus

elfajulást. Az 50 betegből végső eredményként 20 betegnél igazolódott adenocarcinoma.

A CP/PDAC miatt operált betegek átlag életkora a műtétkor 57 év (25-79 éves kor közötti betegek) volt, 19 nőbeteg és 31 férfibeteg került műtetre. A végső szövettani eredmény alapján elválasztva a tumoros és nem tumoros betegeket, a daganatos betegek esetében női túlsúly (12 nő, 8 férfi), a CP eseteknél jelentős férfi túlsúly (7 nőbeteg, 23 férfibeteg) volt észlelhető. A 20 tumoros beteg közül a műtéti ellátás idejében 15 betegnél volt észlelhető icterus. A tumoros betegcsoportnál 5 esetben Kausch-Whipple műtét, 15 esetben PPPD történt. A 30 CP beteg esetében döntően Frey műtét történt (20 eset), 3-3 betegnél Kausch-Whipple műtét, illetve pancreato-cysto-jejunostomia, 1-1 esetben Wirsungojejunostomia, illetve distalis pancreas resectio, 2 betegnél pedig Beger műtét történt. A műtét előtti kivizsgálás 7 betegnél Grade 2, 13 betegnél Grade 3 adenocarcinoma-t véleményezett. Ezeknél a betegeknél az eltávolított műtéti specimen patológiai vizsgálata utólagosan 11 beteg esetében igazolt Grade 2, 7 esetben Grade 3 adenocarcinoma-t, 1 beteg esetében a végleges szövettani lelet mucinosus adenocarcinoma lett. Valamennyi esetben a tumor stádiuma pT3 volt, pN0 5 esetben, pN1 15 esetben került leírásra. A resectios felszín épségét elemezve 1 minta esetében perineuralis inváziót írt le a patológus, 1 esetben véna fali tumoros infiltrációt látott, 9 esetben teljes R0 resectiot írtak le, a többi esetben a resectios felszint keskenynek (0,25-1 mm) ítélték meg. 1 beteg szövettani mintája R2 resectiot mutatott, a tumor az arteria hepatica propria-t és a vena portae-t is involválta. A többi 30 beteg esetében a szövettani vizsgálat a CP-t bizonyította, kiterjedt, súlyosan előrehaladott hegeképződéssel.

Az 5 insulinoma miatt operált beteg közül 1 betegnél szövettan igazolta az insulinomát, a többi 4 beteg esetében az eszméletvesztések, vegetatív tüneteket okozó hypoglycaemia mellett képalkotó vizsgálat (EUS, CT, MR, MR cholangiographia) vezette fel insulinoma alapos gyanúját. Az 5 beteg átlag életkora 38 év (23-48 éves életkor) volt a műtéti ellátás idején, 2 nőbeteg, 3 férfibeteg került műtetre. 3 esetben enucleatio, 1-1 esetben distalis pancreas resectio, illetve Kausch-Whipple műtét történt. 3 esetben az elváltozás a pancreas fejre, 1-1 esetben a farkra, illetve a processus uncinatusra lokalizálódott. A végleges szövettani vizsgálat 4 esetben Grade 1 insulinoma-t igazolt, Grade 2 insulinoma igazolódott 1 beteg szövettani mintájában. 3 esetben pT1, pT2 2 esetben került leírásra, a 2 Whipple műtött beteg mintájában tumorosan érintett nyirokcsomó nem volt (pN0), az enuclealt esetekben a műtéti típusból következőleg a minta nem tartalmazott semmilyen nyirokcsomót. 3 szövettani

minta resectios széle nem volt érintett (R0 resectio), 2 specimenben a szél érintett volt (R1 resectio), de nem mutatkozott sem perineuralis, sem perivascularis invasio.

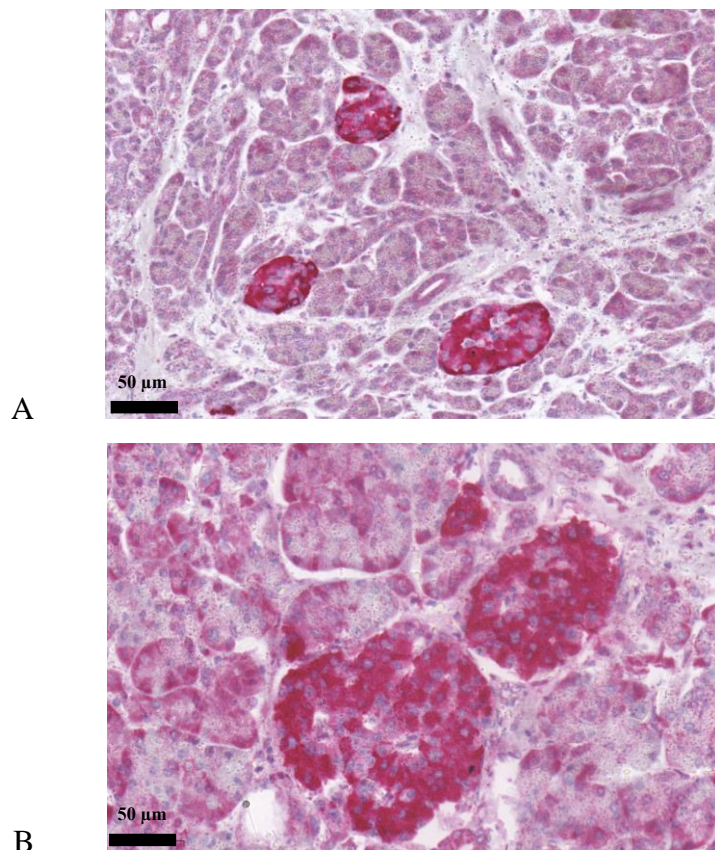
A vizsgált esetek demográfiai és egyéb adatait a 3. táblázat foglalja össze.

A betegek neme			
Összesen		Nő: 21	Férfi: 34
CP/PDAC		Nő: 19	Férfi: 31
Insulinoma		Nő: 2	Férfi: 3
Átlag életkor		CP/PDAC 57 év (25-79 év)	Insulinoma 38 év (23-48 év)
Műtétet indikáló diagnózis	CP/PDAC	Szövettanilag igazolt tumor	14 beteg
		Cystosus elváltozás, CP vs. tumor?	36 beteg (6 esetben igazolódott malignitas)
	Insulinoma	Szövettanilag igazolt insulinoma	1 beteg
		Képkötő vizsgálat vegetatív tünetek alapján	4 beteg

Műtéti ellátás típusa	Igazolt CP (n=30)	Frey műtét	20 beteg
		Whipple műtét	3 beteg
		Pancreato- cysto- jejunostomia	3 beteg
		Wirsungo- jejunostomia	1 beteg
		Distalis resectio	1 beteg
		Beger műtét	2 beteg
	Igazolt PDAC (n=20)	Whipple műtét	5 beteg
		PPPPD	15 beteg
	Insulinoma (n=5)	Enucleatio	3 beteg
		Distalis resectio	1 beteg
		Whipple műtét	1 beteg

**3. táblázat:** A vizsgált betegek (n=55) adatai, diagnózis, műtéti típus.

A PDAC betegek szövettani metszeteiben az IHC vizsgálat során mind az exokrin, mind az endokrin hasnyálmirigy részletekben is megfigyelhető volt PAC1 receptor expresszió. Erős festődés mutatkozott a Langerhans-szigetek területén is (10. ábra).

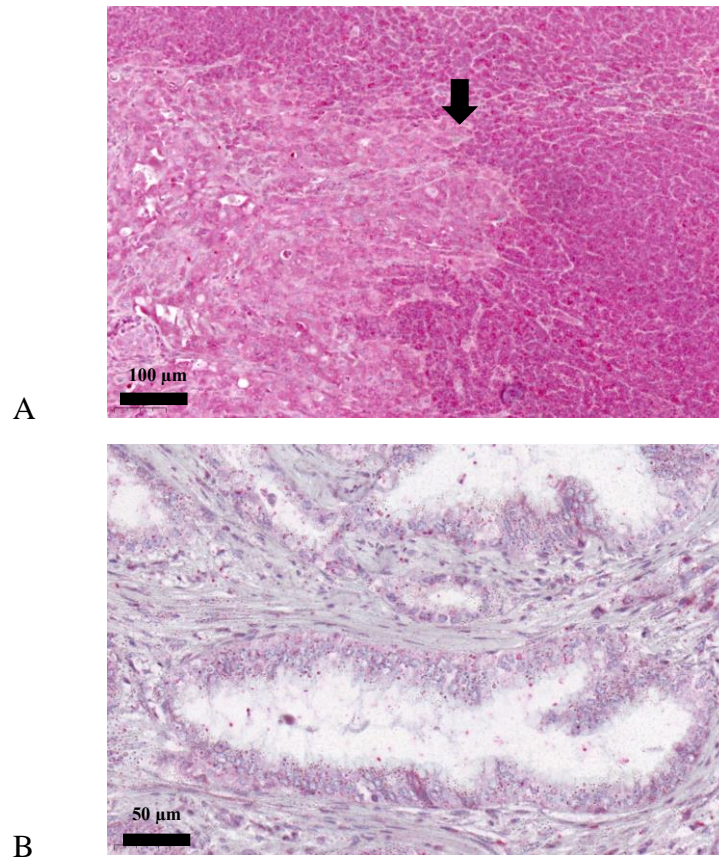


**10. ábra:** Normál pancreas szövet (A) és PDAC (B) PAC1 receptor festődése.

Mind a normál, mind a tumoros metszeteken jól megfigyelhető az exokrin és az endokrin részletekben is a PAC1 receptor festődés.

A Langerhans-szigetek erős festődése jól látható mindkét képen.

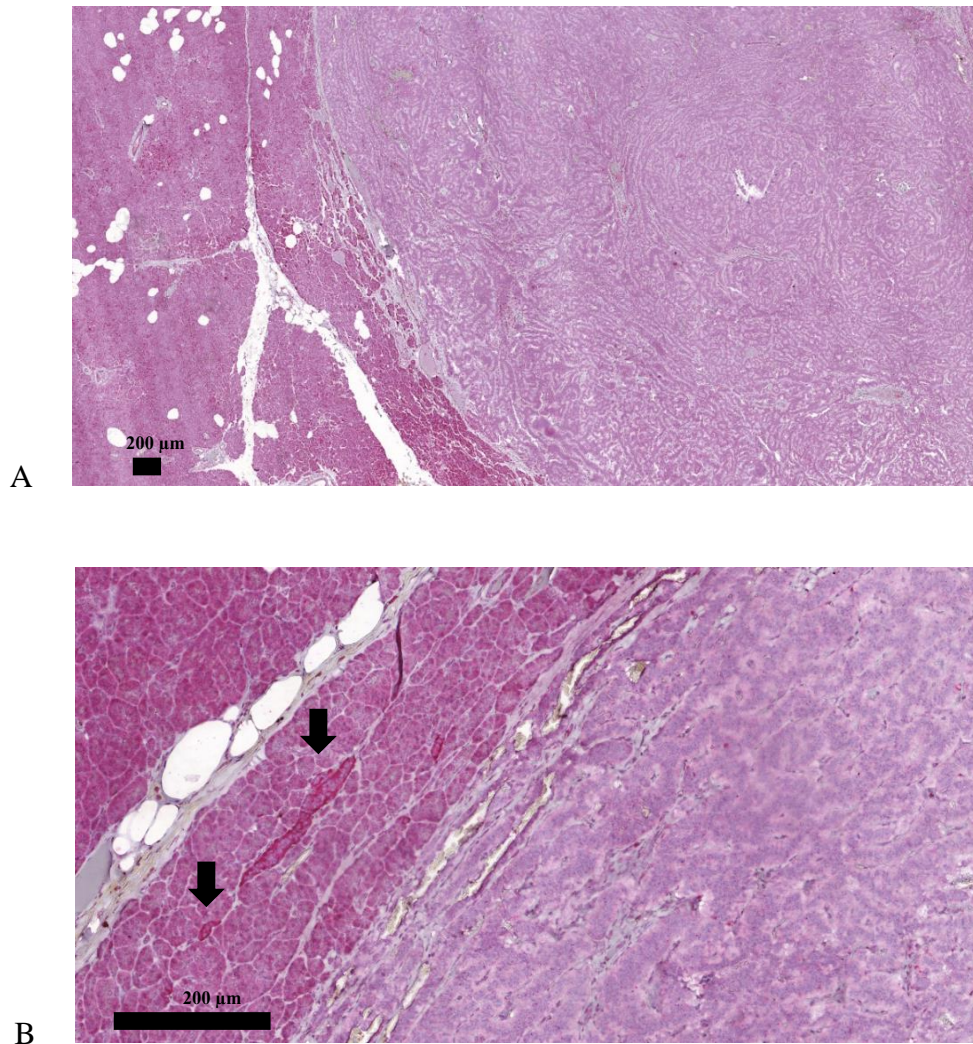
A pancreas adenocarcinomát tartalmazó szövettani metszet részletekben a nem tumoros szövetekhez képest a receptor-festődés jelentősen gyengébb volt. A különböző erősségű PAC1 receptor festődés jól látható határt képzett a normál és tumoros pancreas szövet között. A metszetekben idegelemek is fellelhetők voltak, melyek PAC1 pozitivitást nem mutattak (11. ábra).



**11. ábra:** (A) A PAC1 receptor festődés erősségében jól megfigyelhető a határ a tumoros és nem tumoros területek között (nyíl).

(B) Erős PAC1 receptor festődést mutató hasnyálmirigy szigetek, jelentősen gyengébben festődő PDAC, az ábra (A) része bal oldali területének megfelelően.

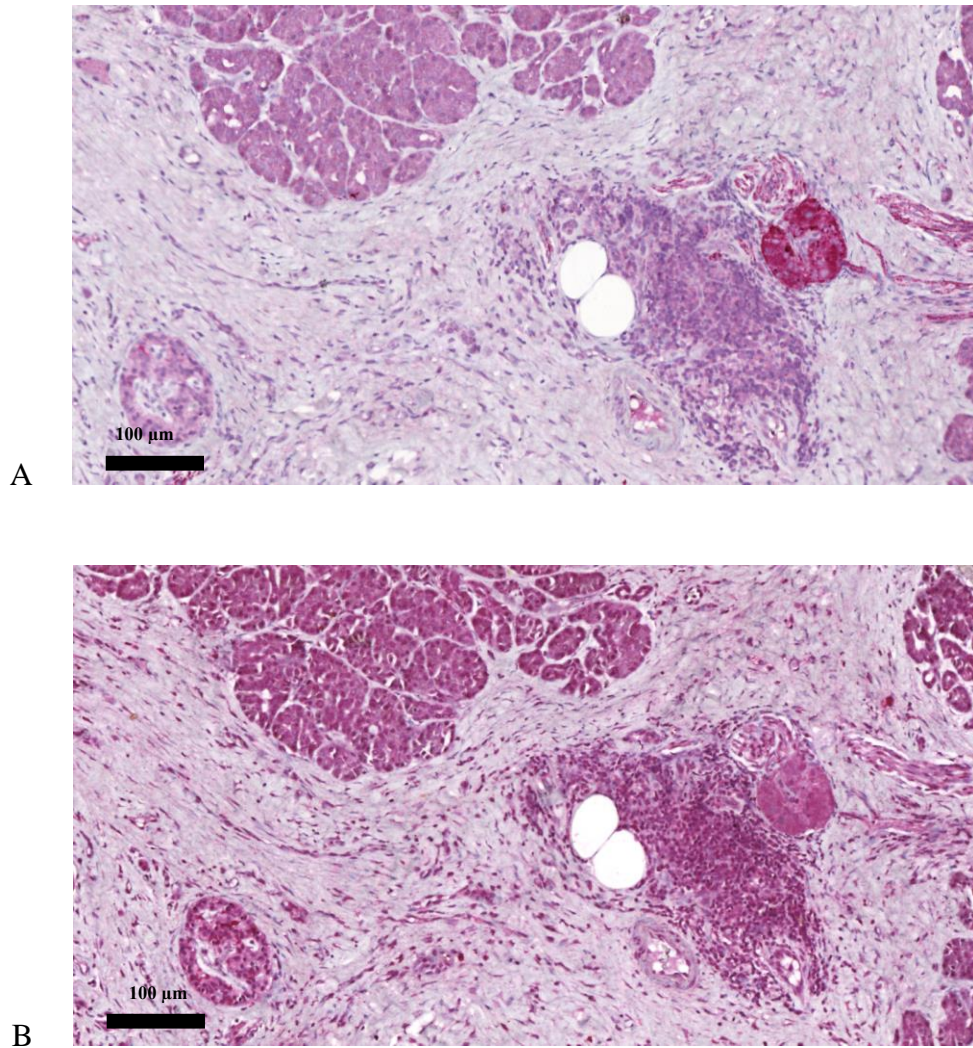
Az insulinomás betegek szövettani mintáiban a PAC1 receptor IHC festődése a PDAC betegek mintáihoz hasonlóan erős volt a Langerhans-szigetek területén, ugyanígy az egészséges exokrin részek is jelentős festődést mutattak. Az insulinoma sejtek PAC1 receptor pozitivitása jól megfigyelhető volt ugyan, de a normál szigetsejtekhez képest ez gyengébbnek mutatkozott (12. ábra).



**12. ábra:** Normál pancreas szövet és insulinoma részek PAC1 receptor festődése.

Az (A) és (B) ábrák bal oldalán (eltérő nagyításban) a normál exokrin részek enyhe festődése észlelhető, a jobb oldalon látható tumoros sejtek igen gyenge festődése mellett. Az ábra (B) részén a nyilak erősen festődő egészséges szigetsejteket jelölnek.

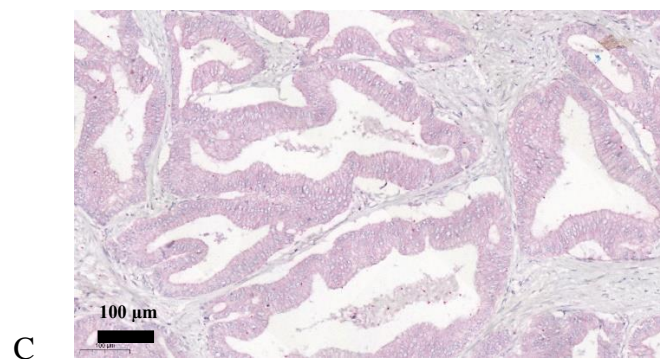
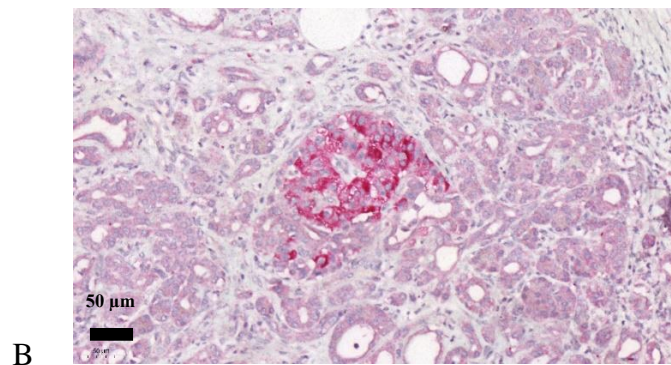
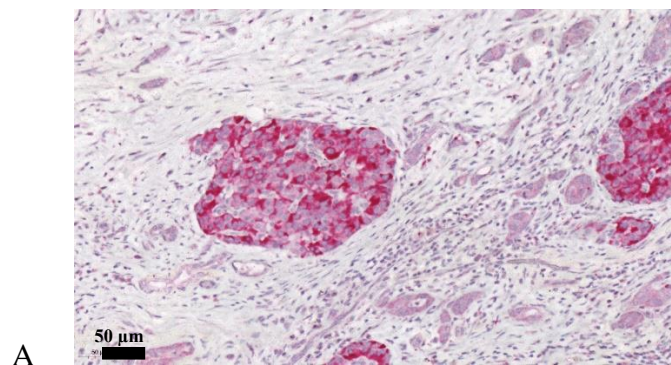
A CP betegek mintáiban jól látható volt az előrehaladott fibrosis és idült gyulladás mellett az exokrin részek, valamint a szigetsejt struktúrák csökkenése, a szigetsejtes részeken erős, a chronicusan gyulladt területeken hiányzó PAC1 festődéssel (13. ábra).

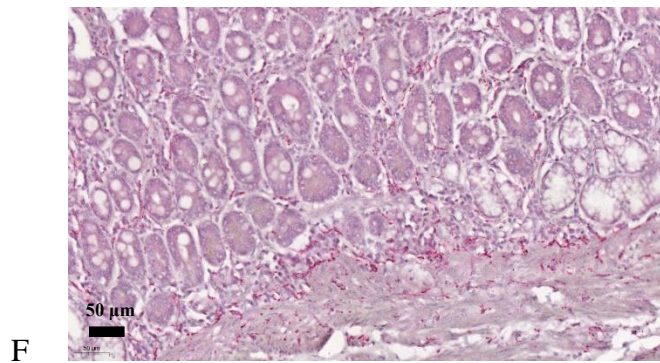
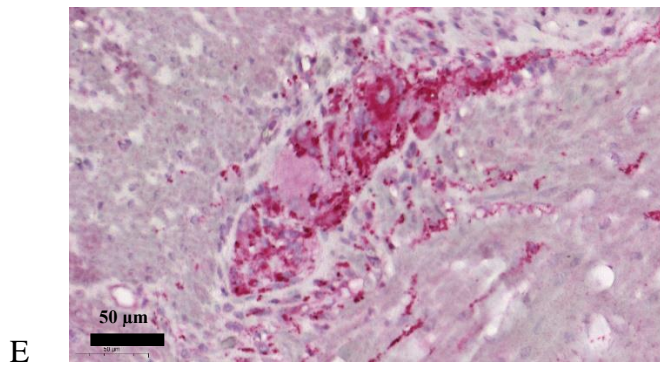
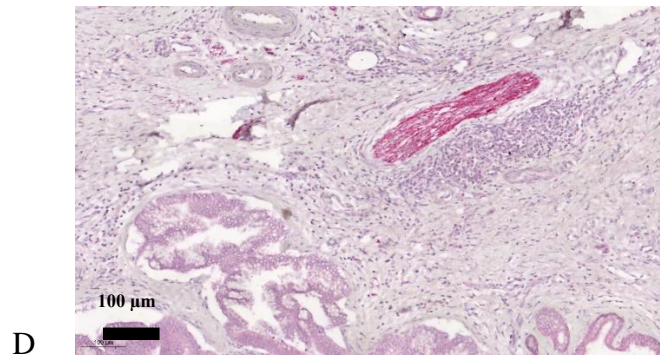


**13. ábra:** A CP metszetekben a Langerhans szigetek területén mind a PAC1 receptor (A), mind a PACAP (B) IHC normálisan erős festődést mutatott, a chronicusan gyulladt részeken a specifikus immunfestődési minta nem volt megfigyelhető.



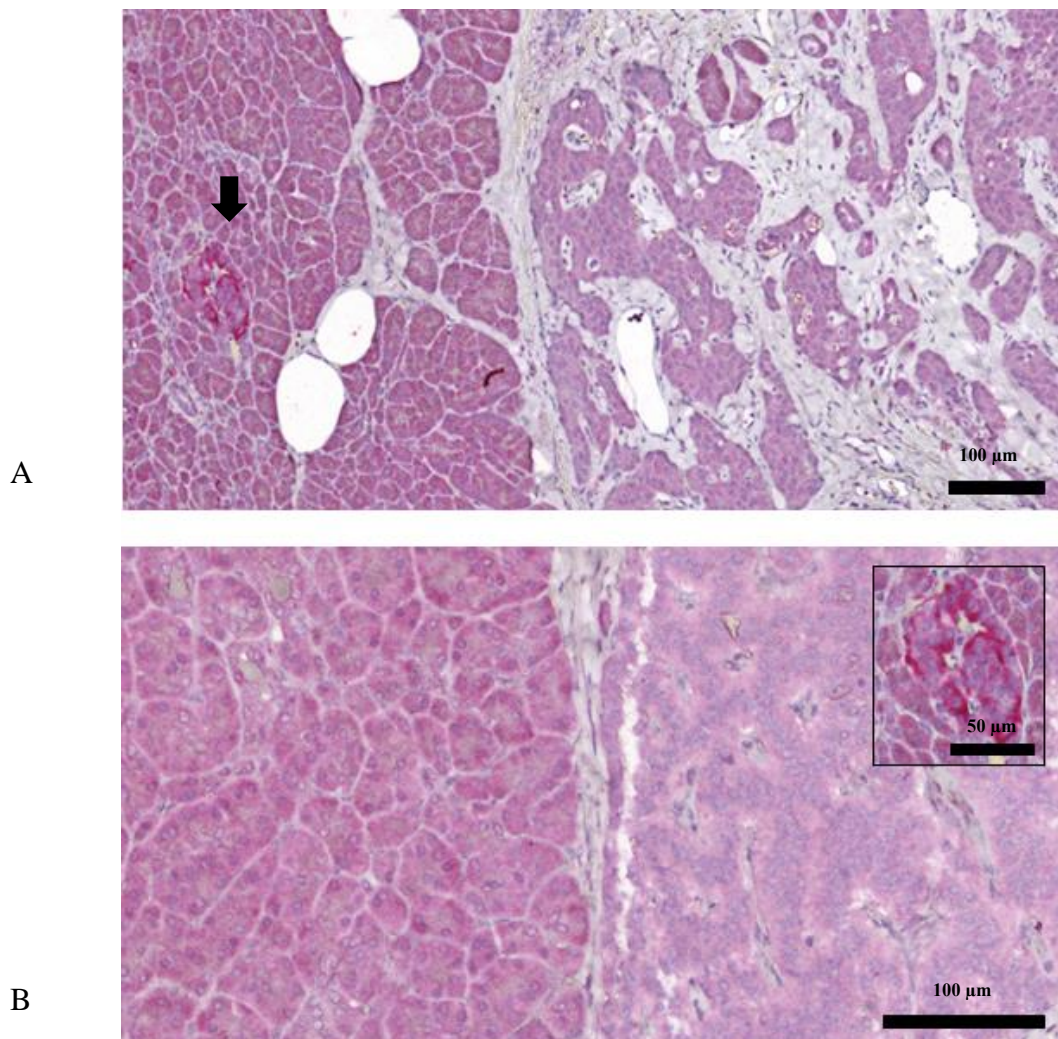
A PACAP IHC vizsgálata az exokrin PDAC minta-részletekben gyenge festődést mutatott, ezzel szemben az endokrin részletek igen erősen pozitívnak bizonyultak. A tumort tartalmazó területek PACAP-festődése gyengének mutatkozott, az idegelemek festődése erős volt. Hasonlóan erős PACAP pozitívítás volt látható a duodenum részletek idegelemeiben is (ez a terület a műtéti technika alapján a pancreatoduodenectomia során szintén eltávolításra kerül). A myentericus és submucosalis plexus PACAP festődésének erőssége markáns volt (14. ábra).





**14. ábra:** Jól megfigyelhető az endokrin szigetsejtek erős PACAP festődése (A és B). Ezzel szemben a PDAC területek PACAP festődése gyenge (C), de az intrapancreaticus idegelemek (D), ganglionok (E), és a duodenum lamina propria idegelemeinek (F) PACAP festődése jól látható.

Az insulinomából származó metszetekben a PACAP expresszió jól megfigyelhető volt, de a normál szigetsejtekhez képest gyengébben (15. ábra). A CP mintákban erős PACAP IHC festődés volt látható, a már korábban is leírt fibrosis és idült gyulladás jeleivel, megőrzött szigetsejt-struktúrákkal és elvesztett exokrin képletekkel (13. ábra)



**15. ábra:** Az insulinoma-t tartalmazó szövettani metszetekben az egészséges szigetsejtek erős PACAP festődése szembevető

(az (A) képen nyíllal jelölve és a (B) kép kinagyított részlete)

Az (A) és (B) képek bal oldalán lévő normál exokrin pancreas részek enyhén festődnek, a jobb oldalon lévő insulinoma részek PACAP festődése jelentősen gyengébb. A (B) képen a kinagyított részlet segítségével a normál hasnyálmirigy szövet és insulinoma festődési erőssége jól összehasonlítható, jelentősen különbözik.

### 3.4. Megbeszélés

Vizsgálataink során a PACAP és receptorának (PAC1 receptor) expresszióját elemeztük normál pancreas szövetet, PDAC, CP és insulinoma részeket tartalmazó szövettani mintákban. 55 betegnél végzett resectios műtét metszeteit választottuk ki, IHC vizsgálattal elemezve a különböző elváltozások festődési mintázatát, a festődés erősségét. Mivel a műtét során a tumoros (tumor gyanús) elváltozás eltávolítása ép szövetet is tartalmazó környezettel történt, a kóros és ép szövet festődésének vizsgálata egyazon metszetben történhetett, mely a mintázat még pontosabb összehasonlíthatóságát is lehetővé tette.

A mintákat összehasonlítva jól szembe tűnő volt, hogy függetlenül a tumoros elváltozás stádiumától mind a PACAP, mind a PAC1 receptor festődésének erőssége jóval gyengébb volt a PDAC-t összevetve a normál hasnyálmirigy szövetekkel.

Korábban számos növekedési faktorról nyert bizonyítást a tumorigenezisben betöltött szerepe. Az FGF (fibroblast növekedési factor) esetében összefüggést írtak le a pancreas tumor sejtek növekedésének és differenciációjának irányításában, mely ismerten erősen befolyásolja a tumor stádiumát, gyógyíthatóságát (Ndlovu et al. 2018). Ezzel egybehangzóan a TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor beta) tumor növekedésben való részvétele pancreas esetében sem kétséges (Melzer et al. 2017), az NGF (Nerve Growth Factor) erősebb expressziója rosszabb prognózist, erősebb gyulladást és fájdalmat jelezhet (Saloman et al. 2018). Hasonlóan rosszabb prognosztikát sejtet PDAC esetében az emelkedett EGF (Epidermal Growth factor) expresszió (Chiramel et al. 2017, Weiss et al. 2013, Luo et al. 2011), az IGF (Insulin-like Growth Factor) és emelkedett PC rizikó között jelentős összefüggést láttak (Gong et al. 2017). A PACAP is képes növekedési faktorként hatni, azonban az expresszió és a gátló, vagy stimuláló hatás igen változatos (Wojcieszak és Zawilska 2014, Maugeri et al. 2016, Tamas et al. 2016, Szántó et al. 2012). A PACAP hatása mellett annak receptorai is fontos szerepet játszanak számos daganattípus (emlő, prostata, tüdő, máj) kialakulásában (Reubi et al. 2000). PDAC páciensek VIP-receptor szcintigráfiája túlexpressziót mutatott ki (Hessenius et al. 2000, Raderer et al. 1998). Az in vivo vizsgálatok eredményei némely pontokban ellentmondásosak, utóbbi kivételével eddig csak in vitro vizsgálatok állnak rendelkezésre, mely egy esetleges (kellően szenzitív és specifikus) tumor marker kidolgozásához még nem elégséges, in vitro a VPAC1 túlzott expressziója nem nyert bizonyítást.

Korábbi kutatások a pancreas ductalis sejtjeiben nem láttak FGF expressziót, míg a szigetsejtekben igen magas expresszió volt megfigyelhető (Ishiwata 2018, Liu et al. 2017). Vizsgálataink során a PDAC és insulinomát tartalmazó szövettani mintáink PACAP IHC festődése ezzel azonos eredményeket hozott: a tumoros ductusok gyakorlatilag nem festődtek, az endokrin területek erős pozitivitást mutattak, a normál exokrin részek festődése gyengének mutatkozott. A tumort tartalmazó minták vizsgálata jelentősen csökkent PACAP és PAC1 receptor expressziót mutatott ki. Ugyan eddigi vizsgálataink nem tisztázták, hogy a PACAP és PAC1 receptor expresszió csökkenése a tumorigenezis következménye, vagy a csökkent PACAP/PAC1 receptor jelátvitel tumor generáló hatású-e, de az eddigi eredmények is alátámasztják a csökkent/hiányzó PACAP/PAC1 jelátvitel szerepét a tumor növekedésben, illetve differenciálódásban.

Az első vizsgálatok eredményeit felhasználva elemeztük az insulinoma, illetve CP miatt műtött betegek szövettani metszeteinek festődését.

A PACAP változatos szerepe a tumor növekedésben és differenciációban ismert (növekedést fokozhat antiapoptotikus hatása révén, tumor sejt migrációt gátolhat) (Moody et al. 2020, Tóth et al. 2020). Ugyanakkor a hatása kevésbé ismert jóindulatú tumoros megbetegedésekben, a PACAP és receptorainak hatása endokrin tumorokban pedig alig ismert, holott az endokrin szervekben a PACAP expresszió rendkívül fokozott. A PACAP gátolja a humán hypophysis adenoma sejtvonalak apoptózisát (Oka et al. 1999), megtalálható a legtöbb human pheochromocytoma-ban (Inoue et al. 2013), míg pajzsmirigy tumorokban a PACAP és PAC1 receptor expresszió alternáló (Bárdosi et al. 2016). A különböző növekedési faktorok hatása a hasnyálmirigy endokrin részén is jól megfigyelhető, NGF immunfluoreszcens jelölődése gyenge (Vidaltamayo et al. 2003), EGF, vitronectin és fibronectin adása után a JNK út fokozódása megfigyelhető insulinoma sejteken (Kacar és Bolkent 2019).

Az előző vizsgálatok eredményeivel egybehangzó festődési mintázatot találtunk a vizsgált mintáinkban: a normál exokrin hasnyálmirigy szövetek festődése erős volt, a PACAP/PAC1 receptor expresszió jelentősen csökkent, vagy hiányzott az insulinomás részeken. A CP mintákban a PACAP festődése erős volt, hiányzó PAC1 receptor festődéssel. A normál szigetsejtet tartalmazó és insulinomás részek festődési erősségét összehasonlítva az insulinomás részek festődése jelentősen gyengébb volt az egészségeshez képest. Ezek az eredmények is alátámasztják a PDAC mintáknál már felvetett hipotézist, miszerint a malignus transzformációban, a tumorigenezisben és a tumor progresszióban a PACAP/PAC1 receptor jelátvitelnek befolyásoló hatása lehet.

## **4. Pancreas resectiók szövődményeinek alakulása a posztoperatív nyomonkövetés tükrében**

A dolgozat ezen részében a hasnyálmirigy műtétek során (különös tekintettel a pancreatoduodenectomiára), a posztoperatív drainage és a drain eltávolítás optimális időpontjának meghatározását vizsgáltuk a nemzetközi irodalomban is leírt leggyakoribb korai posztoperatív szövődmény (CR-POPF) tükrében. Elemeztük saját beteganyagban a nem sebészi és sebészi komplikációk előfordulását a dohányzacskó öltéses pancreatojejunostomia (PJ) alkalmazása mellett. Vizsgáltuk a hasnyálmirigy anasztomózis előtt visszahagyott puha szilikon drainen ürülő váladék amiláz tartalmát a korai posztoperatív napokon és a drain tervezett eltávolításának a napján is. Ezek alapján kerestünk összefüggést a CR-POPF előfordulás, a drain váladék amiláz szintjének változása és a drain eltávolítás időpontja tekintetében.

### **4.1. Anyag és módszer**

#### *4.1.1. A betegek kiválasztása, adatgyűjtés*

2013. január és 2020. március közötti időszakban a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Sebészeti Klinikán döntően hasnyálmirigy daganatos elváltozása, epehólyag, epeúti és duodenum malignus elváltozása miatt pancreatoduodenectomián átesett 130 beteg adatait elemeztük.

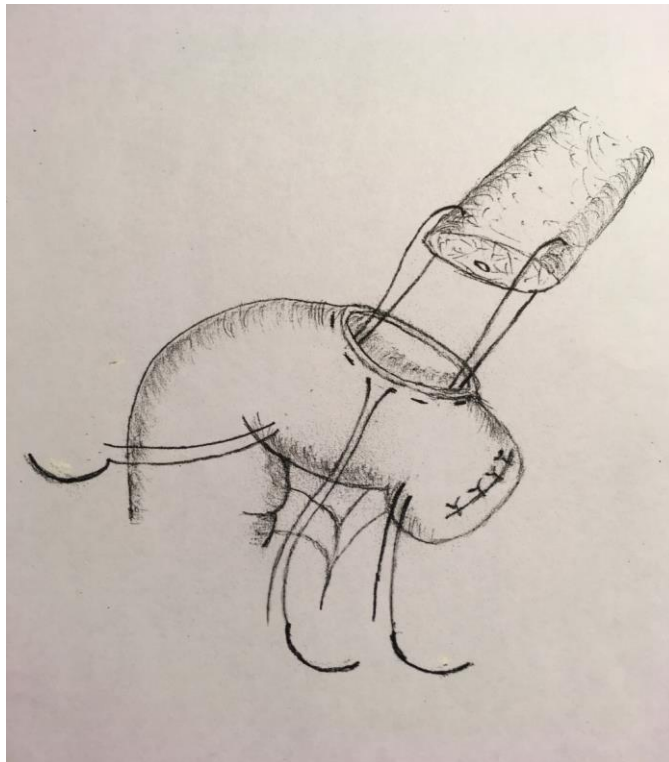
A vizsgált esetek demográfiai és egyéb adatait a 4. táblázat foglalja össze.

A betegek neme	Nő: 67	Férfi: 63
A betegek átlag életkora: 60 év (23 – 81 év)		
Műtétet indikáló diagnózis	Pancreas tumor	81 beteg
	Vater papilla daganat	24 beteg
	Distalis epeúti malignitas	12 beteg
	Chronicus pancreatitis	5 beteg
	Duodenum tumor	4 beteg
	Epehólyag tumor	4 beteg
Műtéti ellátás típusa	Pylorus megtartásos műtét	56 beteg
	Antrum resectio	74 beteg

**4. táblázat:** A vizsgált betegek (n=130) adatai, diagnózis, műtéti típus.

#### 4.1.2. Műtét, laboratóriumi vizsgálat

A műtét során az elváltozás radikális eltávolítása és regionális lymphadectomia után vég az oldalhoz PJ készült dohányzacskó öltéses módszerrel. A műtétek során a resectált hasnyálmirigy csonkot mobilizáltuk, majd a lezárt jejunum végétől 2-3 cm távolságra az anti-mesenterialis oldalon megfelelő nagyságú nyílást készítettünk, mely körül 2/0 monofil nem felszívódó fonállal dohányzacskó öltést helyeztünk be. A pancreascsonk cranialis és caudalis sarkánál egy-egy U-öltést raktunk be 3/0 monofil felszívódó öltéssel, melyekkel behúztuk a pancreast a bél lumenébe, majd ezeket megcsomóztuk. Végül a bél mucosájának befordítása után megcsomóztuk a dohányzacskó öltést is (16. ábra). Az anasztomózis elé egy puha szilikon drain csövet helyeztünk, melyet a csepléssel fedtünk.



**16. ábra:** A pancreatojejunostomia sémája

(Kelemen et al. 2016)



A drain váladékából amiláz szintet mérettünk a műtét utáni napokon és közvetlenül a drain eltávolítása előtt. A drain eltávolítás menete a Verona csoport elvei szerint történt (Bassi et al. 2010), Octreotide adás csak kimutatható POPF esetén történt.

Vizsgált eseteinkben a műtét során behelyezett hasi drain-t a drain váladék amiláz tartalmának függvényében (5 000 U/l határ; Bassi et al. 2010) távolítottuk el. Két csoportra osztottuk a betegeket: az első csoportban átlagosan 2 137 U/l volt a drain amiláz szint az első posztoperatív napon, ez a negyedik napra átlagosan 264 U/l értékre csökkent, a drain eltávolításra került, pancreas sipoly nem alakult ki. A másik betegcsoportnál a drain amiláz átlagos szintje jóval magasabb volt (19 550 U/l), itt hosszabb drainage mellett döntöttünk. A drain eltávolítása a váladék amiláz szintjének megfelelő mértékű csökkenése, a fistula záródása után történt meg.

#### *4.1.3. Adatelemzés*

Vizsgáltuk a perioperatív mortalitást, a reoperációk arányát, a műtét utáni összesített morbiditást, illetve külön elemeztük a már korábban kifejtett két leggyakoribb komplikáció (DGE, POPF) előfordulását. A műtét során behelyezett hasi drain-en ürülő váladék amiláz szintjét (amennyiben az adat hozzáférhető volt) összehasonlítottuk, ez alapján két csoportot hozva létre a betegekből (nincs fistula, klinikailag releváns pancreas fistula - Grade B/C - fistula).

## 4.2. Eredmények

A nemek szerinti megoszlás közel azonos volt (67 nő-, 63 férfibeteg), a betegek átlagéletkora 60 (23-81) év volt a műtét idején. Az operált 130 páciens közül 81 betegnél PC, 24 esetben Vater papilla daganat, 12 betegnél distalis epeúti malignitas, 5 esetben CP, 4 esetben duodenum, másik 4 esetben epehólyag tumor volt a műtétet indokló diagnózis. 56 betegnél pylorus megtartásos technikával történt pancreas resectios műtét, 74 beteg esetében részleges antrum resectio is történt.

A műtét során 66 esetben normál, 64 esetben fibroticus volt a maradék pancreas.

A műtétet általánosságban 2-3 napos intenzív osztályos kezelés követte, az átlagos kórházi kezelés 13 napig (7-75 nap) tartott. Az operatív mortalitás 0,7 % volt (1 beteg; halál oka nem sebészi szövődemény volt), 7 esetben (5,3 %) vált szükségessé reoperáció (2 betegnél műtétet igénylő hasfali disruptio alakult ki, 2 betegnél hasüregi tályog feltárása történt, 1 beteg esetében a pancreatectomiát komplettálni kellett, 1-1 betegnél a hepatico-jejunostomia szűkülete, illetve a hasnyálmirigy resectios felszínének vérzése miatt vált szükségessé újabb műtét). A nem sebészi komplikációk az egyéb esetekben is észlelhető komplikációk (tüdőgyulladás, szívritmus zavar, uroinfekció, mellúri folyadékgyülem) voltak. A teljes morbiditási ráta 43,8 % volt, a klinikailag releváns posztoperatív pancreas fistula pedig 6,9 %-ban fordult elő (9 eset), továbbá 4 %-os DGE rátát (5 eset) lehetett megfigyelni.

A sebészi és nem sebészi komplikációkat a 5. táblázat foglalja össze.

Nem sebészi komplikációk 26 eset (20%)	Tüdőgyulladás, légzési elégtelenség, szívritmus zavar, hydrothorax, veseelégtelenség, húgyuti infekció	
Sebészi komplikációk 31 eset (23,8%)	14 eset (10,7%)	Sebgyógyulási zavar
	1 eset (0,76%)	Hepatico-jejunostomia szűkülete
	2 eset (1,52%)	Hasfali szétválás
	1 eset (0,76%)	Vérzés a műtét után
	0 eset	Epesispoly
	5 eset (4%)	DGE (Grade A)
	9 eset (6,9%)	CR-POPF 6 eset Grade B (4,6%) 3 eset Grade C (2,3%)  Puha pancreas (66 eset): 7 esetben (10,6%) Fibroticus pancreas (64 eset): 2 esetben (3,1%)
Reoperáció	7 eset (5,3%)	1 eset (0,76%)
	2 eset (1,52%)	Hasfali szétválás
	2 eset (1,52%)	Hasúri tályog drainage
	1 eset (0,76%)	Complectios pancreatectomia
	1 eset (0,76%)	Hepatico-jejunostomia szűkülete
	1 eset (0,76%)	Pancreas resectios felszín vérzése

**5. táblázat:** A sebészi és nem sebészi komplikációk megoszlása.

84 beteg esetében került sor az első műtét utáni napon a drain folyadék amiláz szintjének meghatározására. Ezeket a betegeket két csoportra osztottuk:

1. csoport (75 beteg): nem alakult ki pancreas fistula;
2. csoport (9 beteg): klinikailag releváns posztoperatív pancreas fistula alakult ki (CR-POPF).

Az 1. csoportnál (75 beteg a vizsgált 84 esetből) az esetek döntő részében a drain váladék amiláz szintje 5 000 U/l alatt maradt (átlagosan 2 737 U/l, range 6-46 000 U/l), ez alól 9 eset jelentett kivételt, akiknél viszont a későbbi napokon az amiláz szint rapidan lecsökkent. Ennél a csoportnál a drain átlagosan a negyedik (2-6) műtét utáni napon került eltávolításra, ekkor az amiláz szint átlagosan 264 U/l (3-3 370 U/l) szintre csökkent. Az 1. csoport egyik betegénél sem volt CR-POPF megfigyelhető.

A 2. csoport (9 beteg a vizsgált 84 esetből) esetében az amiláz szint az 5 000 U/l értéket messze meghaladta (átlag érték 19 550 U/l volt, range 28-63 690 U/l). Ebben a csoportban egy eset volt kivétel, ahol az amiláz szint 5 000 U/l alatti értéket mutatott, de később jelentősen megemelkedett. Ennél a csoportnál a draint huzamosabb ideig hagytuk bent. A 2. csoport betegeinél Octreotide adása mellett döntöttünk, illetve két betegnél ismételt műtetre volt szükség, sikertelen intervenció (radiológiai) drainage után, hasüregi tályog miatt.

### **4.3. Megbeszélés**

A betegadatok elemzése során a hasnyálmirigy műtétek után előforduló leggyakoribb szövődmények közül a POPF rizikójának csökkentésére irányuló módszereket vizsgáltuk.

A hétéves vizsgálati időszak 130 betegnek perioperatív eredményeit és posztoperatív szövődményeinek előfordulását elemeztük.

A betegek nem és kor szerinti megoszlása nemzetközileg is leírt trendeket tükrözött, az esetek nagyobbik része pancreas tumor volt, ez az előfordulás egybehangzó a pancreas

régióban leírt daganatok előfordulási arányával (3. táblázat). A műtét során közel azonos arányban (66 vs. 64 eset) észleltünk puha, illetve fibroticus hasnyálmirigy csonkot. A műtéthez köthető morbiditási és mortalitási arányok a világ más részein működő nagy pancreas centrumok mutatóihoz hasonlóan bizonyultak (4. táblázat). A reoperációk előfordulásának csökkentésére jó lehetőség a posztoperatív folyadékgyülemek UH-vezérelt drainage-a, aspiratio-ja, ennek sikere azonban függ a beteg alkattól, a vizsgáló gyakorlatától is.

Tapasztalataink alapján, más szerzők (Schorn et al. 2019) eredményeivel egybehangzóan, a DGE előfordulási aránya az antecolicus gastro-entero anasztomózissal (kombinálva Braun enetero-entero anasztomózissal) hatékonyan csökkenthető (Ferencz et al. 2021).

Anasztomózis képzési módszerünk módosítása egy eredetileg binding anasztomózisnak nevezett technikának, illetve a dohányzacskóöltéses PJ-nak (Peng et al. 2011, Spivack és Wile 1994, Bartsch et al. 2012). Ezek során is az volt a vezérlő elv, hogy a hasüreg felé ne kerüljön szűrőcsatorna, ami mentén pancreas fistula alakulhat ki. Ez a dohányzacskóöltéses módszerünk esetén is megvalósul. Az öltés megcsomózásakor azonban fontos a jejunum mucosának a bél lumenébe történő befördítése, melyre fokozott figyelmet kell fordítani (ismert, hogy a serosa rétegek minden anasztomózis esetében jobban gyógyulnak). A POPF előfordulása a vizsgált beteganyag esetében az irodalomban (ISGPS adatok) szerepeltetett 14,5%-nál (Eshmunov et al. 2018) kevesebbnek mutatkozott. Az eddigi eredmények azt mutatják, hogy ez a módszer egyszerűen és gyorsan kivitelezhető (csak három öltésre van szükség) és kellően biztonságosnak mutatkozik.

A mai napig nincs egyértelmű konszenzus a hasnyálmirigy műtétek utáni hasúri drainage tekintetében. Egyes szerzők (Conlon et al. 2001, Witzigmann et al. 2016) a hasi sebészet számos más területén is egyre széleskörűbben elterjedő nézetet vallják: nincs szükség hasüregi drainage-ra, elhagyásuk nem növeli a posztoperatív szövődmények arányát. A hasnyálmirigy műtétek esetében ez a szövődmény leggyakrabban a POPF. Amennyiben drainage-ra kerülne sor, akkor annak korai vagy késői eltávolítása a kérdés (Bassi et al. 2010). A vizsgált műtétek során a beavatkozás végén hasi drain visszahagyása történt, az eltávolítás időpontja a betegeknél alapvetően a Verona-kritériumok (Bassi et al. 2010) alapján került meghatározásra. Eredményeink alátámasztják azt az ajánlást, miszerint az első posztoperatív napon mért drain amiláz szint, de legfőképpen a későbbi napokon észlelt tendencia jól tükrözi az esetleges

POPF kialakulásának rizikóját, jó támpontot adva a drain eltávolítás megfelelő idejének kiválasztásához. A tendencia fontosságát bizonyítják a mindkét csoportban észlelt kivételek (amikor az első napon az amiláz szint 5000 feletti, illetve alatti volt), amikor is a magas első napi érték, de rapid esökkenés esetén a drain eltávolítható, míg alacsony szint fokozatos emelkedése pancreas fistulára utal és hosszabb drainage-ra van szükség. Ez alapján a drain eltávolítás előtt ajánlatos a drain amiláz szint meghatározása és annak összehasonlítása az első posztoperatív nap eredményével: ha az első napi érték 5 000 U/l alatti és 350 U/l alatti a harmadik posztoperatív napon, a korai drain eltávolítás biztonságosnak tűnik (Villafane-Ferriol et al. 2018).

A puha szilikon drain a pancreas anasztomózis közelében hagyva (nem érintkezhet a pancreatojejunostomával) tapasztalataink szerint szövődmény veszéllyel nem fenyeget, ugyanakkor lehetőséget nyújt a drain amiláz szint mérésére, mely segít a mielőbbi drain eltávolítást, ezáltal a POPF arányának csökkentését.

## 5. Új eredmények ismertetése

1. PACAP és PAC1 receptor expresszió vizsgálata humán, PDAC miatt műtéten átesett betegek szövettani mintáiban.

IHC vizsgálataink során kimutattuk, hogy a hasnyálmirigy daganatok döntő többségét kitevő tumor típusban, a ductalis adenocarcinoma-ban mind a PACAP, mind annak specifikus kötődéssel bíró receptora, a PAC1 receptor jelentősen gyengébb festődési mintát mutatott a daganatos sejteket körülvevő ép működésű exokrin pancreas sejtekhez képest. Jól szembetűnő volt az is, miszerint az észlelt festődési erősség teljes mértékben független volt az eltávolított tumor onkológiai szempontú stádiumától.

Ez a mintázat a csökkent PACAP/PAC1 receptor malignus transzformációt serkentő és daganatsejt túlélést segítő hatását sejteti. Az onkológiai stádiumtól független festődési erősség hipotézisünket tovább erősíti.

2. PACAP és PAC1 receptor expresszió insulinoma, vagy CP miatt operált betegek szövettani mintáiban.

Szintén IHC vizsgálatnak vetettük alá szövettanilag nem malignus, de gyakran igen súlyos klinikai tüneteket okozó hasnyálmirigy megbetegedésben szenvedő, emiatt operált betegek szövettani mintáit. Benignus tumort az insulinoma, nem tumoros állapotot az idült hasnyálmirigy gyulladás reprezentált.

Az insulinoma miatt operált betegek mintáiban a PACAP és a PAC1 receptor expressziója is jelentősen gyengébb volt összehasonlítva a környező exokrin hasnyálmirigy szövetekhez képest. Összevetve a normál működésű szigetsejtek festődési mintázatával, az insulinomás

részek IHC festődése ezekben az esetekben is sokkal gyengébbnek mutatkozott. A CP minták esetében erős PACAP IHC festődést találtunk, melyet hiányzó PAC1 receptor festődés kísért.

Eredményeink tovább erősítették a PACAP/PAC1 receptor vonal malignus transzformációban játszott szerepét. A normálisan működő és tumoros szigetsejtek összehasonlítása alapján gyanút vet fel a daganatos átalakulásban a PACAP/PAC1 receptor jelátvitel szerepe. Ezt alátámaszthatni látszik analóg módon a normál exokrin szövet-CP-PDAC összehasonlítás is.

### 3. Pancreas resectiok szövődményeinek alakulása a posztoperatív nyomonkövetés tükrében.

Az összegyűjtött retrospektív adatok alapján elmondható, hogy a nemzetközi irodalommal összehasonlítható betegpopuláció, daganattípus és műtéti módszer jellemzi klinikánkat is, más hasnyálmirigy sebészettel foglalkozó centrumokban is ismertetett posztoperatív eredményekkel, és perioperatív kimenetellel.

Tapasztalataink alapján kedvező eredményeket hozott a minél kevesebb öltés használata, ami az általunk módosított dohányzacskóöltéses PJ használata során megvalósult. Lényeges, hogy a varrat és a fonal által képzett szűrőcsatorna ne kommunikáljon a hasüreggel, így hasnyál arra nem szivároghat, ami tovább csökkentheti a szövődmények kockázatát.

Munkánk során a pancreatojejunostomia utáni drainage-t preferáltuk. Ennek segítségével lehetőség nyílt a drain váladék amiláz szintjének monitorozására a posztoperatív időszakban, ami alapján szempont rendszert dolgoztunk ki a drain eltávolítás idejének a meghatározására. Megállapítottuk, hogy nemcsak az első napi érték a fontos, de a tendencia a perdöntő annak meghatározásához, hogy meddig van szükség drainage-ra. Megtudhatjuk, hogy mikor lehet már korán eltávolítani a draint (a fölöslegesen tovább benthagyott drain valóban káros lehet a felülfertőződés és a lokális irritáció veszélye miatt). Ha viszont az amiláz



szint alakulása pancreas fistula kialakulására utal, akkor a drainage fenntartásával a helyzet kezelhető. Drain hiányában az UH vezérelt drainage-ra lennének hagyatkozva, ami nem mindig sikeres és a behelyezett drain vastagsága sem hasonlítható a sebészi drainéhez. Elmondható, hogy a fenti megállapítások jól hasznosíthatónak és megbízhatónak bizonyultak a POPF rizikójának csökkentésében.

## 6. Irodalomjegyzék

1. Arimura A, Somogyvári-Vigh A, Miyata A, Mizuno K, Coy D H, Kitada C: Tissue distribution of PACAP as determined by RIA: highly abundant in the rat brain and testes. *Endocrinology* 1991; 129: 2787-2789. doi: 10.1210/endo-129-5-2787.
2. Arimura A, Li M, Batuman V: Potential protective action of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP38) on in vitro and in vivo models of myeloma kidney injury. *Blood* 2006a; 107: 661–668. doi: 10.1182/blood-2005-03-1186.
3. Arimura A, Li M, Batuman V: Treatment of renal failure associated with multiple myeloma and other diseases by PACAP-38. *Ann. NY Acad. Sci* 2006b; 1070: 1-4. doi: 10.1196/annals.1317.093.
4. Assifi MM, Lindenmeyer J, Leiby BE, Grunwald Z, Rosato EL, Kennedy EP, Yeo CJ, Berger AC: Surgical Apgar Score Predicts Perioperative Morbidity in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy at a High-Volume Center. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 275-281. doi: 10.1007/s11605-011-1733-1.
5. Banki E, Kovacs K, Nagy D, Juhasz T, Degrell P, Csanaky K, Kiss P, Jancso G, Toth G, Tamas A, Reglodi D: Molecular mechanisms underlying the nephroprotective effects of PACAP in diabetes. *J Mol Neurosci* 2014; 54: 300-309. doi: 10.1007/s12031-014-0249-z.
6. Bardosi S, Bardosi A, Nagy Z, Reglodi D: Expression of PACAp and PAC1 receptor in normal thyroid gland and in thyroid papillary carcinoma. *J Mol Neurosci* 2016; 60: 171-178. doi: 10.1007/s12031-016-0823-7.
7. Barenboim A, Lahat G, Geva R, Nachmany I, Nakache R, Goykhman Y, Brazowski E, Rosen G, Isakov O, Wolf I, Klausner JM, Lubezky N: Neoadjuvant FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer: An intention to treat analysis. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 1619-1623. doi: 10.1016/j.ejso.2018.07.057.
8. Barreto SG, Neale RE: Vitamin D and pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2015; 368: 1-6. doi: 10.1016/j.canlet.2015.06.030.
9. Bartsch DK, Langer P, Kanngiesser V, Fendrich V, Dietzel K: A simple and safe anastomosis for pancreatogastrostomy using one binding purse-string and

- two transfixing mattress sutures. *Int J Surg Oncol* 2012; 1-7. doi: 10.1155/2012/718637.
10. Bassi C, Molinari E, Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, Talamini G, Pederzoli P: Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252: 207-214. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181e61e88.
  11. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Hilal MA, Adham M, Allen P, Andersson R, Asbun HJ, Besselink MG, Conlon K, Del Chiaro M, Falconi M, Fernandez-Cruz L, Fernandez-Del Castillo C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hackert T, Izbicki J, Lillemoe KD, Neoptolemos JP, Olah A, Schulick R, Shrikhande SV, Takada T, Takaori K, Traverso W, Vollmer CR, Wolfgang CL, Yeo CJ, Salvia R, Buchler M, International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS): The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 2017; 161: 584-591. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014.
  12. Blumgart LH: A new technique for pancreatojejunostomy. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 557.
  13. Borboni P, Porzio O, Pierucci D, Cicconi S, Magnaterra R, Federici M, Sesti G, Lauro D, D'Agata V, Cavallaro S, Marlier LNJ-L: Molecular and Functional Characterization of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP-38)/Vasoactive Intestinal Polypeptide Receptors in Pancreatic  $\beta$ -Cells and Effects of PACAP-38 on Components of the Insulin Secretory System. *Endocrinology* 1999; 140: 5530-5537. doi: 10.1210/endo.140.12.7208.
  14. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, Negri E, Li D, Risch HA, Olson SH, Gallinger S, Miller AB, Bueno-de-Mesquita HB, Talamini R, Polesel JE, Ghadirian P, Baghurst PA, Zatonski W, Fontham E, Bamlet WR, Holly EA, Bertuccio P, Gao YT, Hassan M, Yu H, Kurtz RC, Cotterchio M, Su J, Maisonneuve P, Duell EJ, Boffetta P, La Vecchia C: Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol* 2012; 23: 1880-1888. doi: 10.1093/annonc/mdr541.
  15. Bratlie SO, Søreide K: Surgical Palliation for Inoperable Pancreatic Cancer. In: *Textbook of Pancreatic Cancer*, 2021.

16. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
17. Burns WR, Edil BH: Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13: 24-34. doi: 10.1007/s11864-011-0172-2.
18. Büchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V, Z'Graggen K: Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg* 2000; 87: 883-889. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01465.x.
19. Büchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K: Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 2003; 138: 1310-1314; discussion 1315. doi: 10.1001/archsurg.138.12.1310.
20. Büchler MW, Friess H: Evidence Forward, Drainage on Retreat: Still We Ignore and Drain!? *Ann Surg* 2006; 244: 8–9. doi: 10.1097/01.sla.0000225046.43968.eb.
21. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM Jr: A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2013; 216: 1-14. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002.
22. Calvert PA, Heck PM, Edwards AV: Autonomic control of submandibular protein secretion in the anaesthetized calf. *Exp Physiol* 1998; 83: 545-556. doi: 10.1113/expphysiol.1998.sp004137.
23. Cao Z, Luo W, Qiu J, Liu Y, Zheng L, Zhang T: Is Invagination Anastomosis More Effective in Reducing Clinically Relevant Pancreatic Fistula for Soft Pancreas After Pancreaticoduodenectomy Under Novel Fistula Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020; 10: 1637. doi: 10.3389/fonc.2020.01637.
24. Carriaga MT, Henson DE: Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer*. 1995; 75: 171-190. doi: 10.1002/1097-0142(19950101)75:1+<171::aid-cncr2820751306>3.0.co;2-2.

25. Cassinotto C, Sa-Cunha A, Trillaud H: Radiological evaluation of response to neoadjuvant treatment in pancreatic cancer. *Diagn Interv Imaging* 2016; 97: 1225-1232. doi: 10.1016/j.diii.2016.07.011.
26. Cazacu IM, Farkas N, Garami A, Balaskó M, Mosdósi B, Alizadeh H, Gyöngyi Z, Rakonczay Z Jr, Vigh É, Habon T, Czopf L, Lazarescu MA, Eróss B, Sahin-Tóth M, Hegyi P: Pancreatitis-Associated Genes and Pancreatic Cancer Risk. A Systematic Review and Meta-analysis. *Pancreas* 2018; 47: 1078-1086. doi: 10.1097/MPA.0000000000001145.
27. Chen J, Wang C, Han J, Luan Y, Cui Y, Shen R, Sha D, Cong L, Zhang Z, Wang W: Therapeutic effect of sunitinib malate and its influence on blood glucose concentrations in a patient with metastatic insulinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13: 737-743. doi: 10.1586/era.13.45.
28. Chiramel J, Backen AC, Pihlak R, Lamarca A, Frizziero M, Tariq N U, Hubner R A, Valle JW, Amir E, McNamara MG: Targeting the epidermal growth factor receptor in addition to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E909. doi: 10.3390/ijms18050909.
29. Coco D, Leanza S, Guerra F: Total Pancreatectomy: Indications, Advantages and Disadvantages – A Review. *Maedica (Bucur)* 2019; 14: 391-396. doi: 10.26574/maedica.2019.14.4.391.
30. Conlon KC, Labow D, Leung D, Smith A, Jarnagin W, Coit DG, Merchant N, Brennan MF: Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg* 2001; 234(4): 487-93; discussion 493-494. doi: 10.1097/00000658-200110000-00008.
31. Cubilla AL, Fortner J, Fitzgerald PJ: Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. *Cancer* 1978; 41: 880-887. doi: 10.1002/1097-0142(197803)41:3<880::aid-cncr2820410315>3.0.co;2-j.
32. Czegledi L, Tamas A, Borzsei R, Bagoly T, Kiss P, Horvath G, Brubel R, Nemeth J, Szalontai B, Szabadfi K, Javor A, Reglodi D, Helyes Zs: Presence of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the plasma and milk of ruminant animals. *Gen Comp Endocrinol* 2011; 172: 115-119. doi: 10.1016/j.ygcen.2010.12.012.

33. D'Agata V, Cavallaro S: Functional and molecular expression of PACAP/VIP receptors in the rat retina. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 54: 161-164. doi: 10.1016/s0169-328x(97)00335-5.
34. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC: Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1335-1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
35. de Mestier L, Walter T, Brixi H, Lombard-Bohas C, Cadiot G: Sunitinib achieved fast and sustained control of VIPoma symptoms. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: K1-3. doi: 10.1530/EJE-14-0682.
36. Dromain C, Déandréis D, Scoazec J-Y, Goere D, Ducreux M, Baudin E, Tselikas L: Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Diagn Interv Imaging* 2016; 97: 1241-1257. doi: 10.1016/j.diii.2016.07.012.
37. Edvinsson L, Tajti J, Szalárdy L, Vécsei L: PACAP and its role in primary headaches. *J Headache Pain* 2018; 19: 21. doi: 10.1186/s10194-018-0852-4.
38. El Nakeeb A, ElGawalby A, Ali MA, Shehta A, Hamed H, El Refea M, Moneer A, Abd El Rafee A: Efficacy of octreotide in the prevention of complications after pancreaticoduodenectomy in patients with soft pancreas and non-dilated pancreatic duct: A prospective randomized trial. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 59-63. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.01.015.
39. Elekes K, Sandor K, Moricz A, Kereskai L, Kemeny A, Szoke E, Perkecz A, Reglodi D, Hashimoto H, Pinter E, Szolcsanyi J, Zs H: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide plays an antiinflammatory role in endotoxin-induced airway inflammation: in vivo study with gene-deleted mice. *Peptides* 2011; 32: 1439-1446. doi: 10.1016/j.peptides.2011.05.008.
40. Elsås T, Uddman R, Sundler F: Pituitary adenylate cyclase-activating peptide-immunoreactive nerve fibers in the cat eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 573-580. doi: 10.1007/BF00448802.
41. Eshmuminov D, Schneider MA, Tschuor C, Raptis DA, Kambakamba P, Muller X, Lesurtel M, Clavien P-A: Systematic review and meta-analysis of postoperative pancreatic fistula rates using the updated 2016 International Study Group Pancreatic Fistula definition in patients undergoing pancreatic resection with soft and hard pancreatic texture. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 992-1003. doi: 10.1016/j.hpb.2018.04.003.

42. Ferencz A, Racz B, Tamas A, Nedvig K, Nemeth J, Kalmar-Nagy K, Horvath OP, Weber Gy, Roth E, Reglodi D: Changes and effect of PACAP-38 on intestinal ischemiareperfusion and autotransplantation. *Transplant Proc.* 2009; 41: 57-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.10.084.
43. Ferencz A, Kiss P, Weber Gy, Helyes Z, Shintani N, Baba A, Reglodi D: Comparison of intestinal warm ischemic injury in PACAP knockout and wild-type mice. *J Mol Neurosci* 2010a; 42: 435-442. doi: 10.1007/s12031-010-9357-6.
44. Ferencz A, Weber Gy, Helyes Z, Hashimoto H, Baba A, Reglodi D: Presence of endogenous PACAP-38 ameliorated intestinal cold preservation tissue injury. *J Mol Neurosci* 2010b; 42: 428-434. doi: 10.1007/s12031-010-9352-y.
45. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F: Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 15; 144: 1941-1953. doi: 10.1002/ijc.31937.
46. Fesinmeyer MD, Austin MA, Li C I, De Roos AJ, Bowen DJ: Differences in survival by histologic type of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1766-1773. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0120.
47. Fiebrich H-B, Siemerink EJM, Brouwers AH, Links TP, Remkes WS, Hospers GAP, de Vries EGE: Everolimus induces rapid plasma glucose normalization in insulinoma patients by effects on tumor as well as normal tissues. *Oncologist* 2011; 16: 783-787. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0222.
48. Flautner L: A pancreas. In: Kiss J: *Gastroenterologiai sebészet* 2002.
49. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, de Herder WW, Valk GD, Knowledge NETwork: Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: R153-163. doi: 10.1530/ERC-13-0125.
50. Fragulidis GP, Arkadopoulos N, Vassiliou I, Marinis A, Theodosopoulos T, Stafyla V, Kyriazi M, Karapanos K, Dafnios N, Polydorou A, Voros D, Smyrniotis V: Pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: the impact of the isolated jejunal loop length and anastomotic technique of the pancreatic stump. *Pancreas* 2009; 38: 177-182. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181b57705.

51. Frampas E, David A, Regenet N, Touchefeu Y, Meyer J, Merla O: Pancreatic carcinoma: Key-points from diagnosis to treatment. *Diagn Interv Imaging* 2016; 97: 1207-1223. doi: 10.1016/j.diii.2016.07.008.
52. Gaal V, Mark L, Kiss P, Kustos I, Tamas A, Kocsis B, Lubics A, Nemeth V, Nemeth A, Lujber L, Pytel J, Toth G, Reglodi D: Investigation of the effects of PACAP on the composition of tear and endolymph proteins. *J Mol Neurosci* 2008; 36: 321-329. doi: 10.1007/s12031-008-9067-5.
53. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, Sedlackova E, Toumpanakis C, Anlauf M, Cwikla JB, Caplin M, O'Toole D, Perren A, Vienna Consensus Conference participants: ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 186-194. doi: 10.1159/000443172.
54. Garcia-Carbonero R, Rinke A, Valle J W, Fazio N, Caplin M, Gorbounova V, O'Connor J, Eriksson B, Sorbye H, Kulke M, Chen J, Falkerby J, Costa F, de Herder W, Lombard-Bohas C, Pavel M, Antibes Consensus Conference participants: ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms. systemic therapy 2: chemotherapy. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 281-294. doi: 10.1159/000473892.
55. Garonzik-Wang JM, Majella Doyle MB: Pylorus Preserving Pancreaticoduodenectomy. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2015; 5: 54-58. doi: 10.1002/cld.463.
56. Gasz B, Racz B, Roth E, Borsiczky B, Ferencz A, Tamas A, Cserepes B, Lubics A, Gallyas F Jr, Toth G, Lengvari I, Reglodi D: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide protects cardiomyocytes against oxidative stress-induced apoptosis. *Peptides* 2006; 27: 87-94. doi: 10.1016/j.peptides.2005.06.022.
57. Gill G V, Rauf O, MacFarlane IA: Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J* 1997; 73: 640-641. doi: 10.1136/pgmj.73.864.640.
58. Gong Y , Zhang B, Liao Y , Tang Y , Mai C, Chen T, Tang H: Serum insulin-like growth factor axis and the risk of pancreatic cancer: Systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2017; 9: E394. doi: 10.3390/nu9040394.



59. Goode PN, Farndon JR, Anderson J, Johnston IDA, Morte JA: Diazoxide in the management of patients with insulinoma. *World J Surg* 1986; 10: 586-592. doi: 10.1007/BF01655532.
60. Gray SL, Cline DL: PACAP: Regulator of stress response. In: *Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology. Handbook of Stress Series, Volume 3.* 2019.
61. Grobmyer SR, Kooby D, Blumgart LH, Hochwald SN: Novel pancreaticojejunostomy with a low rate of anastomotic failure-related complications. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 54-59. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.020.
62. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM: Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2008a; 15: 409-427. doi: 10.1677/ERC-07-0221.
63. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM: Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008b; 19: 1727-1733. doi: 10.1093/annonc/mdn351.
64. Hall TC, Garcea G, Webb M'Balu A, Al-Leswas D, Metcalfe MS, Dennison AR: The socio-economic impact of chronic pancreatitis: a systematic review. *J Eval Clin Pract* 2014; 20: 203-207. doi:10.1111/jep.12117.
65. Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, Hartley MN, Sutton R, Neoptolemos JP: Complications of pancreatic cancer resection. *Dig Surg* 2002; 19: 138-146. doi: 10.1159/000052029.
66. Hamagami K, Sakurai Y, Shintani N, Higuchi N, Ikeda K, Hashimoto H, Suzuki A, Kiyama H, Baba A: Over-expression of pancreatic pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) aggravates cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *J Pharmacol Sci* 2009; 110: 451-458. doi: 10.1254/jphs.09119fp.
67. Harrington KA, Shukla-Dave A, Paudyal R, Do RKG: MRI of the Pancreas. *J Magn Reson Imaging* 2021; 53: 347-359. doi: 10.1002/jmri.27148.
68. Hashimoto H, Nogi H, Mori K, Ohishi H, Shigemoto R, Yamamoto K, Matsuda T, Mizuno N, Nagata S, Baba A: Distribution of the mRNA for a pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor in the rat brain: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol* 1996; 371: 567-577. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19960805)371:4<567::AID-CNE6>3.0.CO;2-2.

69. Hegyi P Jr, Soós A, Tóth E, Ébert A, Venglovecz V, Márta K, Mátrai M, Mikó A, Bajor J, Sarlós P, Vincze Á, Halász A, Izbéki F, Szepes Z, Czakó L, Kovács Gy, Papp M, Dubravcsik Zs, Varga M, Hamvas J, Németh B, Macarie M, Tüzün IA, Bordin DS, Dubtsova EA, Kiryukova MA, Khatkov IE, Bideeva T, Mickevicius A, Ramírez-Maldonado E, Sallinen V, Eróss B, Pécsi D, Szentesi A, Párniczky A, Tiszlavicz L, Hegyi P: Evidence for diagnosis of early chronic pancreatitis after three episodes of acute pancreatitis: a cross-sectional multicentre international study with experimental animal model. *Sci Rep.* 2021; 11: 1367. doi: 10.1038/s41598-020-80532-6.
70. Herold G: *Belgyógyászat* 2000.
71. Hassenius C, Bäder M, Meinhold H, Böhmig M, Faiss S, Reubi JC, Wiedenmann B: Vasoactive intestinal peptide receptor scintigraphy in patients with pancreatic adenocarcinomas or neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1684-1693. doi: 10.1007/s002590000325.
72. Hirabayashi T, Nakamachi T, Shioda SJ: Discovery of PACAP and its receptors in the brain. *J Headache Pain* 2018; 19: 28. doi: 10.1186/s10194-018-0855-1.
73. Horvath G, Brubel R, Kovacs K, Reglodi D, Opper B, Ferencz A, Szakaly P, Laszlo E, Hau L, Kiss P, Tamas A, Racz B: Effects of PACAP on oxidative stress-induced cell death in rat kidney and human hepatocyte cells. *J Mol Neurosci* 2011; 43: 67-75. doi: 10.1007/s12031-010-9428-8.
74. Horvath G, Illes A, Heimesaat MM, Bardosi A, Bardosi S, Tamas A, Fulop BD, Opper B, Nemeth J, Ferencz A, Reglodi D: Protective intestinal effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide. In: Reglodi D, Tamas A (eds) *Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide - PACAP*. Springer, Switzerland, pp 271–289, 2016.
75. Horvath G, Opper B, Reglodi D: The neuropeptide pituitary adenylate cyclaseactivating polypeptide (PACAP) is protective in inflammation and oxidative stressinduced damage in the kidney. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 4944. doi: 10.3390/ijms20194944.
76. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra D: *Tumors of the Pancreas (Afip Atlas of Tumor Pathology)*, 2007.
77. Hua J, He Z, Qian D, Meng H, Zhou B, Song Z: Duct-to-Mucosa Versus Invagination Pancreaticojejunostomy Following Pancreaticoduodenectomy: a

- Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1900-1909. doi: 10.1007/s11605-015-2913-1.
78. Inoue H, Shintani N, Sakurai Y, Higashi S, Hayata-Takano A, Baba A, Hashimoto H: PACAP inhibits  $\beta$ -cell mass expansion in a mouse model of type II diabetes: persistent suppressive effect on islet density. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 27. doi: 10.3389/fendo.2013.00027.
  79. Ishihara T, Shigemoto R, Mori K, Takahashi K, Nagata S: Functional expression and tissue distribution of a novel receptor for vasoactive intestinal polypeptide. *Neuron* 1992; 8: 811-819. doi: 10.1016/0896-6273(92)90101-i.
  80. Ishiwata T: Role of fibroblast growth factor receptor-2 splicing in normal and cancer cells. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2018; 23: 626-639. doi: 10.2741/4609.
  81. Ito T, Igarashi H, Jensen RT: Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 737-753. doi: 10.1016/j.bpg.2012.12.003.
  82. Jakab B, Reglódi D, Józsa R, Hollósy T, Tamás A, Lubics A, Lengvári I, Oroszi G, Szilvássy Z, Szolcsányi J, Németh J: Distribution of PACAP-38 in the central nervous system of various species determined by a novel radioimmunoassay. *J Biochem Biophys Methods* 2004; 61: 189-198. doi: 10.1016/j.jbbm.2004.03.002.
  83. Joo KM, Chung YH, Kim MK, Nam RH, Lee BL, Lee KH, Cha CI: Distribution of vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptors (VPAC1, VPAC2, and PAC1 receptor) in the rat brain. *J Comp Neurol* 2004; 476: 388-413. doi: 10.1002/cne.20231.
  84. Jung S, Yi L, Jeong D, Kim J, An S, Oh TJ, Kim CH, Kim CJ, Yang Y, Kim KI, Lim JS, Lee MS: The role of ADCYAP1, adenylate cyclase activating polypeptide, as a methylation biomarker for the early detection of cervical cancer. *Oncol Rep* 2011; 25: 245-252. doi: 10.3892/or\_00001067.
  85. Kacar AK, Bolkent S: Vitronectin, ibronectin and epidermal growth factor induce proliferation via the JNK and ERK pathways in insulinoma INS-1 cells. *Cytotechnology* 2019; 71(1): 209-217. doi: 10.1007/s10616-018-0277-6.
  86. Kamaishi H, Endoh T, Suzuki T: Multiple signal pathways coupling VIP and PACAP receptors to calcium channels in hamster submandibular ganglion neurons. *Auton Neurosci* 2004; 111: 15-26. doi: 10.1016/j.autneu.2004.01.002.

87. Karpiesiuk A, Palus K: Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) in Physiological and Pathological Processes within the Gastrointestinal Tract: A Review. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 8682. doi: 10.3390/ijms22168682.
88. Kartalis N, Pozzi Mucelli RM, Sundin A: Recent developments in imaging of pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 193-202.
89. Kawaida H, Kono H, Hosomura N, Amemiya H, Itakura J, Fujii H, Ichikawa D: Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 3722-3737. doi: 10.3748/wjg.v25.i28.3722.
90. Kelemen D: Pancreasbetegségek miatt végzett műtétek 2009.
91. Kelemen D, Papp R, Kaszás B, Bíró Zs, Vereczkei A: Pancreatojejunostomy with modified purse-string suture technique. *Langenbecks Arch Surg* 2016; 401: 403-407. doi: 10.1007/s00423-015-1371-2.
92. Kelemen D, Lőcsei Z, Papp R, Ferencz S, Vereczkei A: Appleby-műtét – lehetőség truncus coeliacust infiltráló pancreastest tumor sebészi kezelésére. *Magy Seb* 2018; 71: 16-20. doi: 10.1556/1046.71.2018.1.3.
93. Kingsnorth AN: Safety and function of isolated Roux loop pancreaticojejunostomy after Whipple's pancreaticoduodenectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76: 175-179.
94. Klaiber U, Leonhardt CS, Strobel O, Tjaden C, Hackert T, Neoptolemos JP: Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2018; 403: 917-932. doi: 10.1007/s00423-018-1724-8.
95. Kurumboor P, Palaniswami KN, Pramil K, George D, Ponnambathayil S, Varma D, Aikot S: Octreotide Does Not Prevent Pancreatic Fistula Following Pancreatoduodenectomy in Patients with Soft Pancreas and Non-dilated Duct: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 2038-2044. doi: 10.1007/s11605-015-2925-x.
96. Lajko A, Meggyes M, Fulop FD, Gede N, Reglodi D, Szereday L: Comparative analysis of decidual and peripheral immune cells and immune-checkpoint molecules during pregnancy in wild-type and PACAP-deficient mice. *Am J Reprod Immunol* 2018; 80: e13035. doi: 10.1111/aji.13035.

97. Le N, Sund M, Vinci A, GEMS collaborating group of Pancreas 2000: Prognostic and predictive markers in pancreatic adenocarcinoma. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 223-230. doi: 10.1016/j.dld.2015.11.001.
98. Lee ES, Lee JM: Imaging diagnosis of pancreatic cancer: A state-of-the-art review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7864-7877. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7864.
99. Li T, D'Cruz RT, Lim SY, Shelat VG: Somatostatin analogues and the risk of post-operative pancreatic fistulas after pancreatic resection - A systematic review & meta-analysis. *Pancreatology* 2020; 20: 158-168. doi: 10.1016/j.pan.2019.12.015.
100. Ling S, Feng T, Jia K, Tian Y, Li Y: Inflammation to cancer: The molecular biology in the pancreas (Review). *Oncol Lett* 2014; 7: 1747-1754. doi: 10.3892/ol.2014.2003.
101. Liu G, Xiong D, Xiao R, Huang Z: Prognostic role of fibroblast growth factor receptor 2 in human solid tumours: A systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317707424. doi: 10.1177/1010428317707424.
102. Loosen SH, Neumann UP, Trautwein C, Roderburg C, Luedde T: Current and future biomarkers for pancreatic adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317692231. doi: 10.1177/1010428317692231.
103. Luo G, Long J, Qiu L, Liu C, Xu J, Yu X: Role of epidermal growth factor receptor expression on patient survival in pancreatic cancer: A meta-analysis. *Pancreatology* 2011; 11: 595-600. doi: 10.1159/000334465.
104. Lüttges J, Vogel I, Menke M, Henne-Bruns D, Kremer B, Klöppel G: The retroperitoneal resection margin and vessel involvement are important factors determining survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Virchows Arch* 1998; 433: 237-242. doi: 10.1007/s004280050242.
105. Lyu Y, Li T, Cheng Y, Wang B, Chen L, Zhao S: Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy: An Up-to-date Meta-analysis of RCTs Applying the ISGPS (2016) Criteria. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2018; 28: 139-146. doi: 10.1097/SLE.0000000000000530.

106. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, Lévy P, Ruszniewski P: Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 849-852. doi: 10.1136/gut.51.6.849.
107. Masuo Y, Ohtaki T, Masuda Y, Tsuda M, Fujino M: Binding sites for pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP): comparison with vasoactive intestinal polypeptide (VIP) binding site localization in rat brain sections. *Brain Res* 1992; 575: 113-123. doi: 10.1016/0006-8993(92)90430-h.
108. Matoba Y, Nonaka N, Takagi Y, Imamura E, Narukawa M, Nakamachi T, Shioda S, Banks WA, Nakamura M: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide enhances saliva secretion via direct binding to PACAP receptors of major salivary glands in mice. *Anat Rec (Hoboken)* 2016; 299: 1293-1299. doi: 10.1002/ar.23388.
109. Maton PN: Use of octreotide acetate for control of symptoms in patients with islet cell tumours. *World J Surg* 1993; 17: 504-510. doi: 10.1007/BF01655110.
110. Maugeri G, D'Amico AG, Reitano R, Magro G, Cavallaro S, Salomone S, D'Agata V: PACAP and VIP inhibit the invasiveness of glioblastoma cells exposed to hypoxia through the regulation of HIF s and EGFR expression. *Front Pharmacol* 2016; 7: 139. doi: 10.3389/fphar.2016.00139.
111. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlewanger A, Grenacher L, Diener MK, Fonouni H, Golriz M, Garoussi C, Fard N, Rahbari NN, Werner J, Büchler MW: A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas* 43: 675-686. doi: 10.1097/MPA.000000000000110.
112. Melzer C, Hass R , von der Ohe J, Lehnert H, Ungefroren H: The role of TGF- $\beta$  and its crosstalk with RAC1/RAC1b signaling in breast and pancreas carcinoma. *Cell Commun Signal* 2017; 15: 19. doi: 10.1186/s12964-017-0175-0
113. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, Diener MK, Büchler MW, Friess H: Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 265-273. doi: 10.1002/bjs.5716.
114. Michaud DS, Skinner HG, Wu K, Hu F, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS: Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 518-524. doi: 10.1093/jnci/dji094.

115. Miedema BW, Sarr MG, van Heerden JA, Nagorney DM, McIlrath DC, Ilstrup D: Complications following pancreaticoduodenectomy. Current management. *Arch Surg* 1992; 127: 945-949; discussion 949-50. doi: 10.1001/archsurg.1992.01420080079012.
116. Mirfendereski S, Tobin G, Håkanson R, Ekström J: Pituitary adenylyate cyclase activating peptide (PACAP) in salivary glands of the rat: origin, and secretory and vascular effects. *Acta Physiol Scand* 1997; 160: 15-22. doi: 10.1046/j.1365-201X.1997.00010.x.
117. Miyata A, Arimura A, Dahl RR, Minamino N, Uehara A, Jiang L, Culler MD, Coy DH: Isolation of a novel 38 residue-hypothalamamic polypeptide which stimulates adenylyate cyclase in pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 164: 567-574. doi: 10.1016/0006-291x(89)91757-9.
118. Miyata A, Jiang L, Dahl RD, Kitada C, Kubo K, Fujino M, Minamino N, Arimura A: Isolation of a neuropeptide corresponding to the N-terminal 27 residues of the pituitary adenylyate cyclase activating polypeptide with 38 residues (PACAP38). *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170: 643-648. doi: 10.1016/0006-291x(90)92140-u.
119. Molinari E, Bassi C, Salvia R, Butturini G, Crippa S, Talamini G, Falconi M, Pederzoli P: Amylase value in drains after pancreatic resection as predictive factor of postoperative pancreatic fistula: results of a prospective study in 137 patients. *Ann Surg* 2007; 246: 281-287. doi: 10.1097/SLA.0b013e3180caa42f.
120. Moody TW, Chan D, Fahrenkrug J, Jensen R T: Neuropeptides as autocrine growth factors in cancer cells. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 495-509. doi: 10.2174/1381612033391621.
121. Moody TW, Nuche-Berenguer B, Jensen RT: Vasoactive intestinal peptide/pituitary adenylyate cyclase activating polypeptide, and their receptors and cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016; 23: 38-47. doi: 10.1097/MED.0000000000000218.
122. Moody TW, Jensen RT: PACAP and cancer. In: *Pituitary Adenylyate Cyclase Activating Polypeptide-PACAP*. Reglodi D and Tamas A (eds). Springer Int., Switzerland, pp 795-814, 2016.
123. Moody TW, Lee L, Jensen RT: The G protein-coupled receptor PAC1 regulates transactivation of the receptor tyrosine kinase HER3. *J Mol Neurosci* 2020; doi: 10.1007/s12031-020-01711-8.

124. Mori H, Nakamachi T, Ohtaki H, Yofu S, Sato A, Endo K, Iso Y, Suzuki H, Takeyama Y, Shintani N, Hashimoto H, Baba A, Shioda S: Cardioprotective effect of endogenous pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on doxorubicin-induced cardiomyopathy in mice. *Circ J* 2010; 74: 1183-1190. doi: 10.1253/circj.cj-09-1024.
125. Müller MW, Friess H, Leitzbach S, Michalski CW, Berberat P, Ceyhan GO, Hinz U, Ho CK, Königer J, Kleeff J, Büchler MW: Perioperative and follow-up results after central pancreatic head resection (Berne technique) in a consecutive series of patients with chronic pancreatitis. 2007; *Am J Surg* 196: 364-372. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.08.065.
126. Nakamachi T, Ohtaki H, Seki T, Yofu S, Kagami N, Hashimoto H, Shintani N, Baba A, Mark L, Lanekoff I, Kiss P, Farkas J, Reglodi D, Shioda S: PACAP suppresses dry eye signs by stimulating tear secretion. *Nat Commun* 2016; 7: 12034. doi: 10.1038/ncomms12034.
127. Nakamura K, Nakamachi T, Endo K, Ito K, Machida T, Oka T, Hori M, Ishizaka K, Shioda S: Distribution of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the human testis and in testicular germ cell tumours. *Andrologia* 2014; 46: 465-471. doi: 10.1111/and.12102.
128. National Comprehensive Cancer Network  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic_blocks.pdf)
129. Ndlovu R, Deng LC, Wu J, Li XK, Zhang JS: Fibroblast growth factor 10 in pancreas development and pancreatic cancer. *Front Genet* 2018; 9: 482. doi: 10.3389/fgene.2018.00482.
130. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, Almond J, Beger HG, Pederzoli P, Bassi C, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Buckels J, Deakin M, Adab FA, Sutton R, Imrie C, Ihse I, Tihanyi T, Olah A, Pedrazzoli S, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Büchler MW, and for the members of the European Study Group for Pancreatic Cancer: Influence of Resection Margins on Survival for Patients With Pancreatic Cancer Treated by Adjuvant Chemoradiation and/or Chemotherapy in the ESPAC-1 Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2001; 234: 758-768. doi: 10.1097/0000658-200112000-00007.
131. Nitsche U, Müller TC, Späth C, Cresswell L, Wilhelm D, Friess H, Michalski CW, Kleeff J: The evidence based dilemma of intraperitoneal drainage for



- pancreatic resection - a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg* 2014; 14: 76. doi: 10.1186/1471-2482-14-76.
132. Nowak JZ, Zawilska JB: PACAP in avians: origin, occurrence, and receptors – pharmacological and functional considerations. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 467-481. doi: 10.2174/1381612033391586.
133. Ojala J, Tooke K, Hsiang H, Girard BM, May V, Vizzard M A: PACAP/PAC1 Expression and Function in Micturition Pathways. *J Mol Neurosci* 2019; 68: 357-367. doi: 10.1007/s12031-018-1170-7.
134. Oka H, Jin L, Kulig E, Scheithauer BW, Lloyd RV: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide inhibits transforming growth factor- $\beta$ 1-induced apoptosis in a human pituitary adenoma cell line. *Am J Pathol* 1999 155 (6): 1893-1900. doi: 10.1016/s0002-9440(10)65509-5.
135. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, Kobayashi M, Hanazaki K: Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 829-837. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.829.
136. Oláh A: A hasnyálmirigy műtétei In: Horváth ÖP, Kiss J: *Littmann Sebészeti műtéttan*. 2014.
137. Öberg K: Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol* 2010; 37: 594-618. doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.10.014.
138. Öberg K: Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas. *Gland Surg* 2018; 7: 20-27. doi: 10.21037/gs.2017.10.08.
139. Parsons RL, May V: PACAP-Induced PAC1 Receptor Internalization and Recruitment of Endosomal Signaling Regulate Cardiac Neuron Excitability. *J Mol Neurosci* 2019; 68: 340-347. doi: 10.1007/s12031-018-1127-x.
140. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, Rinke A, Caplin M, Chen J, Costa F, Falkerby J, Fazio N, Gorbounova V, de Herder W, Kulke M, Lombard-Bohas C, O'Connor J, Sorbye H, Garcia-Carbonero R, Antibes Consensus Conference Participants: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 266-280. doi: 10.1159/000471880.
141. Pedersen AM, Dissing S, Fahrenkrug J, Hannibal J, Reibel J, Nauntofte B: Innervation pattern and Ca<sup>2+</sup> signalling in labial salivary glands of healthy

- individuals and patients with primary Sjögren's syndrome (pSS). *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 97-109. doi: 10.1034/j.1600-0714.2000.290301.x.
142. Peeters K, Gerets HH, Princen K, Vandesande F: Molecular cloning and expression of a chicken pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 71: 244-255. doi: 10.1016/s0169-328x(99)00197-7.
143. Peng SY, Wang JW, Li JT, Mou YP, Liu YB, Cai XJ: Binding pancreaticojejunostomy - a safe and reliable anastomosis procedure. *HPB (Oxford)* 2004; 6: 154-160. doi: 10.1080/13651820410016598.
144. Peng SY, Wang JW, Hong PF, Liu YB, Wang YF: Binding pancreaticoenteric anastomosis: from binding pancreaticojejunostomy to binding pancreaticogastrostomy. *Updat Surg* 2011; 63: 69-74. doi: 10.1007/s13304-011-0067-6.
145. Pezzilli R, Pagano N: Is diabetes mellitus a risk factor for pancreatic cancer? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4861-4866. doi: 10.3748/wjg.v19.i30.4861.
146. Pohóczky K, Tamás A, Reglődi D, Kemény Á, Helyes Zs, Czeglédi L: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide concentrations in the sheep mammary gland, milk, and in the lamb blood plasma after suckling. *Physiol Int* 2020; 107: 92-105. doi: 10.1556/2060.2020.00006.
147. Raderer M, Kurtaran A, Yang Q, Meghdadi S, Vorbeck F, Hejna M, Angelberger P, Kornek G, Pidlich J, Scheithauer W, Virgolini I: Iodine-123-vasoactive intestinal peptide receptor scanning in patients with pancreatic cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 1570-1575.
148. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM: Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014; 74: 2913-2921. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
149. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V: Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol* 2019; 10: 10-27. doi: 10.14740/wjon1166.
150. Reglődi D, Tamás A, Lengvári I, Toth G, Szalontay L, Lubics A: Comparative study of the effects of PACAP in young, aging, and castrated males in a rat model of Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1070: 518-524. doi: 10.1196/annals.1317.072.

151. Reglodi D, Kiss P, Lubics A, Tamas A. Review of the protective effects of PACAP in models of neurodegenerative diseases in vitro and in vivo. *Curr Pharm Des.* 2011; 17: 962-972. doi: 10.2174/138161211795589355.
152. Reglodi D, Tamas A: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide- Current topics in neurotoxicity. Springer, Cham, pp 1–840 2016.
153. Reglodi D, Renaud J, Tamas A, Tizabi Y, Socías SB, Del-Bel E, Raisman-Vozari R: Novel tactics for neuroprotection in Parkinson's disease: Role of antibiotics, polyphenols and neuropeptides. *Prog Neurobiol* 2017; 155: 120-148. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.10.004.
154. Reglodi D, Illes A, Opper B, Schafer E, Tamas A, Horvath G: Presence and Effects of Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide Under Physiological and Pathological Conditions in the Stomach. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018a; 9: 90. doi: 10.3389/fendo.2018.00090.
155. Reglodi D, Cseh S, Somoskoi B, Fulop BD, Szenteleky E, Szegeczki V, Kovacs A, Varga A, Kiss P, Hashimoto H, Tamas A, Bardosi A, Manavalan S, Bako E, Zakany R, Juhasz T: Disturbed spermatogenic signaling in pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-deficient mice. *Reproduction* 2018b; 155: 129-139. doi: 10.1530/REP-17-0470.
156. Reglodi D, Atlasz T, Szabo E, Jungling A, Tamas A, Juhasz T, Fulop BD, Bardosi A: PACAP deficiency as a model of aging. *Geroscience* 2018c; 40: 437-452. doi: 10.1007/s11357-018-0045-8.
157. Reglodi D, Jungling A, Longuespée R, Kriegsmann J, Casadonte R, Kriegsmann M, Juhasz T, Bardosi S, Tamas A, Fulop BD, Kovacs K, Nagy Zs, Sparks J, Miseta A, Mazzucchelli G, Hashimoto H, Bardosi A: Accelerated pre-senile systemic amyloidosis in PACAP knockout mice - a protective role of PACAP in age-related degenerative processes. *J Pathol* 2018d; 245: 478-490. doi: 10.1002/path.5100.
158. Reglodi D, Tamas A, Jungling A, Vaczy A, Rivnyak A, Fulop BD, Szabo E, Lubics A, Atlasz T: Protective effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide against neurotoxic agents. *Neurotoxicology* 2018e; 66: 185-194. doi: 10.1016/j.neuro.2018.03.010.
159. Reubi JC, Läderach U, Waser B, Gebbers JO, Robberecht P, Laissue JA: Vasoactive intestinal peptide/pituitary adenylate cyclase-activating peptide

- receptor subtypes in human tumours and their tissues of origin. *Cancer Res* 2000; 60: 3105-3112.
160. Risch HA, Yu H, Lu L, Kidd MS: ABO blood group, Helicobacter pylori seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 502-505. doi: 10.1093/jnci/djq007.
  161. Sadler TW: *Langman Orvosi embriológia*, 2018.
  162. Sakurai Y, Shintani N, Hayata A, Hashimoto H, Baba A: Trophic effects of PACAP on pancreatic islets: a mini-review. *J Mol Neurosci* 2011; 43: 3-7. doi: 10.1007/s12031-010-9424-z.
  163. Saloman JL, Singhi AD, Hartman DJ, Normolle DP, Albers KM, Davis BM: Systemic depletion of nerve growth factor inhibits disease progression in a genetically engineered model of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2018; 47: 856-863. doi: 10.1097/MPA.0000000000001090.
  164. Sarszegi Zs, Szabo D, Gaszner B, Konyi A, Reglodi D, Nemeth J, Lelesz B, Polgar B, Jungling A, Tamas A: Examination of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) as a Potential Biomarker in Heart Failure Patients. *J Mol Neurosci* 2019; 68: 368-376. doi: 10.1007/s12031-017-1025-7.
  165. Sasaki S, Watanabe J, Ohtaki H, Matsumoto M, Murai N, Nakamachi T, Hannibal J, Fahrenkrug J, Hashimoto H, Watanabe H, Sueki H, Honda K, Miyazaki A, Shioda S: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide promotes eccrine gland sweat secretion. *Br J Dermatol* 2017; 176: 413-422. doi: 10.1111/bjd.14885.
  166. Satake K, Kanazawa G, Kho I, Chung Y, Umeyama K: Evaluation of serum pancreatic enzymes, carbohydrate antigen 19-9, and carcinoembryonic antigen in various pancreatic diseases. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 630-636.
  167. Schäfer H, Zheng J, Gundlach F, Günther R, Schmidt WE: PACAP stimulates transcription of c-Fos and c-Jun and activates the AP-1 transcription factor in rat pancreatic carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 111-116. doi: 10.1006/bbrc.1996.0554.
  168. Schäfer H, Lettau P, Trauzold A, Banasch M, Schmidt WE: Human PACAP response gene 1 (p22/PRG1): Proliferation-associated expression in pancreatic carcinoma cells. *Pancreas* 1999; 18: 378-384. doi: 10.1097/00006676-199905000-00008.

169. Schmidt WE, Seebeck J, Höcker M, Schwarzhoff R, Schäfer H, Fornefeld H, Morys-Wortmann C, Fölsch UR, Creutzfeldt W: PACAP and VIP stimulate enzyme secretion in rat pancreatic acini via interaction with VIP/PACAP-2 receptors: additive augmentation of CCK/carbachol-induced enzyme release. *Pancreas* 1993; 8: 476-487. doi: 10.1097/00006676-199307000-00012.
170. Schorn S, Demir IE, Vogel T, Schirren R, Reim D, Wilhelm D, Friess H, Ceyhan GO: Mortality and postoperative complications after different types of surgical reconstruction following pancreaticoduodenectomy – a systematic review with meta-analysis. *Langenbeck's Arch Surg* 2019; 404: 141-157. doi: 10.1007/s00423-019-01762-5.
171. Schulz S, Röcken C, Mawrin C, Weise W, Höllt V, Schulz S: Immunocytochemical identification of VPAC1, VPAC2, and PAC1 receptors in normal and neoplastic human tissues with subtype-specific antibodies. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8235-8242. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0939.
172. Schulz S, Mann A, Novakhov B, Piggins HD and Lupp A: VPAC2 receptor expression in human normal and neoplastic tissues: Evaluation of the novel MAB SP235. *Endocr Connect* 2015; 4: 18-26. doi: 10.1530/EC-14-0051.
173. Serafini M, Peluso I: Functional Foods for Health: The Interrelated Antioxidant and Anti-Inflammatory Role of Fruits, Vegetables, Herbs, Spices and Cocoa in Humans. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 6701-6715. doi: 10.2174/1381612823666161123094235.
174. Shaib Y, Davila J, Naumann C, El-Serag H: The impact of curative intent surgery on the survival of pancreatic cancer patients: a U.S. Population-based study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1377-1382. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01202.x.
175. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK: Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol* 2010; 6: 229-237. doi: 10.2217/fon.09.165
176. Shrikhande SV, Barreto SG: Surgery for pancreatic carcinoma: state of the art. *Indian J Surg* 2012; 74: 79-86. doi: 10.1007/s12262-011-0373-8.
177. Shrikhande SV, Sivasanker M, Vollmer CM, Friess H, Besselink MG, Fingerhut A, Yeo CJ, Fernandez-del Castillo C, Dervenis C, Halloran C, Gouma DJ, Radenkovic D, Asbun HJ, Neoptolemos JP, Izbicki JR, Lillemoe KD, Conlon KC, Fernandez-Cruz L, Montorsi M, Bockhorn M, Adham M, Charnley R, Carter R, Hackert T, Hartwig W, Miao Y, Sarr M, Bassi C,

- Büchler MW: Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2017; 161: 1221-1234. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.021.
178. Skakkebaek M, Hannibal J, Fahrenkrug J: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in the rat mammary gland. *Cell Tissue Res* 1999; 298: 153-159. doi: 10.1007/s004419900086.
179. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, Copur MS, Crane CH, Garrido-Laguna I, Krishnamurthi S, Moravek C, O'Reilly EM, Philip PA, Ramanathan RK, Ruggiero JT, Shah MA, Urba S, Uronis HE, Lau MW, Laheru D: Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2545-2556. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9636.
180. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, Sauter PIC, Coleman J, Hruban RH, Lillemoe KD: Resected Adenocarcinoma of the Pancreas - 616 Patients: Results, Outcomes, and Prognostic Indicators. *J Gastrintest Surg* 2000; 4: 567-579. doi: 10.1016/s1091-255x(00)80105-5.
181. Spivack B, Wile AG: Purse-string modification of the dunking pancreatojejunostomy. *Br J Surg* 1994; 81: 431-432. doi: 10.1002/bjs.1800810336.
182. Szanto Z, Sarszegi Z, Reglodi D, Nemeth J, Szabadfi K, Kiss P, Varga A, Banki E, Csanaky K, Gaszner B, Pinter O, Szalai Zs, Tamas A: PACAP immunoreactivity in human malignant tumour samples and cardiac diseases. *J Mol Neurosci* 2012; 48: 667-673. doi: 10.1007/s12031-012-9815-4.
183. Szentágothai J, Réthelyi M: *Funkcionális anatómia* 1996.
184. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
185. Talamini G, Falconi M, Bassi C, Sartori N, Salvia R, Caldiron E, Frulloni L, Di Francesco V, Vaona B, Bovo P, Vantini I, Pederzoli P, Cavallini G: Incidence of Cancer in the Course of Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1253-1260. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01075.x.
186. Talamini MA, Moesinger RC, Pitt HA, Sohn TA, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL: Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year

- experience. *Ann Surg* 1997; 225: 590-599; discussion 599-600. doi: 10.1097/00000658-199705000-00015.
187. Tamas A, Javorhazy A, Reglodi D, Sarlos DP, Banyai D, Semjen D, Nemeth J, Lelesz B, Fulop DB, Szanto Z: Examination of PACAP-like immunoreactivity in urogenital tumour samples. *J Mol Neurosci* 2016; 59: 177-183. doi: 10.1007/s12031-015-0652-0.
188. Thomas NJ, Brooke AM, Besser GM: Long-term maintenance of normoglycaemia using everolimus in a patient with disseminated insulinoma and severe hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 799-800. doi: 10.1111/cen.12059.
189. Tobin G, Asztély A, Edwards A V, Ekström J, Håkanson R, Sundler F: Presence and effects of pituitary adenylate cyclase activating peptide in the submandibular gland of the ferret. *Neuroscience* 1995; 66: 227-235. doi: 10.1016/0306-4522(94)00622-c.
190. Tol JAMG, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, Andrén-Sandberg A, Asbun HJ, Bockhorn M, Büchler MW, Conlon KC, Fernández-Cruz L, Fingerhut A, Friess H, Hartwig W, Izbicki JR, Lillemoe KD, Milicevic MN, Neoptolemos JP, Shrikhande SV, Vollmer CM, Yeo CJ, Charnley RM, International Study Group on Pancreatic Surgery: Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014; 156: 591-600. doi: 10.1016/j.surg.2014.06.016.
191. Toth D, Szabo E, Tamas A, Juhasz T, Horvath G, Fabian E, Opper B, Szabo D, Maugeri G, D'Amico AG, D'Agata V, Vicena V, Reglodi D: Protective Effects of PACAP in Peripheral Organs. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 377. doi: 10.3389/fendo.2020.00377.
192. Tran KTC, Smeenk HG, van Eijck CHJ, Kazemier G, Hop WC, Greve JWG, Terpstra OT, Zijlstra JA, Klinkert P, Jeekel HJ: Pylorus Preserving Pancreaticoduodenectomy Versus Standard Whipple Procedure. A Prospective, Randomized, Multicenter Analysis of 170 Patients With Pancreatic and Periampullary Tumors. *Ann Surg* 2004; 240: 738-745. doi: 10.1097/01.sla.0000143248.71964.29.

193. Traverso LW, Longmire WP: Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy a follow-up evaluation. *Ann Surg* 1980; 192: 306-310. doi: 10.1097/00000658-198009000-00005.
194. Tsao JJ, Rossi RL, Lowell JA: Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. Is it an adequate cancer operation? *Arch Surg* 1994; 129: 405-412. doi: 10.1001/archsurg.1994.01420280081010.
195. Usdin TB, Bonner TI, Mezey E: Two receptors for vasoactive intestinal polypeptide with similar specificity and complementary distributions. *Endocrinology* 1994; 135: 2662-2680. doi: 10.1210/endo.135.6.7988457.
196. van Berge Henegouwen MI, van Gulik TM, DeWit LT, Allema JH, Rauws EA, Obertop H, Gouma DJ: Delayed gastric emptying after standard pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: an analysis of 200 consecutive patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 373-379. doi: 10.1016/s1072-7515(97)00078-1.
197. Van Buren II G, Bloomston M, Hughes SJ, Winter J, Behrman SW, Zyromski NJ, Vollmer C, Velanovich V, Riall T, Muscarella P, Trevino J, Nakeeb A, Schmidt CM, Behrns K, Ellison EC, Barakat O, Perry KA, Drebin J, House M, Abdel-Misih S, Silberfein EJ, Goldin S, Brown K, Mohammed S, Hodges SE, McElhany A, Issazadeh M, Jo E, Mo Q, Fisher WE: A randomized prospective multicenter trial of pancreaticoduodenectomy with and without routine intraperitoneal drainage. *Ann Surg.* 2014; 259(4): 605-612. doi: 10.1097/SLA.0000000000000460.
198. Vanounou T, Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM Jr: Selective administration of prophylactic octreotide during pancreaticoduodenectomy: a clinical and cost-benefit analysis in low- and high-risk glands. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 546-557. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.05.011.
199. Vaudry D, Falluel-Morel A, Bourgault S, Basille M, Burel D, Wurtz O, Fournier A, Chow BKC, Hashimoto H, Galas L, Vaudry H: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: 20 years after the discovery. *Pharmacol Rev* 2009; 61: 283-357. doi: 10.1124/pr.109.001370.
200. Vidaltamayo R, Mery CM, Angeles-Angeles A, Robles-Díaz G, Hiriart M: Expression of nerve growth factor in human pancreatic beta cells. *Growth Factors* 2003; 21(3-4): 103-107. doi: 10.1080/08977190310001629566.



201. Villafane-Ferriol N, Van Buren 2nd G, Mendez-Reyes JE, McElhany AL, Massarweh NN, Silberfein EJ, Hsu C, Cao HST, Schmidt C, Zyromski NJ, Dillhoff ME, Roch A, Oliva E, Smith AC, Zhang Q, Fisher WE: Sequential drain amylase to guide drain removal following pancreatectomy. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 514-520. doi: 10.1016/j.hpb.2017.11.008.
202. Vu JP, Benhammou JN, Goyal D, Luong L, Oh S, Germano P, Pisegna JR: PACAP regulation of gastrointestinal function and obesity. In: Reglodi D, Tamas A (eds) *Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide – PACAP*. Springer, Switzerland, pp. 261-270.
203. Wang Y-T, Gou Y-W, Jin W-W, Xiao M, Fang H-Y: Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2016; 16: 212. doi: 10.1186/s12885-016-2241-1.
204. Wangermez M: Endoscopic ultrasound of pancreatic tumors. *Diagn Interv Imaging* 2016; 97: 1287-1295. doi: 10.1016/j.diii.2016.10.002.
205. Watson K: Carcinoma of ampulla of vater successful radical resection. *Br J Surg* 1944; 31: 368-373. doi: 10.1002/bjs.18003112406.
206. Weiss GA, Rossi MR, Khushalani NI, Lo K, Gibbs JF, Bharthuar A, Cowell JK, Iyer R: Evaluation of phosphatidylinositol-3-kinase catalytic subunit (PIK 3CA) and epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations in pancreaticobiliary adenocarcinoma. *J Gastrointest Onco* 2013; 4: 20-29. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.012
207. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Traverso LW, Yeo CJ, Büchler MW: Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007; 142: 761-768. doi: 10.1016/j.surg.2007.05.005.
208. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR: Treatment of carcinoma of the ampulla Vater. *Ann Surg* 1935; 102: 763-779. doi: 10.1097/00000658-193510000-00023.
209. Whipple AO, Frantz VK: Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review. *Ann Surg* 1935; 101: 1299-335. doi: 10.1097/00000658-193506000-00001.

210. Whitcomb DC: Peering Into the “Black Box” of the Complex Chronic Pancreatitis Syndrome. *Pancreas* 2016; 45: 1361-1364. doi: 10.1097/MPA.0000000000000715.
211. Witzigmann H, Diener MK, Kienkötter S, Rossion I, Bruckner T, Werner B, Pridöhl O, Radulova-Mauersberger O, Lauer H, Knebel P, Ulrich A, Strobel O, Hackert T, Büchler MW: No Need for Routine Drainage After Pancreatic Head Resection: The Dual-Center, Randomized, Controlled PANDRA Trial (ISRCTN04937707). *Ann Surg* 2016; 264: 528-537. doi: 10.1097/SLA.0000000000001859.
212. Wojcieszak J, Zawilska JB: PACAP38 and PACAP6-38 exert cytotoxic activity against human retinoblastoma Y79 cells. *J Mol Neurosci* 2014; 54: 463-468. doi: 10.1007/s12031-014-0248-0.
213. World Cancer Research Fund 2018  
<https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/pancreatic-cancer-statistics>
214. Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, Petrov M S: Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 45-55. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8.
215. Yamaoka T, Ohba M, Ohmori T: Molecular-Targeted Therapies for Epidermal Growth Factor Receptor and Its Resistance Mechanisms. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2420. doi: 10.3390/ijms18112420.
216. Yon L, Alexandre D, Montéro M, Chartrel N, Jeandel L, Vallarino M, Conlon JM, Kikuyama S, Fournier A, Gracia-Navarro F, Roubos E, Chow B, Arimura A, Anouar Y, Vaudry H: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors in amphibians. *Microsc Res Tech* 2001; 54: 137-157. doi: 10.1002/jemt.1129.
217. Yousaf MN, Chaudhary FS, Ehsan A, Suarez AI, Muniraj T, Jamidar P, Aslanian HR, Farrell JJ: Endoscopic ultrasound (EUS) and the management of pancreatic cancer. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020; 7): e000408. doi: 10.1136/bmjgast-2020-000408.
218. Zerbi A, Balzano G, Patuzzo R, Calori G, Braga M, Di Carlo V: Comparison between pylorus-preserving and Whipple pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 1995; 82: 975-979. doi: 10.1002/bjs.1800820738.

219. Zhang B-L, He N, Huang Y-B, Song F-J, Chen K-X: AB0 blood groups and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 4643-4650. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.11.4643.
220. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A: Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2047-2060. doi: 10.3748/wjg.v24.i19.2047.
221. Zhang X, Dong X, Liu P, Yan Y, Wei Y, Zechner D, Gong P, Vollmar B: Binding versus Conventional Pancreaticojejunostomy in Preventing Postoperative Pancreatic Fistula: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Surg* 2017; 34: 265-280. doi: 10.1159/000453552.

## 7. Saját közlemények

### 7.1. A dolgozat alapjául szolgáló közlemények

1. **Ferencz S**, Toth D, Kaszas B, Bardosi S, Vicena V, Karadi O, Reglodi D, Kelemen D: PACAP and PAC1 Receptor Expression in Human Insulinomas. *Int J Pept Res Ther* 2021; 27:1719-1728. doi: 10.1007/s10989-021-10204-0. (IF: 1,931; Q3)
2. **Ferencz S**, Bíró Zs, Vereczkei A, Kelemen D: Innovations in pancreatic anastomosis technique during pancreatoduodenectomies. *Langenbecks Arch Surg* 2020; 405: 1039-1044. (IF: 3,445; Q1)
3. **Ferencz S**, Reglodi D, Kaszas B, Bardosi A, Toth D, Vekony Z, Vicena V, Karadi O, Kelemen D: PACAP and PAC1 receptor expression in pancreatic ductal carcinoma. *Oncol Lett* 2019; 18: 5725-5730. (IF: 2,311; Q3)
4. Kelemen D, Lócsei Z, Papp R, **Ferencz S**, Vereczkei A: Appleby-műtét – lehetőség truncus coeliacust infiltráló pancreastest tumor sebészi kezelésére. *Magy Seb* 2018; 71: 16-20. (Q4)

**A dolgozat alapjául szolgáló közlemények összesített impakt faktora: 7,687**

## 7.2. Egyéb közlemények

1. Mangel L, Lukács M, Hajnal A, Sarkany H, Forgacs-Menyhert M, Varga Zs, Herendi E, Papp E, Jeglne Illes Zs, Szigeti N, Almasi R, **Ferencz S**, Kanizsai P, Sebestyen A, Csikos A: Az első tapasztalatok a palliatív onkoteamrendszer működésével kapcsolatban a Pécsi Tudományegyetemen. *Orv Hetil* 2020; 161: 1423-1430. (IF: 0,497; Q3)
2. Miklós Z, Kürthy M, Degrell P, Ranczinger E, Vida M, Lantos J, Arató E, Sínay L, Hardi P, Balatonyi B, **Ferencz S**, Jávör Sz, Kovács V, Borsiczky B, Wéber Gy, Róth E, Jancsó G: Ischaemic postconditioning reduces serum and tubular TNF- $\alpha$  expression in ischaemic-reperfused kidney in healthy rats. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012; 50: 167-178. (Q2)
3. Takács I, Wegmann J, Horváth Sz, Ferencz A, **Ferencz S**, Jávör Sz, Odermatt E, Róth E, Weber Gy: Efficacy of different hemostatic devices for severe liver bleeding: a randomized controlled animal study. *Surg Innov* 2010; 17: 346-52. (IF: 2.255; Q2)
4. Fuchs K-H, Breithaupt W, Schulz T, **Ferencz S**, Varga G, Weber G: Transgastric small bowel resection and anastomosis: a survival study. *Surg Endosc* 2011; 25: 1791-1796. (IF: 4,013; Q1)
5. Ferencz A, Takács I, Horváth S, **Ferencz S**, Jávör S, Fekecs T, Shanava S, Balatonyi B, Wéber G: Examination of protective effect of ischemic postconditioning after small bowel autotransplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 2287-2289. (IF: 0,993; Q2)
6. Horváth Sz, Gál I, Rákóczi I, Jávör Sz, Balatonyi B, Takács I, Ferencz A, **Ferencz S**, Wéber Gy: Transvaginalis cholecystectomy állatmodellen – kezdeti tapasztalataink. *Magy Seb* 2009; 62: 120-124. (Q4)
7. **Ferencz S**, Mangold V, Dérczy K, Takács I, Balatonyi B, Horváth Sz, Jávör Sz, Bránemark R, Horváth O P, Roth E, Wéber Gy: Alsóvégtag-amputált érbetegek új protézis lehetőség: kezdeti tapasztalataink az összeintegrációs technikával. *Magy Seb* 2009; 62: 293-297. (Q4)

8. Sínay L, Kürthy M, Horváth Sz, Arató E, Shafiei M, Lantos J, **Ferencz S**, Bátor A, Balatonyi B, Verzár Zs, Sütő B, Kollár L, Wéber Gy, Roth E, Jancsó G: Ischaemic postconditioning reduces peroxide formation, cytokine expression and leukocyte activation in reperfusion injury after abdominal aortic surgery in rat model. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 40: 133-142. (IF: 1.814; Q2)
9. Arató E, Jancsó G, Sínay G, Kürthy M, Lantos J, **Ferencz S**, Horváth S, Shafiei M, Kasza G, Verzár Z, Kollár L, Roth E, Wéber G, Menyhei G: Reperfusion injury and inflammatory responses following acute lower limb revascularization surgery. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 39: 79-85. (IF: 1.814; Q2)
10. Cserepes B, Jancsó G, Gasz B, Rác B, Ferencz A, Benkő L, Borsiczky B, Kürthy M, **Ferencz S**, Lantos J, Gál J, Arató E, Miseta A, Wéber Gy, Róth E: Cardioprotective action of urocortin in early pre- and postconditioning. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1095: 228-239. (IF: 1.731; Q1)

**A tudományos közlemények összesített impakt faktora: 19,160**

## **Köszönetnyilvánítás**

Mindenekelőtt köszönettel és hálával tartozom Édesanyámnak, aki minden lehetséges áldozat meghozása árán is, akadályokat nem ismerve nevelt fel és minden lehetséges segítséget megadott, hogy céljaimat és álmaimat elérhessem.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Kelemen Dezső Professor Úrnak a hathatós irányításért és a szakmai segítségért.

Külön köszönetem Dr. Reglődi Dóra Professor Asszonynak az immunhisztokémiai vizsgálatok, azok elemzése, és a dolgozat elkészítése során nyújtott nagy szakmai és emberi segítségéért.

Hálámat szeretném kifejezni Dr. Tóth Dénes, Dr. Kaszás Bálint, és Vicena Viktória kollégáimnak, akik a szakmai anyagok összeállításában pótolhatatlan segítséget nyújtottak, és Dr. Vékony Zsófiának, aki orvostanhallgatóként a záróvizsga dolgozata révén tézisemet tovább inspirálta.

Köszönöm a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinika, Anatómiai Intézet és Patológiai Intézet munkatársainak a dolgozat létrejöttéhez nyújtott segítségét.

## **Támogatók**

GINOP-2.3.2-15-2016-00050 'PEPSYS', MTA-TKI 14016; NKFIH K 119759, Bólyai Ösztöndíj, EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009, EFOP-3.6.1.-16-2016-00004 'Át5fogó fejlesztések a Pécsi Tudományegyetemen az intelligens szakosodás megvalósítása érdekében', UNK P-16-4-IV, TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 'Nemzeti Kiválósági Program', EFOP-3.6.2-00008, 'A neuroinflammáció vizsgálata a neurodegeneratív folyamatokban: a molekulától a betegágyig', 20765-3/2018/FEKUTSTRAT FIKPII; NAP2017-1.2.1-NKP-2017-00002, TKP.





# PACAP and PAC1 Receptor Expression in Human Insulinomas

Sandor Ferencz<sup>1</sup> · Denes Toth<sup>2</sup> · Balint Kaszas<sup>3</sup> · Sebastian Bardosi<sup>4</sup> · Viktoria Vicena<sup>5</sup> · Oszkar Karadi<sup>6</sup> · Dora Reglodi<sup>5</sup> · Dezso Kelemen<sup>1</sup>

Accepted: 20 March 2021  
© The Author(s) 2021

## Abstract

Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) is a neuropeptide with widespread occurrence and diverse functions. PACAP binds to specific PAC1 and non-specific VPAC1/2 receptors. PACAP is considered as a growth factor, as it plays important roles during development and participates in reparative processes. Highest concentrations are found in the nervous system and endocrine glands, where several functions are known, including actions in tissue growth, differentiation and tumour development. Therefore, we have investigated expression of PACAP and its receptors in different tumours, including those of endocrine glands. We showed earlier that PACAP and PAC1 receptor staining intensity decreased in pancreatic ductal adenocarcinoma. In the present study we aimed to investigate alterations of PACAP and PAC1 receptor in human insulinoma and compared the immunostaining pattern with samples from chronic pancreatitis patients. We collected perioperative and histological data of patients who underwent operation because of insulinoma or chronic pancreatitis over a five-year-long period. Histology showed chronic pancreatitis with severe scar formation in pancreatitis patients, while tumour samples evidenced Grade 1 or 2 insulinoma. PACAP and PAC1 receptor expression was studied using immunohistochemistry. Staining intensity was very strong in the Langerhans islets of normal tissue and discernible staining was also observed in the exocrine pancreas. Immunostaining intensity for both PACAP and PAC1 receptor was markedly weaker in insulinoma samples, and disappeared from chronic pancreatitis samples except for intact islets. These findings show that PAC1 receptor/PACAP signalling is altered in insulinoma and this suggests a possible involvement of this system in tumour growth or differentiation.

**Keywords** PACAP · PAC1 receptor · Insulinoma · Pancreas · Chronic pancreatitis

---

Sandor Ferencz and Denes Toth as well as Dora Reglodi and Dezso Kelemen made equal contribution, as shared first authors and shared last authors, respectively.

---

✉ Dora Reglodi  
dora.reglodi@aok.pte.hu

Sandor Ferencz  
ferencz.sandor@pte.hu

Denes Toth  
denes.toth@aok.pte.hu

Balint Kaszas  
kaszasba91@gmail.com

Viktoria Vicena  
vicena.viktoria@gmail.com

Oszkar Karadi  
karadioszkar@gmail.com

Dezso Kelemen  
kelemen.dezso@pte.hu

<sup>1</sup> Department of Surgery, University of Pécs Medical School, Ifjúság útja 13, Pécs 7624, Hungary

<sup>2</sup> Department of Forensic Medicine, University of Pécs Medical School, Szigeti út 12, Pécs 7624, Hungary

<sup>3</sup> Department of Pathology, University of Pécs Medical School, Szigeti út 12, Pécs 7624, Hungary

<sup>4</sup> Center for Histology, Cytology and Molecular Diagnostics, and Proteopath GmbH, 54296 Trier, Germany

<sup>5</sup> Department of Anatomy, MTA-PTE PACAP Research Group, University of Pécs Medical School, Szigeti út 12, Pécs 7624, Hungary

<sup>6</sup> Department of Oncology, University of Pécs Medical School, Édesanyák útja 17, Pécs 7624, Hungary

## Introduction

Both benign and malignant pancreas diseases are frequent. Adenocarcinoma of the pancreas is among the most malignant tumours, while acute and chronic pancreatitis affect a large population all around the world. Insulinoma is a benign, rare tumour type, many times with complicated diagnosis and therapy. Chronic pancreatitis is associated with repeated inflammations, causing tissue fibrosis, often pain and destruction of the pancreas. It affects both the endocrine and the exocrine parts of the organ, with need for specific nutrition and diet (Gress et al. 1994a, b; Michalski et al. 2008; Wiese et al. 2020). Epidemiological data are difficult to estimate (incidence is varying from 4 to 13.4/100.000), because patients have often compliance problems as chronic alcoholism is one of the leading causes of this disease (Lévy et al. 2014). It is known that patients with chronic pancreatitis have 13.3 times higher risk for pancreas malignancy than healthy people (Raimondi et al. 2010). Some symptoms of chronic pancreatitis and pancreas carcinoma are similar and because of the non-specific symptoms correct diagnosis and definite decision is difficult to make. Based on these facts, severe chronic pancreatitis and suspect tumour onset represent operative indication.

Insulinoma is a rare insulin-producing neuroendocrine tumour. It is the most common cause of hypoglycaemia associated with endogenous high level of insulin, in some cases associated with MEN-1 (multiple endocrine neoplasia) syndrome (Shin et al. 2010). The obligatory diagnostic triad (Whipple's triad) for insulinoma are fasting provoked hypoglycaemia, blood glucose level under 50 mg/dl at the onset of symptoms, and the decrease of symptoms after glucose administration (Whipple and Frantz 1935). The incidence of insulinoma is generally about 0.4% and 1–4/1,000,000 of the population is affected (Mehrabani et al. 2014; Shin et al. 2010). Most insulinomas are benign, solitary, and surgical resection ensure complete resolution of the illness. Enucleation is the appropriate solution in most cases, but rarely, such as in case of malignant insulinoma, pancreas resection or cytoreductive surgery is also recommended. Simultaneous oncotherapy is frequently needed in these severe cases. In the 1950's administration of diazoxide was widely used. This antihypertensive agent, used orally, inhibits insulin release from the  $\beta$ -cells by  $\alpha$ -adrenergic receptor stimulation. Mild and tolerable side effects, such as fluid retention, nausea, hirsutism, made the use of this drug complicated (Gill et al. 1997; Goode et al. 1986). New approach shows the use of long-acting somatostatin analogues (octreotide), which decrease plasma insulin concentration (Maton 1993). Octreotide can produce side effects similar to those in somatostatinoma:

diabetes, cholelithiasis, weight loss. The goal of the drug administration in advanced cases is to lengthen time until surgery or patient palliation in incurable cases (Burns and Edil 2012; Okabayashi et al. 2013; Shin et al. 2010).

Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) is a 27- or 38-amino acid neuropeptide, first isolated as a hypothalamic neuropeptide acting on the pituitary cAMP release (Hirabayashi et al. 2018; Miyata et al. 1989). PACAP has two forms: one has 38 amino acid residues (PACAP38), while the shorter form has 27 amino acids (PACAP27) (Miyata et al. 1990). Several former studies proved that PACAP can be found in the entire body, with the highest concentrations in the central nervous system and endocrine glands, but it is also present in the digestive, cardiovascular, and urogenital systems (Elsas et al. 1996; Lajko et al. 2018; Ojala et al. 2019; Parsons and May 2019; Reglodi et al. 2018; Sarszegi et al. 2019; Reglodi and Tamas 2016; Vaudry et al. 2009). The neuropeptide has diverse functions by binding to specific PAC1, and non-specific VPAC1 and VPAC2 receptors. Among others, the effects of PACAP have been shown in the Schwann cells, retina, cornea, smooth muscle contractility, neuronal excitability and fertility (Maugeri et al. 2019a; b, c; May et al. 2021; Shan et al. 2021). The VPAC receptors bind the homologous VIP peptide (vasoactive intestinal peptide) with equal affinity, while PAC1 is specific for PACAP (Girard et al. 2020; Reglodi et al. 2018; Rytel et al. 2020; Vaudry et al. 2009). PACAP and PACAP receptors have been detected in various exocrine glands: there are numerous PACAP-ergic fibers in the lacrimal gland (Elsas et al. 1996) and PAC1 receptors are involved in stimulation of tear secretion (Gaál et al. 2008; Nakamachi et al. 2016). PACAP-ergic nerves and PACAP receptors have also been described in the mammary and salivary glands (Czegledi et al. 2011; Pedersen et al. 2000; Pohóczyk et al. 2020; Skakkebaek et al. 1999; Tobin et al. 1995). In the salivary glands, PACAP stimulates secretion (Matoba et al. 2016) and increases protein production (Calvert et al. 1998; Kamaishi et al. 2004; Mirfendereski et al. 1997). PACAP has also been described in the exocrine pancreas, which is analogous to a serous salivary gland in structure (Schmidt et al. 1993). The endocrine part of the pancreas, containing the islets of Langerhans, expresses markedly high levels of PACAP, similarly to other endocrine glands (Ferencz et al. 2019). The intrapancreatic PACAP has an important effect in the regulation of beta cell proliferation (Sakurai et al. 2011) and it plays an important regulatory role in both insulin and glucagon secretion. In vitro and in vivo studies have shown that PACAP increases insulin outflow after glucose stimulation in mouse and human models. Both subtypes elevate insulin secretion on isolated islets and perfused pancreas, where the stimulating potential of PACAP27 and PACAP38 is equal (Fridolf et al. 1992; Klinteberg et al. 1996; Yada et al. 1994). It has been shown

that PACAP38 stimulates insulin secretion glucose- and dose-dependently via the PAC1 receptor, not by VPAC1 or VPAC2 receptors (Liu et al. 2019). It has also been proven that PAC1 and VPAC2 receptor deletion can cause glucose intolerance, influencing mediation of prandial insulin secretion and glucagon response to hypoglycaemia (Winzell and Ahrén 2007).

Numerous studies have described changes of PACAP and PACAP receptors expression in pathological conditions, including pancreas diseases. In a mouse model of pancreatitis induced by cerulein, increased pancreatic expression of PACAP could be observed (Hamagami et al. 2009). PACAP, along with its receptors, is involved in cell proliferation and differentiation, as well as tumour transformation (Jung et al. 2011; Moody et al. 2003, 2016; Moody and Jensen 2016; Schulz et al. 2004, 2015). PACAP can function as a growth factor for some tumour cells (Moody et al. 2003), while it inhibits growth of others (Wojcieszak and Zawilska 2014). PACAP increases tumour proliferation on AR4-2 J rat pancreatic carcinoma cell line (Schäfer et al. 1996). PACAP and PAC1 receptor expression can be altered in several types of tumours such as thyroid papillary carcinoma or testis cancer (Bardosi et al. 2016; Nakamura et al. 2014). Previous findings have shown messenger RNA of PAC1, VPAC1 and VPAC2 in insulinoma cells (Borboni et al. 1999). It is also known that PACAP inhibits pancreas islet mass expansion and pancreatic islet density, which is associated with islet neogenesis in type II diabetes (Inoue et al. 2013). In our recent study, we investigated histological samples from pancreas ductal adenocarcinoma patients. The staining intensity of PAC1 receptor was strong in normal tissues of pancreas, but it was much weaker in the adenocarcinoma. We found a very high level of immunostaining of PACAP in islets and nerves in tumour-free parts and very weak intensity in the exocrine parts. In the carcinoma samples there was no PACAP immunostaining. We supposed that the lack of PAC1 receptor/PACAP signalling could have an impact on growth and differentiation of pancreas adenocarcinoma (Ferencz et al. 2019). However, it is not known how expression of PACAP and its specific receptor change in pancreas insulinoma. Therefore, the aim of the present study was to investigate whether there is a change in the expression of PACAP and PAC1 receptor in insulinoma and we used samples from chronic pancreatitis patients for comparison.

## Materials and Methods

### Data Collection of the Patients

A 5-year-long period (January 2014–August 2018) was investigated. Pre- and perioperative patient data were collected. All patients were operated in our Department of

Surgery because of either chronic pancreatitis, suspected pancreas tumour, or insulinoma proven with fine needle aspiration biopsy. Operation type, as well as histological findings, grading, and margin resection were investigated (ethical permission number: PTE/83069/2018).

## Histology and Immunohistology

Following complete patient data collecting new histological sections were made and prepared for further specific histological examination of PACAP and PAC1 receptor expression. Immunohistochemical staining was performed on 2- $\mu$ m-thick paraffin sections fixed in 4% buffered formalin. Sections were stained with human anti-PACAP38 antibody (Peninsula, CA, USA, dilution of 1:200) and human PAC1 receptor antibody raised in rabbit (Sigma-Aldrich, Budapest, Hungary, dilution of 1:200), following standard immunohistochemical procedures. Staining was performed with EnVision FLEX Visualization Systems for Dako Omnis (Dako, Denmark), similarly to earlier descriptions (Ferencz et al. 2019; Nakamura et al. 2014). As a chromogen for the immunohistochemical staining, liquid fast-red substrate kit (Abcam, UK) was used. Pathological analysis was done by expert pathologists. By omitting the primary antiserum, a method control was performed, which resulted in no staining. Tumour cell staining intensity was compared to that of tumour-free tissue in the same pancreas tissue in a semi-quantitative way.

## Results

### Clinical Data

In chronic pancreatitis patients, the histological samples of thirty patients (23 males and 7 females, in the age of 30 to 75 years; mean age 56,8 years) were collected. Frey operation was performed in twenty cases, pancreatoduodenectomy in five cases, and cystojejunostomy in the other five cases. Data of five patients with insulinoma (3 males, 2 females, in the age of 26 to 50 years; mean age 40,6 years) were investigated. Enucleation of insulinoma was performed in three patients, in case of 1 patient distal pancreas resection and splenectomy, by another patient conventional Whipple operation was chosen. Except for patients undergoing only enucleation, all other patients were transferred to the Intensive Care Unit (ICU) for a routine postoperative observation. No complication appeared; all patients were emitted 8–14 days after surgery.

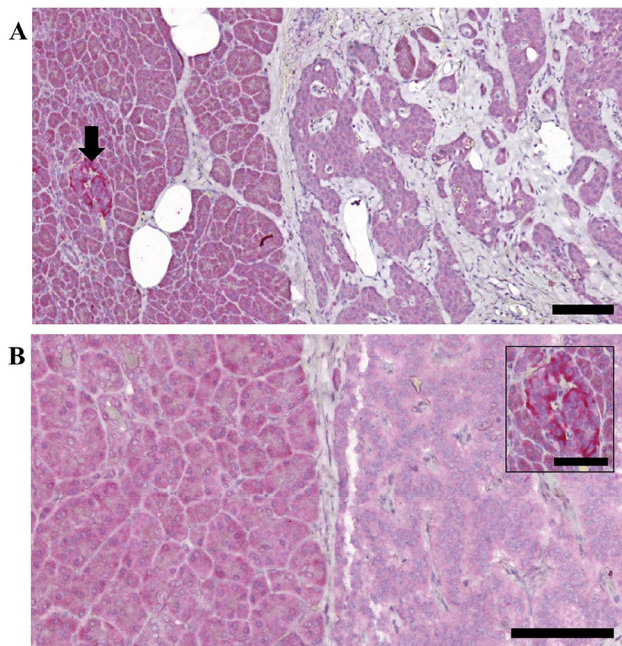
The histological results showed advanced chronic pancreatitis with severe scar formation in all chronic pancreatitis patients, there was no sign for malignancy. Histological examination of insulinoma cases showed Grade 1 insulinoma

in four patients, and Grade 2 in one patient. Tumour staging in three cases was pT1, in two cases pT2. Lymph node staging was N0 in two cases (Whipple operation and distal pancreas resection), the other specimens (enucleation) contained no lymph nodes. Resection margin was not affected (R0 resection) in three cases and samples from two patients showed affected resection margin (R1 resection), without perineural, perivascular invasion.

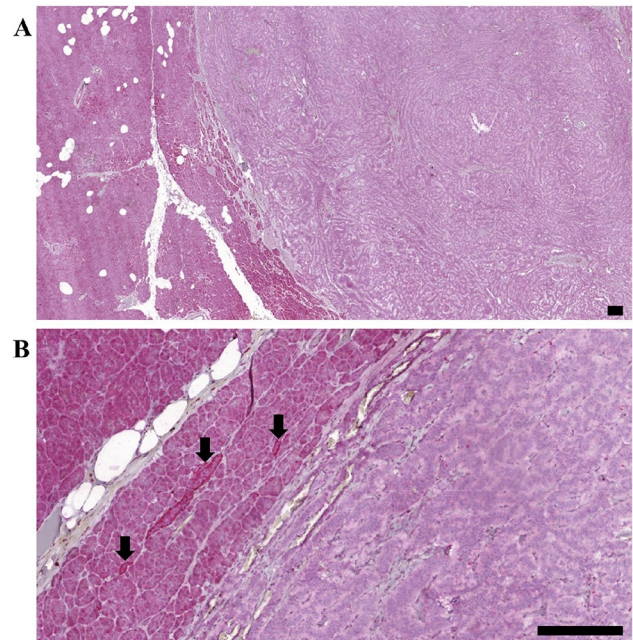
### Histology and Immunohistology

In accordance with our earlier observations (Ferencz et al. 2019), strong PACAP and PAC1 receptor immunohistochemical staining was detected in the Langerhans islets of normal pancreatic tissue and discernible staining could be observed in the exocrine pancreas (Figs. 1, 2). Insulinoma cells showed positivity for both PACAP and PAC1 receptor, however, the expression of PACAP and its receptor was markedly weaker than in normal islets (Fig. 2b).

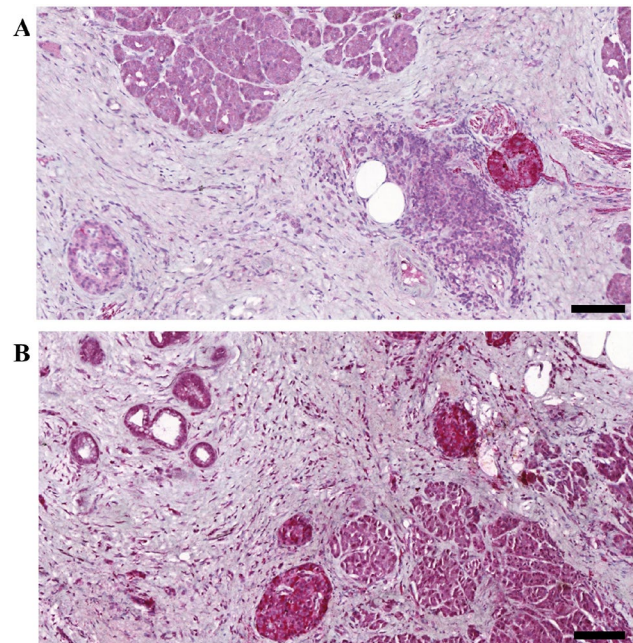
In chronic pancreatitis the loss of exocrine structures with relative sparing of islets, fibrosis and signs of chronic inflammation could be detected with preserved strong PACAP and PAC1 receptor staining in the islets and without PACAP or PAC1 receptor staining in the area of chronic inflammation (Fig. 3). Thus, our results show that PACAP and PAC1



**Fig. 1** PACAP immunostaining in normal pancreas and insulinomas. Scale bar: 100  $\mu$ m (in insert 50  $\mu$ m). Normal, strong PACAP staining was present in the healthy islets (arrow in **a** and insert picture of **b**). The normal exocrine part showed mild staining intensity (left side of **a** and **b**), while in case of the insulinoma cells (right side of **a** and **b**) a weak staining could be observed. In picture **b** the staining intensity of the insulinoma cells can be compared with a healthy islet (insert)



**Fig. 2** PAC1 receptor immunostaining in normal pancreas and insulinomas. Scale bar: 200  $\mu$ m. Normal, strong PAC1 receptor staining in the healthy islets (arrows in **b**) and mild staining intensity of the normal exocrine part (left side of **a** and **b**) could be detected. The tumour cells (right side of **a** and **b**) showed very weak staining



**Fig. 3** PACAP (**a**) and PAC1 receptor (**b**) immunohistochemistry in chronic pancreatitis. Scale bar: 100  $\mu$ m. Normal, strong PACAP and PAC1 receptor staining intensity could be observed in the islets. The exocrine part showed histological signs of chronic inflammation without specific immunostaining pattern

receptor-like immunoreactivity is strongly reduced in insulinomas compared to normal islets.

## Discussion

In our study we analysed normal pancreas, chronic pancreatitis and insulinoma samples for PACAP and PAC1 receptor immunostaining. We found a decreased or diminished peptide and receptor expression in the insulinoma parts compared to the normal tissue. This finding is similar to our earlier observation in pancreatic ductal adenocarcinoma, where we also found diminished expression of PACAP and PAC1 receptor in the adenocarcinoma parts compared to normal exocrine acini. Although these two tumours are completely different in development, malignancy and cell type, the expression pattern of the peptide and its receptor changed in a similar way.

PACAP is known to be involved in the growth and differentiation of various tumour types. The participation of PACAP in tumour growth is varying depending on the cell type, differentiation stage of the tumour and PACAP concentration. Thus, while PACAP stimulates growth of some tumour cells due to its antiapoptotic actions, it inhibits proliferation of other tumour cell types and was even found to inhibit migration of malignant cells (Moody et al. 2020; Toth et al. 2020). Several environmental circumstances also influence the exact effect of PACAP. For example, PACAP, by itself, had no effect on the proliferation or survival of JAR choriocarcinoma cells, but enhanced the cell death promoting effect of oxidative stress (Boronkai et al. 2009). Less is known about the actions of PACAP in benign tumour cells and little is known about PACAP and its receptors also in endocrine tumours. As PACAP is very strongly expressed in endocrine glands, attention should be focused on endocrine tumours. Some data are available, but this field lacks systematic investigation. For example, PACAP has been shown to induce vascular endothelial growth factor production and activate voltage-gated sodium channels in pituitary adenoma (Koshimura et al. 1997; Lohrer et al. 2001), but it inhibits apoptosis in another human pituitary adenoma cell line (Oka et al. 1999). PACAP is found in the majority of human pheochromocytoma cases, and these cells are also often used in studying mechanisms of PACAP (Inoue et al. 2020; Thouënon et al. 2010). Altered PACAP and PAC1 receptor expression has also been described in thyroid tumours (Bardosi et al. 2016).

Our findings in insulinomas are in contrast to what we had expected. Both PACAP and its closely related peptide, VIP, are strongly expressed in the endocrine cells of the insula, we expected that a cell proliferation from these cells would also show strong expression. Other studies in VIPomas strengthened this hypothesis, as strong VIP and

VPAC receptor expression was described in a VIPoma case (Nakayama et al. 2009). Similar to our present findings, a decrease in immunosignal for PACAP was also observed in parathyroid adenomas (Luts et al. 1996).

It is well known that numerous growth factors play an important role in pancreatic organogenesis and are connected with some pathological disorders. The pro-inflammatory cytokines interleukin-1-beta and interferon-gamma elevate mitochondrial superoxide levels leading to beta cell failure and loss of insulin-producing cells in vitro (Barlow et al. 2018). Fibroblast growth factor (FGF) is involved in regulation of tumour growth and differentiation, but on the other hand FGF is also known to refine insulin sensitivity in obese animal models (Xu et al. 2017). Transforming growth factor beta's important role in tumour growth is well documented and it also stimulates pancreatic islet cells (Sayo et al. 2000). Previous studies showed that high expression of nerve growth factor (NGF) in the pancreas is associated with increased inflammatory response and more severe pain (Saloman et al. 2018). Studies showed that both the insulin and NGF immunofluorescent labelling was weaker in insulinoma samples (Vidaltamayo et al. 2003). Epidermal growth factor (EGF) appears in pancreatic ductal adenocarcinomas, and an in vitro study showed increase in level of JNK after administration of EGF, vitronectin and fibronectin in insulinoma cells (Kacar and Bolkent 2019).

The diagnosis and follow-up of prognosis is difficult in cases of variable malignancies, as well as neuroendocrine tumours, the available biomarkers at present have mild sensitivity and specificity. Nowadays precise, personalized treatment approaches, reliable prognostic, and treatment-predictive biomarkers are needed (Le et al. 2016; Loosen et al. 2017; Yamaoka et al. 2017). Although neuroendocrine tumours of the pancreas are rare malignancies, most of them are part of hereditary syndromes, with increased need for good diagnostic markers. In cases of pancreatic neuroendocrine tumours (PNETs) Chromogranin A (Cg A) seems to be a reliable serum diagnostic marker, but it is proven that Cg A is not sensitive and specific enough in insulinoma patients (Qiao et al. 2014). There is a trend for combination of biomarkers (e.g. neurone specific enolase, pancreatic polypeptide) with Cg A (Bocchini et al. 2020; Chen et al. 2019). The neuropeptide PACAP has an important role in the development of nervous system and of peripheral organs (Fulop et al. 2019; Sandor et al. 2016; Xu et al. 2016). Based on this fact, it is not surprising that some of the tumours can express alterations in PACAP and/or receptors. Some tumour types show overexpression, while others show decrease in PACAP-ergic signalling. In vitro studies proved the stimulating or inhibiting effect of PACAP on tumour growth, depending on some factors like tumour type, differentiation level, origin of the tumour or its environment (Zibara et al. 2018). For example, PACAP can

decrease cell survival on retinoblastoma cells (Wojcieszak and Zawilska 2014), leads to milder invasive ability of glioblastoma cells (Maugeri et al. 2016), induces neuroblastoma differentiation into benign form (Maugeri et al. 2018) and inhibits tumour growth in cervix carcinoma (Lee et al. 2014). In contrast, PACAP can induce proliferation of an osteosarcoma cell line (Juhász et al. 2014) and the number of viable cells increases in some colon tumour cell lines (Le et al. 2002). Alternating effects can even be observed on the same cell line, depending on the length of exposure and the peptide concentration. For example, short exposure to PACAP increases cell proliferation, while long exposure inhibits it in a prostate cancer cell line (Farini et al. 2003). Nanomolar concentration of PACAP shows no effect on cell survival in case of a human retinoblastoma cell line, but increasing concentrations decrease cell survival (Wojcieszak and Zawilska 2014). As PACAP/VIP receptor family may have strong effects in tumour genesis, these receptors are frequently expressed in the most common human tumours, like prostate, breast, pancreatic ductal carcinoma, small cell lung cancer, colon adenocarcinoma, stomach, liver, urinary bladder, meningioma and lymphomas. The receptor type is predominantly VPAC1 in these cases. Leiomyomas express VPAC2 receptors, whereas endometrium carcinoma, paraganglioma, or the pheochromocytoma mainly express PAC1 receptors (Reubi et al. 2000). Previous examinations proved that VIP/PACAP-receptor expression is present in only 65% of pancreatic ductal carcinomas, and VPAC1 and VPAC2 receptors were found in pancreatic tumour samples (Moody et al. 2016). This type of receptor overexpression (Hesseniuss et al. 2000) urged the clinical use of radiolabelled VIP-analogues in various cancer types, including pancreas adenocarcinoma, VIPoma, and somatostatin analogues on neuroendocrine tumours (Moody et al. 2016; Raderer et al. 1998; Tang et al. 1997). Based on the observation of Hesseniuss and co-workers (Hesseniuss et al. 2000), no imaging was seen with radiolabelled VIP-analogues in pancreatic cancer patients, and in vitro binding studies showed no overexpression of VPAC1 receptor in cases of these tumour types. Former studies examined PACAP expression in some tumours using radioimmunoassay and immunohistochemistry (Tamas et al. 2016). In our earlier studies, we found PAC1 receptor expression in the exocrine part of pancreas almost in all cases of normal pancreas tissue, but markedly low expression in the adenocarcinoma parts (Ferencz et al. 2019), similarly to findings in lung, kidney and colon cancer samples, where lower PACAP tissue level was found in contrast to the elevated levels in prostatic cancer (Szanto et al. 2012; Tamas et al. 2016). An altered staining pattern was observed in different human testicular cancers (Nakamura et al. 2014) and in human thyroid papillary carcinoma (Bardosi et al. 2016).

In this study we found a weak PACAP expression in the normal exocrine pancreas, with very strong immunolabelling in the islets. Insulinoma samples showed markedly weaker staining compared to normal controls. Although our study involved a small number of patients, and it is not clear at this point what the consequences of the reduction of PACAP and PAC1 receptor expression are, these findings suggest a possible involvement of this system in tumour growth.

**Acknowledgements** This study was funded by: GINOP-2.3.2-15-2016-00050 “PEPSYS”, MTA-TKI14016; NKFIH K119759, K135457; Bolyai Scholarship, EFOP-3.6.3-00009, EFOP-3.6.1.-16-2016-00004 Comprehensive Development for Implementing Smart Specialization Strategies at the University of Pécs; New Excellence Program, UNKP-16-4-IV, TAMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001, EFOP-3.6.2-16-2017-00008, “The role of neuro-inflammation in neurodegeneration: from molecules to clinics”. Higher Education Institutional Excellence Programme of the Ministry of Human Capacities in Hungary, within the framework of the 20765-3/2018/FEKUTSTRAT; NAP2017-1.2.1-NKP-2017-00002; FIKP/III. Project no. TKP2020-IKA-08 has been implemented with the support provided from the National Research, Development and Innovation Fund of Hungary, financed under the 2020-4.1.1-TKP2020 funding scheme.

**Author Contributions** SF and DR designed the whole study. RD and DK supervised the whole project. SF, VV, BK and OK collected patient data. SF, BK, VV and DT performed data analysis. SB performed histological examination. SF and RD drafted the manuscript. All authors critically revised the article and approved the final manuscript.

**Funding** Open access funding provided by University of Pécs.

**Data Availability** The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Declarations

**Conflict of interests** All authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical Approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Data collection was permitted by Local Ethic Committee of University Pecs (use of patient data system of the Clinical Centre of University Pecs) (Permission № PTE/83069/2018).

**Consent to Participate** The ethics committee of University Pecs agree to waive the consent to participate.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in

the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Bardosi S, Bardosi A, Nagy Z, Reglodi D (2016) Expression of PACAP and PAC1 receptor in normal human thyroid gland and in thyroid papillary carcinoma. *J Mol Neurosci* 60(2):171–178. <https://doi.org/10.1007/s12031-016-0823-7>
- Barlow J, Solomon TPJ, Affourtit C (2018) Pro-inflammatory cytokines attenuate glucose-stimulated insulin secretion from INS-1E insulinoma cells by restricting mitochondrial pyruvate oxidation capacity—novel mechanistic insight from real-time analysis of oxidative phosphorylation. *PLoS ONE* 13(6):e0199505. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199505>
- Bocchini M, Nicolini F, Severi S, Bongiovanni A, Ibrahim T, Simonetti G, Grassi I, Mazza M (2020) Biomarkers for pancreatic neuroendocrine neoplasms (PanNENs) management—an updated review. *Front Oncol* 10:831. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00831>
- Borboni P, Porzio O, Pierucci D, Cicconi S, Magnaterra R, Federici M, Sesti G, Lauro D, D'Agata V, Cavallaro S, Marlier LN (1999) Molecular and functional characterization of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP-38)/vasoactive intestinal polypeptide receptors in pancreatic  $\beta$ -cells and effects of PACAP-38 on components of the insulin secretory system. *Endocrinology* 140(12):5530–5537. <https://doi.org/10.1210/endo.140.12.7208>
- Boronkai A, Brubel R, Racz B, Tamas A, Kiss P, Horvath G, Lubics A, Szigeti A, Sz B, Toth G, Lakatos A, Reglodi D (2009) Effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide on the survival and signal transduction pathways in human choriocarcinoma cells. *Ann N Y Acad Sci* 1163:353–357. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.03630.x>
- Burns WR, Edil BH (2012) Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update. *Curr Treat Options Oncol* 13(1):24–34. <https://doi.org/10.1007/s11864-011-0172-2>
- Calvert PA, Heck PM, Edwards AV (1998) Autonomic control of submandibular protein secretion in the anaesthetized calf. *Exp Physiol* 83(4):545–556. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1998.sp004137>
- Chen C, Notkins AL, Lan MS (2019) Insulinoma-associated-1: from neuroendocrine tumor marker to cancer therapeutics. *Mol Cancer Res* 17(8):1597–1604. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0286>
- Czegledi L, Tamas A, Borzsei R, Bagoly T, Kiss P, Horvath G, Brubel R, Nemeth J, Szalontai B, Szabadfi K, Javor A, Reglodi D, Helyes ZS (2011) Presence of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the plasma and milk of ruminant animals. *Gen Comp Endocrinol* 172(1):115–119. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2010.12.012>
- Elsas T, Uddman R, Sundler F (1996) Pituitary adenylate cyclase-activating peptide-immunoreactive nerve fibers in the cat eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 234(9):573–580. <https://doi.org/10.1007/BF00448802>
- Farini D, Puglianiello A, Mammi C, Siracusa G, Moretti C (2003) Dual effect of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide on prostate tumour LNCaP cells: short- and long-term exposure affect proliferation and neuroendocrine differentiation. *Endocrinology* 144(4):1631–1643. <https://doi.org/10.1210/en.2002-221009>
- Ferencz S, Reglodi D, Kaszas B, Bardosi A, Toth D, Zs V, Vicena V, Karadi O, Kelemen D (2019) PACAP and PAC1 receptor expression in pancreatic ductal carcinoma. *Oncol Lett* 18(6):5725–5730. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10971>
- Fridolf T, Sundler F, Ahrén B (1992) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP-27): occurrence in rodent pancreas and effect on insulin and glucagon secretion in the mouse. *Cell Tissue Res* 269:275–279. <https://doi.org/10.1007/BF00319618>
- Fulop BD, Sandor B, Szentleleky E, Karanyicz E, Reglodi D, Gaszner B, Zakany R, Hashimoto H, Juhasz T, Tamas A (2019) Altered notch signaling in developing molar teeth of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)-deficient mice. *J Mol Neurosci* 68(3):377–388. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1146-7>
- Gaál V, Márk L, Kiss P, Kustos I, Tamás A, Kocsis B, Lubics A, Németh V, Németh A, Lujber L, Pytel J, Toth G, Reglodi D (2008) Investigation of the effects of PACAP on the composition of tear and endolymph proteins. *J Mol Neurosci* 36(1–3):321–329. <https://doi.org/10.1007/s12031-008-9067-5>
- Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA (1997) Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J* 73:640–641. <https://doi.org/10.1136/pgmj.73.864.640>
- Girard BM, Campbell SE, Beca KI, Perkins M, Hsiang H, May V, Vizzard MA (2020) Intrabladder PAC1 receptor antagonist, PACAP(6–38), reduces urinary bladder frequency and pelvic sensitivity in mice exposed to repeated variate stress (RVS). *J Mol Neurosci*. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01649-x>
- Goode PN, Farndon JR, Anderson J, Johnston IDA, Morte JA (1986) Diazoxide in the management of patients with insulinoma. *World J Surg* 10:586–592. <https://doi.org/10.1007/BF01655532>
- Gress T, Muller-Pillasch F, Elsässer H-P, Bachem M, Ferrarra C, Weidenbach H, Lerch M, Adler G (1994a) Enhancement of transforming growth factor PI expression in the rat pancreas during regeneration from caerulein-induced pancreatitis. *Eur J Clin Invest* 24(10):679–685. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1994.tb01060.x>
- Gress TM, Müller-Pillasch F, Lerch MM, Friess H, Büchler M, Beger HG, Adler G (1994b) Balance of expression of genes coding for extracellular matrix proteins and extracellular matrix degrading proteases in chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* 32(4):221–225
- Hamagami K, Sakurai Y, Shintani N, Higuchi N, Ikeda K, Hashimoto H, Suzuki A, Kiyama H, Baba A (2009) Over-expression of pancreatic pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) aggravates cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *J Pharmacol Sci* 110(4):451–458. <https://doi.org/10.1254/jphs.09119fp>
- Hessenius C, Bäder M, Meinhold H, Böhmig M, Faiss S, Reubi JC, Wiedenmann B (2000) Vasoactive intestinal peptide receptor scintigraphy in patients with pancreatic adenocarcinomas or neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 27(11):1684–1693. <https://doi.org/10.1007/s002590000325>
- Hirabayashi T, Nakamachi T, Shioda SJ (2018) Discovery of PACAP and its receptors in the brain. *J Headache Pain* 19(1):28. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0855-1>
- Inoue H, Shintani N, Sakurai Y, Higashi S, Hayata-Takano A, Baba A, Hashimoto H (2013) PACAP inhibits  $\beta$ -cell mass expansion in a mouse model of type II diabetes: persistent suppressive effect on islet density. *Front Endocrinol (Lausanne)* 4:27. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00027>
- Inoue M, Harada K, Matsuoka H (2020) Mechanisms for pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-induced increase in excitability in guinea-pig and mouse adrenal medullary cells. *Eur J Pharmacol* 872:172956. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172956>
- Juhász T, Matta C, Katona É, Somogyi C, Takács R, Hajdú T, Helgado-SL, Fodor J, Csernoch L, Tóth G, Bakó É, Reglodi D, Tamás A, Zákány R (2014) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) signalling enhances osteogenesis in UMR-106

- cell line. *J Mol Neurosci* 54(3):555–573. <https://doi.org/10.1007/s12031-014-0389-1>
- Jung S, Yi L, Jeong D, Kim J, An S, Oh TJ, Kim CH, Kim CJ, Yang Y, Kim KI, Lim J-S, Lee M-S (2011) The role of ADCYAP1, adenylyl cyclase activating polypeptide, as a methylation biomarker for the early detection of cervical cancer. *Oncol Rep* 25:245–252
- Kacar AK, Bolken S (2019) Vitronectin, fibronectin and epidermal growth factor induce proliferation via the JNK and ERK pathways in insulinoma INS-1 cells. *Cytotechnology* 71(1):209–217. <https://doi.org/10.1007/s10616-018-0277-6>
- Kamaishi H, Endoh T, Suzuki T (2004) Multiple signal pathways coupling VIP and PACAP receptors to calcium channels in hamster submandibular ganglion neurons. *Auton Neurosci* 111(1):15–26. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2004.01.002>
- Klinterberg KA, Karlsson S, Ahrén B (1996) Signaling mechanisms underlying the insulinotropic effect of pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide in HIT-T15 cells. *Endocrinology* 137:2791–2798. <https://doi.org/10.1210/endo.137.7.8770899>
- Koshimura K, Murakami Y, Mitsushima M, Hori T, Kato Y (1997) Activation of Na<sup>+</sup> channels in GH3 cells and human pituitary adenoma cells by PACAP. *Peptides* 18(6):877–883. [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(97\)00019-3](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(97)00019-3)
- Lajko A, Meggyes M, Fulop BD, Gede N, Reglodi D, Szereday L (2018) Comparative analysis of decidual and peripheral immune cells and immune-checkpoint molecules during pregnancy in wild-type and PACAP-deficient mice. *Am J Reprod Immunol* 80(4):e13035. <https://doi.org/10.1111/aji.13035>
- Le SV, Yamaguchi DJ, McArdle CA, Tachiki K, Pisegna JR, Germano P (2002) PAC1 and PACAP expression, signaling, and effect on the growth of HCT8, human colonic tumour cells. *Regul Pept* 109(1–3):115–125. [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(02\)00194-5](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(02)00194-5)
- Le N, Sund M, Vinci A, on behalf of the GEMS collaborating group of Pancreas 2000 (2016) Prognostic and predictive markers in pancreatic adenocarcinoma. *Dig Liver Dis* 48:223–230. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.11.001>
- Lee JH, Lee JY, Rho SB, Choi JS, Lee DG, An S, Oh T, Choi DC, Lee SH (2014) PACAP inhibits tumour growth and interferes with clusterin in cervical carcinomas. *FEBS Lett* 588(24):4730–4739. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.11.004>
- Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P (2014) Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United Eur Gastroenterol J* 2(5):345–354. <https://doi.org/10.1177/2050640614548208>
- Liu M, Yang X, Bai T, Liu Z, Liu T, Wang Y, Cui L, Liu Y, Zhang Y (2019) PACAP stimulates insulin secretion by PAC1 receptor and ion channels in  $\beta$ -cells. *Cell Signal* 61:48–56. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2019.05.006>
- Lohrer P, Gloddek J, Hopfner U, Losa M, Uhl E, Pagotto U, Stalla GK, Renner U (2001) Vascular endothelial growth factor production and regulation in rodent and human pituitary tumor cells in vitro. *Neuroendocrinology* 74(2):95–105. <https://doi.org/10.1159/000054675>
- Loosen SH, Neumann UP, Trautwein C, Roderburg C, Luedde T (2017) Current and future biomarkers for pancreatic adenocarcinoma. *Tumour Biol* 39(6):1010428317692231. <https://doi.org/10.1177/1010428317692231>
- Luts L, Bergenfelz A, Alumets J, Luts A, Sundler F (1996) VIP- and PACAP-containing nerve fibers in human parathyroid glands and adenomas: comparison of innervation pattern with animal species. *Ann N Y Acad Sci* 26(805):661–665. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb17537.x>
- Matoba Y, Nonaka N, Takagi Y, Imamura E, Narukawa M, Nakamachi T, Shioda S, Banks WA, Nakamura M (2016) Pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide enhances saliva secretion via direct binding to PACAP receptors of major salivary glands in mice. *Anat Rec (Hoboken)* 299(9):1293–1299. <https://doi.org/10.1002/ar.23388>
- Maton PN (1993) Use of octreotide acetate for control of symptoms in patients with islet cell tumours. *World J Surg* 17:504–510. <https://doi.org/10.1007/BF01655110>
- Maugeri G, D'Amico AG, Reitano R, Magro G, Cavallaro S, Salomone S, D'Agata V (2016) PACAP and VIP inhibit the invasiveness of glioblastoma cells exposed to hypoxia through the regulation of HIFs and EGFR expression. *Front Pharmacol* 7:139. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00139>
- Maugeri G, D'Amico AG, Rasà DM, Saccone S, Federico C, Cavallaro S, D'Agata V (2018) PACAP and VIP regulate hypoxia-inducible factors in neuroblastoma cells exposed to hypoxia. *Neuropeptides* 69:84–91. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2018.04.009>
- Maugeri G, D'Amico AG, Bucolo C, D'Agata V (2019a) Protective effect of PACAP-38 on retinal pigmented epithelium in an in vitro and in vivo model of diabetic retinopathy through EGFR-dependent mechanism. *Peptides* 119:170108. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170108>
- Maugeri G, D'Amico AG, Castrogiovanni P, Saccone S, Federico C, Reibaldi M, Russo A, Bonfiglio V, Avitabile T, Longo A, D'Agata V (2019b) PACAP through EGFR transactivation preserves human corneal endothelial integrity. *J Cell Biochem* 120(6):10097–10105. <https://doi.org/10.1002/jcb.28293>
- Maugeri G, D'Amico AG, Rasà DM, Federico C, Saccone S, Morello G, La Cognata V, Cavallaro S, D'Agata V (2019c) Molecular mechanisms involved in the protective effect of pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide in an in vitro model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Cell Physiol* 234:5203–5214. <https://doi.org/10.1002/jcp.27328>
- Maugeri G, D'Amico AG, Musumeci G, Reglodi D, D'Agata V (2020) Effects of PACAP on Schwann cells: focus on nerve injury. *Int J Mol Sci* 21(21):8233. <https://doi.org/10.3390/ijms21218233>
- May V, Johnson GC, Hammack SE, Braas KM, Parsons RL (2021) PAC1 receptor internalization and endosomal MEK/ERK activation is essential for PACAP-mediated neuronal excitability. *J Mol Neurosci*. <https://doi.org/10.1007/s12031-021-01821-x>
- Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlewanger A, Grenacher L, Diener MK, Fonouni H, Golriz M, Garoussi C, Fard N, Rahbari NN, Werner J, Büchler MW (2014) A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas* 43(5):675–686. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000110>
- Michalski CW, Selvaggi F, Bartel M, Mitkus T, Gorbachevski A, Giese T, Di Sebastiano P, Giese NA, Friess H (2008) Altered anti-inflammatory response of mononuclear cells to neuropeptide PACAP is associated with deregulation of NF- $\kappa$ B in chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294(1):G50–57. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00058.2007>
- Mirfendereski S, Tobin G, Hakanson R, Ekström J (1997) Pituitary adenylyl cyclase activating peptide (PACAP) in salivary glands of the rat: origin, and secretory and vascular effects. *Acta Physiol Scand* 160(1):15–22. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.1997.00010.x>
- Miyata A, Arimura A, Dahl RR, Minamino N, Uehara A, Jiang L, Culler MD, Coy DH (1989) Isolation of a novel 38 residue-hypothalamic polypeptide which stimulates adenylyl cyclase in pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun* 164(1):567–574. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(89\)91757-9](https://doi.org/10.1016/0006-291x(89)91757-9)
- Miyata A, Jiang L, Dahl RD, Kitada C, Kubo K, Fujino M, Minamino N, Arimura A (1990) Isolation of a neuropeptide corresponding to the N-terminal 27 residues of the pituitary adenylyl cyclase activating polypeptide with 38 residues (PACAP38). *Biochem Biophys Res Commun* 170(2):643–648. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(90\)92140-u](https://doi.org/10.1016/0006-291x(90)92140-u)



- Moody TW, Jensen RT (2016) PACAP and cancer. In: Reglodi D, Tamas A (eds) Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-PACAP. Springer, Cham, pp 795–814
- Moody TW, Chan D, Fahrenkrug J, Jensen RT (2003) Neuropeptides as autocrine growth factors in cancer cells. *Curr Pharm Des* 9(6):495–509. <https://doi.org/10.2174/1381612033391621>
- Moody TW, Nuche-Berenguer B, Jensen RT (2016) Vasoactive intestinal peptide/pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, and their receptors and cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 23:38–47. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000218>
- Moody TW, Lee L, Jensen RT (2020) The G protein-coupled receptor PAC1 regulates transactivation of the receptor tyrosine kinase HER3. *J Mol Neurosci*. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01711-8>
- Nakamachi T, Ohtaki H, Seki T, Yofu S, Kagami N, Hashimoto H, Shintani N, Baba A, Mark L, Lanekoff I, Kiss P, Farkas J, Reglodi D, Shioda S (2016) PACAP suppresses dry eye signs by stimulating tear secretion. *Nat Commun* 7:12034. <https://doi.org/10.1038/ncomms12034>
- Nakayama S, Yokote T, Kobayashi K, Hirata Y, Hiraiwa T, Komoto I, Miyakoshi K, Yamakawa Y, Takubo T, Tsuji M, Imamura M, Hanafusa T (2009) VIPoma with expression of both VIP and VPAC1 receptors in a patient with WDHA syndrome. *Endocrine* 35(2):143–146. <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9146-6>
- Nakamura K, Nakamachi T, Endo K, Ito K, Machida T, Oka T, Hori M, Ishizaka K, Shioda S (2014) Distribution of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the human testis and in testicular germ cell tumours. *Andrologia* 46(5):465–471. <https://doi.org/10.1111/and.12102>
- Ojala J, Tooke K, Hsiang H, Girard BM, May V, Vizzard MA (2019) PACAP/PAC1 expression and function in micturition pathways. *J Mol Neurosci* 68:357–367. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1170-7>
- Oka H, Jin L, Kulig E, Scheithauer BW, Lloyd RV (1999) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide inhibits transforming growth factor- $\beta$ 1-induced apoptosis in a human pituitary adenoma cell line. *Am J Pathol* 155(6):1893–1900. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)65509-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65509-5)
- Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, Kobayashi M, Hanazaki K (2013) Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol* 19(6):829–837. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.829>
- Parsons RL, May V (2019) PACAP-induced PAC1 receptor internalization and recruitment of endosomal signaling regulate cardiac neuron excitability. *J Mol Neurosci* 68:340–347. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1127-x>
- Pedersen AM, Dissing S, Fahrenkrug J, Hannibal J, Reibel J, Nauntofte B (2000) Innervation pattern and Ca<sup>2+</sup> signalling in labial salivary glands of healthy individuals and patients with primary Sjögren's syndrome (pSS). *J Oral Pathol Med* 29(3):97–109. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2000.290301.x>
- Pohóczyk K, Tamás A, Reglodi D, Kemény Á, Zs H, Czeglédi L (2020) Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide concentrations in the sheep mammary gland, milk, and in the lamb blood plasma after suckling. *Physiol Int* 107(1):92–105. <https://doi.org/10.1556/2060.2020.00006>
- Qiao X-W, Qiu L, Chen Y-J, Meng C-T, Sun Z, Bai C-M, Zhao D-C, Zhang T-P, Zhao Y-P, Song Y-L, Wang Y-H, Chen J, Lu C-M (2014) Chromogranin A is a reliable serum diagnostic biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors but not for insulinomas. *BMC Endocr Disord* 14:64. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-64>
- Raderer M, Kurtaran A, Yang Q, Meghdadi S, Vorbeck F, Hejna M, Angelberger P, Kornek G, Pidlich J, Scheithauer W, Virgolini I (1998) Iodine-123-vasoactive intestinal peptide receptor scanning in patients with pancreatic cancer. *J Nucl Med* 39(9):1570–1575
- Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R (2010) Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24(3):349–358. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.02.007>
- Reglodi D, Tamas A (2016) Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-Current topics in neurotoxicity. Springer, Cham, pp 1–840
- Reglodi D, Illes A, Opper B, Schafer E, Tamas A, Horvath G (2018) Presence and effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide under physiological and pathological conditions in the stomach. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9:90. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00090>
- Reubi JC, Läderach U, Waser B, Gebbers JO, Robberecht P, Laissue JA (2000) Vasoactive intestinal peptide/pituitary adenylate cyclase-activating peptide receptor subtypes in human tumours and their tissues of origin. *Cancer Res* 60(11):3105–3112
- Rytel L, Wojtkiewicz J, Snarska A, Mikołajczyk A (2020) Changes in the neurochemical characterization of enteric neurons in the porcine duodenum after administration of low-dose Salmonella Enteritidis lipopolysaccharides. *J Mol Neurosci*. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01473-y>
- Sakurai Y, Shintani N, Hayata A, Hashimoto H, Baba A (2011) Trophic effects of PACAP on pancreatic islets: a mini-review. *J Mol Neurosci* 43(1):3–7. <https://doi.org/10.1007/s12031-010-9424-z>
- Saloman JL, Singhi AD, Hartman DJ, Normolle DP, Albers KM, Davis BM (2018) Systemic depletion of nerve growth factor inhibits disease progression in a genetically engineered model of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 47(7):856–863. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001090>
- Sandor B, Fintor K, Reglodi D, Fulop DB, Helyes Z, Szanto I, Nagy P, Hashimoto H, Tamas A (2016) Structural and morphometric comparison of lower incisors in PACAP-deficient and wild-type mice. *J Mol Neurosci* 59(2):300–308. <https://doi.org/10.1007/s12031-016-0765-0>
- Sarszegi Z, Szabo D, Gaszner B, Konyi A, Reglodi D, Nemeth J, Lelesz B, Polgar B, Jungling A, Tamas A (2019) Examination of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) as a potential biomarker in heart failure patients. *J Mol Neurosci* 68:368–376. <https://doi.org/10.1007/s12031-017-1025-7>
- Sayo Y, Hosokawa H, Imachi H, Murao K, Sato M, Wong NCW, Ishida T, Takahara J (2000) Transforming growth factor  $\beta$  induction of insulin gene expression is mediated by pancreatic and duodenal homeobox gene-1 in rat insulinoma cells. *Eur J Biochem* 267(4):971–978. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01080.x>
- Schäfer H, Zheng J, Gundlach F, Günther R, Schmidt WE (1996) PACAP stimulates transcription of c-Fos and c-Jun and activates the AP-1 transcription factor in rat pancreatic carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 221(1):111–116. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.0554>
- Schmidt WE, Seebeck J, Höcker M, Schwarzhoff R, Schäfer H, Fornefeld H, Morys-Wortmann C, Fölsch UR, Creutzfeldt W (1993) PACAP and VIP stimulate enzyme secretion in rat pancreatic acini via interaction with VIP/PACAP-2 receptors: additive augmentation of CCK/carbachol-induced enzyme release. *Pancreas* 8(4):476–487. <https://doi.org/10.1097/00006676-199307000-00012>
- Schulz S, Röcken C, Mawrin C, Weise W, Höllt V, Schulz S (2004) Immunocytochemical identification of VPAC1, VPAC2, and PAC1 receptors in normal and neoplastic human tissues with subtype-specific antibodies. *Clin Cancer Res* 10(24):8235–8242. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0939>

- Schulz S, Mann A, Novakhov B, Piggins HD, Lupp A (2015) VPAC2 receptor expression in human normal and neoplastic tissues: Evaluation of the novel MAB SP235. *Endocr Connect* 4(1):18–26. <https://doi.org/10.1530/EC-14-0051>
- Shan W, Lu S, Ou B, Feng J, Wang Z, Li H, Lu X, Yi M (2021) PACAP ameliorates the fertility of obese mice through PAC1/PKA/ERK/Nrf2 signal axis. *J Endocrinol*. <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0316>
- Shin JJ, Gorden P, Libutti SK (2010) Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol* 6(2):229–237. <https://doi.org/10.2217/fon.09.165>
- Skakkebaek M, Hannibal J, Fahrenkrug J (1999) Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in the rat mammary gland. *Cell Tissue Res* 298(1):153–159. <https://doi.org/10.1007/s004419900086>
- Szanto Z, Sarszegi Z, Reglodi D, Nemeth J, Szabadfi K, Kiss P, Varga A, Banki E, Csanaky K, Gaszner B, Pinter O, Zs S, Tamas A (2012) PACAP immunoreactivity in human malignant tumour samples and cardiac diseases. *J Mol Neurosci* 48(3):667–673. <https://doi.org/10.1007/s12031-012-9815-4>
- Tamas A, Javorhazy A, Reglodi D, Sarlos DP, Banyai D, Semjen D, Nemeth J, Lelesz B, Fulop DB, Szanto Z (2016) Examination of PACAP-like immunoreactivity in urogenital tumour samples. *J Mol Neurosci* 59(2):177–183. <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0652-0>
- Tang C, Biemond I, Offerhaus GJ, Verspaget W, Lamers CB (1997) Expression of receptors for gut peptides in human pancreatic adenocarcinoma and tumour-free pancreas. *Br J Cancer* 75(10):1467–1473. <https://doi.org/10.1038/bjc.1997.251>
- Thouénon E, Pierre A, Yon L, Anouar Y (2010) Expression of trophic peptides and their receptors in chromaffin cells and pheochromocytoma. *Cell Mol Neurobiol* 30(8):1383–1389. <https://doi.org/10.1007/s10571-010-9594-9>
- Tobin G, Asztély A, Edwards AV, Ekström J, Hakanson R, Sundler F (1995) Presence and effects of pituitary adenylate cyclase activating peptide in the submandibular gland of the ferret. *Neuroscience* 66(1):227–235. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)00622-c](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)00622-c)
- Toth D, Szabo E, Tamas A, Juhasz T, Horvath G, Fabian E, Opper B, Szabo D, Maugeri G, D'Amico AG, D'Agata V, Vicena V, Reglodi D (2020) Protective effects of PACAP in peripheral organs. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11(377):2020. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00377>
- Vaudry D, Falluel-Morel A, Bourgault S, Basille M, Burel D, Wurtz O, Fournier A, Chow BK, Hashimoto H, Galas L, Vaudry H (2009) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: 20 years after the discovery. *Pharmacol Rev* 61(3):283–357. <https://doi.org/10.1124/pr.109.001370>
- Vidaltamayo R, Mery CM, Angeles-Angeles A, Robles-Díaz G, Hiriart M (2003) Expression of nerve growth factor in human pancreatic beta cells. *Growth Factors* 21(3–4):103–107. <https://doi.org/10.1080/08977190310001629566>
- Whipple O, Frantz VK (1935) Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review. *Ann Surg* 101(6):1299–1335. <https://doi.org/10.1097/0000658-193506000-00001>
- Wiese M, Gärtner S, Doller J, Tran TQ, Frost F, Bannert K, Jaster R, Berlin P, Valentini L, Meyer F, Metges CC, Lamprecht G, Lerch MM, Aghdassi AA (2020) Nutritional management of chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. <https://doi.org/10.1111/jgh.15230>
- Winzell MS, Ahrén B (2007) Role of VIP and PACAP in islet function. *Peptides* 28(9):1805–1813. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2007.04.024>
- Wojcieszak J, Zawilska JB (2014) PACAP38 and PACAP6-38 exert cytotoxic activity against human retinoblastoma Y79 cells. *J Mol Neurosci* 54(3):463–468. <https://doi.org/10.1007/s12031-014-0248-0>
- Xu L, Haoyong Y, Jun Y, Lianxi L, Jian Z, Ming L, Qing L, Haibing C, Fang L, Yuqian B, Han J, Jia W (2017) Decreased levels of fibroblast growth factor 21 are correlated with improved hypoglycemia in patients with insulinoma. *Sci Rep* 22(7):43123. <https://doi.org/10.1038/srep43123>
- Xu Z, Ohtaki H, Watanabe J, Miyamoto K, Murai N, Sasaki S, Matsumoto M, Hashimoto H, Hiraizumi Y, Numazawa S, Shioda S (2016) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) contributes to the proliferation of hematopoietic progenitor cells in murine bone marrow via PACAP-specific receptor. *Sci Rep* 6:22373. <https://doi.org/10.1038/srep22373>
- Yada T, Sakurada M, Ihida K, Nakata M, Murata F, Arimura A, Kikuchi M (1994) Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide is an extraordinarily potent intra-pancreatic regulator of insulin secretion from islet beta-cells. *J Biol Chem* 269:1290–1293
- Yamaoka T, Ohba M, Ohmori T (2017) Molecular-targeted therapies for epidermal growth factor receptor and its resistance mechanisms. *Int J Mol Sci* 18(11):2420. <https://doi.org/10.3390/ijms18112420>
- Zibara K, Zeidan A, Mallah K, Kassem N, Awad A, Mazurier F, Badran B, El-Zein N (2018) Signaling pathways activated by PACAP in MCF-7 breast cancer cells. *Cell Signal* 50:37–47. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.06.009>

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



# Innovations in pancreatic anastomosis technique during pancreatoduodenectomies

S. Ferencz<sup>1</sup> · Zs. Bíró<sup>2</sup> · A. Vereczkei<sup>1</sup> · D. Kelemen<sup>1</sup>

Received: 16 June 2020 / Accepted: 21 July 2020 / Published online: 31 July 2020  
© The Author(s) 2020

## Abstract

**Purpose** Pancreatic fistula following pancreatic resections is still a relevant complication. The present work shows the efforts of a single institute to decrease this problem.

**Methods** A total of 130 patients (63 men, 67 women) with a mean age of 60 (range: 23–81) years were operated on between January 2013 and March 2020. The most frequent type of pancreatic resection was a Whipple procedure with partial antrectomy. During all operations, an innovative method was used, namely a modification of the purse-string suture pancreatojejunostomy. Moreover, an early drain removal policy was applied, based on the drain amylase level on the first and subsequent postoperative days.

**Results** Mean postoperative hospital stay was 13 days (range: 7–75). The overall morbidity rate was 43.8%; the clinically relevant (grade B/C) pancreatic fistula (CR-POPF) rate was 6.9%. Delayed gastric emptying (DGE) was observed in 4% of the patients. The ratio of operative mortality was 0.7%; the reoperation rate was 5.3%. Based on the drain amylase level on the first postoperative day, two groups could be established. In the first one, the drain was removed early, on the fourth day in average (range: 2–6). In the other group, the drain was left in situ protractedly or reinserted later on.

**Conclusion** A single center's experience proves that the refinement of the technique can improve the results of pancreatic surgery.

**Keywords** Pancreatic resection · Purse-string suture pancreatojejunostomy · Pancreatic fistula · Drain amylase level

## Introduction

Surgical morbidity rate after pancreatic resections is still high (up to 50%) even in specialized centers. Beside delayed gastric emptying, biliary fistula, postoperative hemorrhage, surgical site infection, and other morbidities, pancreatic fistula is the most relevant complication with a rate of 10–15% after pancreatoduodenectomies [1]. Many efforts have been done to decrease this number, like several modifications of the pancreato-enteric anastomosis, stenting of the pancreatic duct, administration of somatostatin, etc.; however, no single method has been proven to be superior, according to the reviews and meta-analyses [2]. That is why pancreatic surgeons have continuously tried to find the ideal method for decades. The present paper shows such efforts of a single institute.

## Material and methods

Between January 2013 and March 2020, 130 Whipple procedures (74 with partial antrectomy and 56 with preservation of the pylorus) were performed at the Department of Surgery, Clinical Center, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary. Table 1 summarizes the patients' data. The gender distribution was almost equal and the mean age was 60 years. The most common disease was a pancreatic neoplasia. During the procedure—after the radical resectional phase—a very simple type end-to-side pancreatojejunostomy was created with only three stitches. After mobilization of the pancreatic stump up to 2–3 cm distally, on the antimesenteric border of the jejunal limb, an enterotomy was made with a length of 2/3rd the diameter of the stump in order to get a tight contact after the implantation of the pancreas into the bowel lumen. Afterwards, a seromuscular 2/0 monofilament nonabsorbable purse-string suture was put in the bowel wall about 3–4 mm from the edge of the opening. The next step was to put two U-shaped fixing sutures to the cranial and caudal corner of the pancreas (order: jejunum outside-in—pancreatic corner—jejunum inside-out), as well, with 3/0 monofilament

✉ D. Kelemen  
kelemende@gmail.com

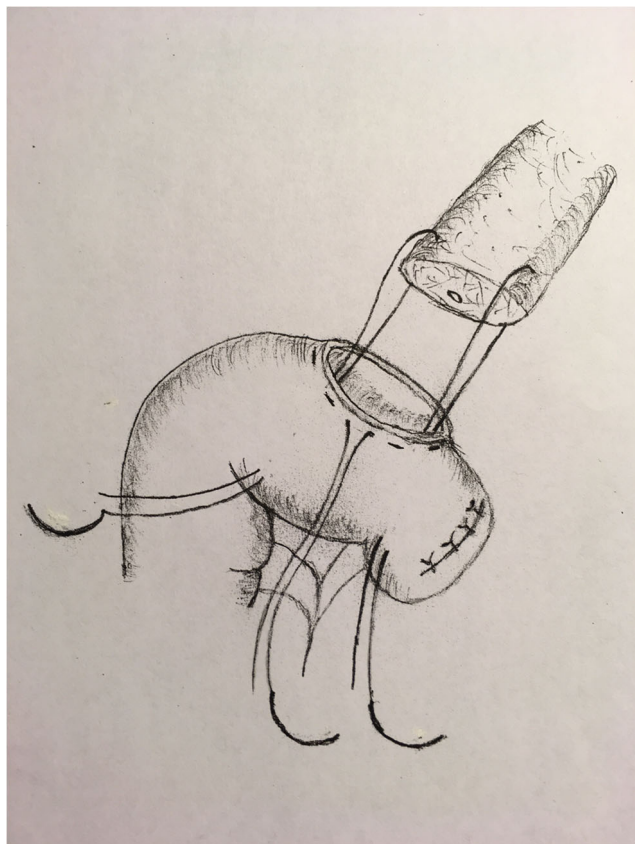
<sup>1</sup> Department of Surgery, Clinical Center, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

<sup>2</sup> Division of Surgery, County Hospital, Szombathely, Hungary

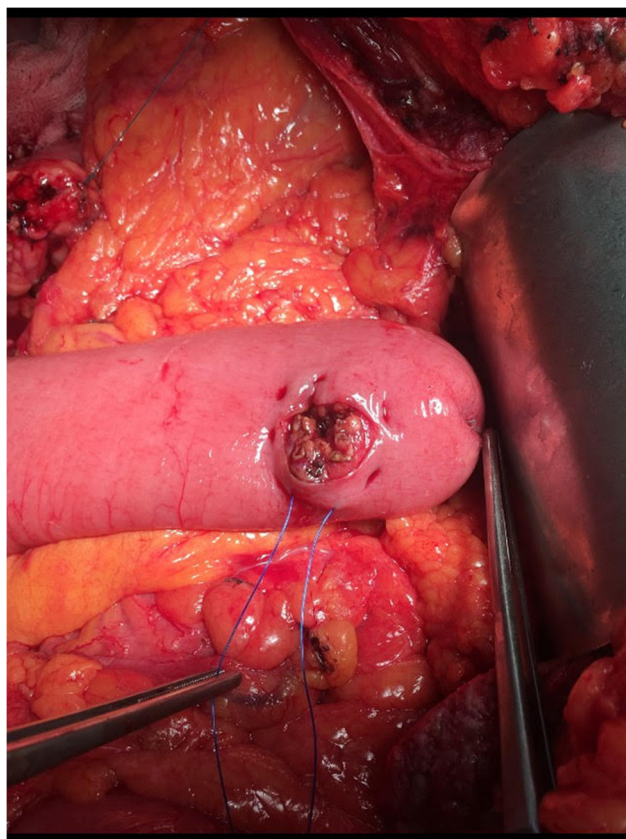
**Table 1** Patient data (*n*: 130)

Gender	Male: 63	Female: 67
Mean age	60 years (range: 23–81)	
Diagnosis	Pancreatic neoplasia: 81	
	Neoplasia of the papilla Vateri: 24	
	Distal bile duct neoplasia: 12	
	Chronic pancreatitis: 5	
	Duodenal neoplasia: 4	
	Cystic neoplasia: 4	

absorbable suture material. Care was taken not to hurt the small vessels at the mesenteric border with the U stitches (Figs. 1, 2, 3, and 4.) By knotting the U stitches, the pancreas was implanted and fixed into the bowel; then, the purse-string suture was knotted. Our first experiences with this technique were previously published [3, 4]. Noteworthy tricks during the creation of the anastomosis were identified, namely the importance of turning the jejunal mucosa into the bowel lumen with a fine dissector Pean before tightening the purse-string stitch. Thus, the bowel serosa touched to the pancreatic surface, which is a prerequisite for the healing of the anastomosis. Avoidance of supplementary stitches is important, as the

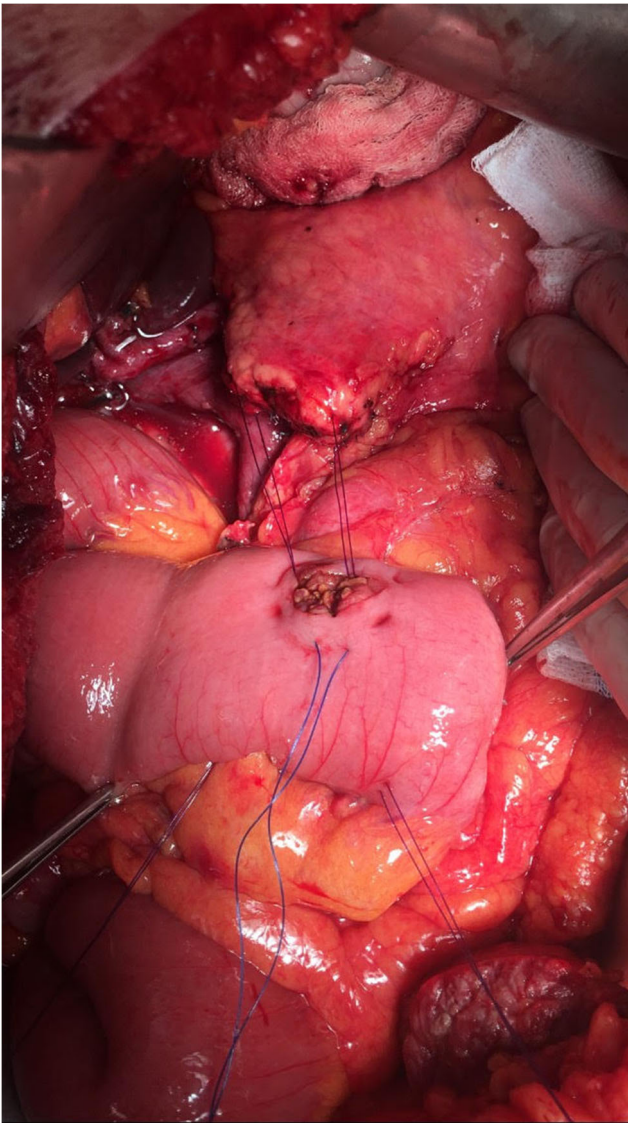


**Fig. 1** Schematic drawing of the end-to-side pancreatojejunostomy, created with a single purse-string stitch and two U-shaped fixing sutures

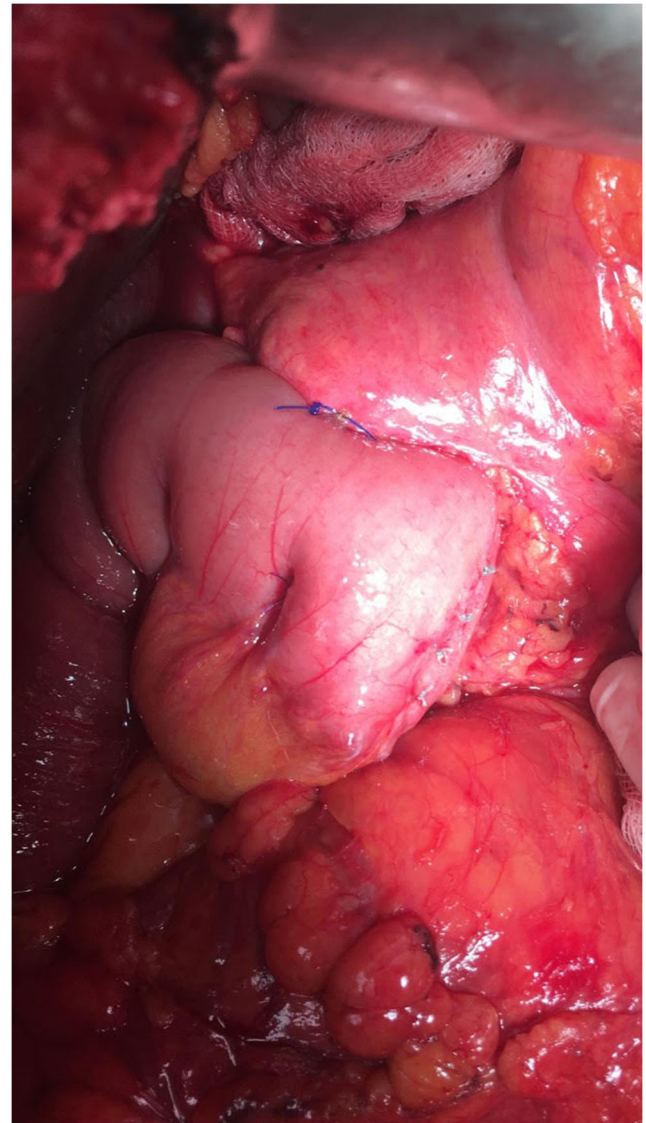


**Fig. 2** A purse-string suture was put around the jejunal opening

essence lies in the application of a single suture. The tightness of the knot was gently checked with a metal probe. Moreover, the knot of the U stitches was covered with a single serosal suture. Our technique is a simple modification of the purse-string suture pancreato-enteric anastomosis, which was first published by Spivack and Wile [5], then popularized by others [6]. One soft silicon drain was positioned in front of the pancreatojejunostomy and this area was covered with the omentum in order to fix the drain and also to create a localized space for the case of pancreatic fistula. The drain was placed after the operating table was put back to the flat position. The number of cases with normal parenchymal texture (66) was almost equal to the fibrotic one (64). The order of the further anastomoses was hepaticojejunostomy (continuous suture in case of a dilated duct and interrupted stitches in case of a narrow one), then antecolic duodeno-, or gastrojejunostomy with an additional Braun anastomosis between the afferent and efferent loop. During the operation, regional lymphadenectomy was routinely performed. In the perioperative period, the enhanced recovery principles were applied, like preoperative counseling, avoidance of preoperative biliary drainage (if possible), smoking and alcohol cessation, preoperative nutrition (if it needs), chemical and mechanical thromboprophylaxis, antibioprophyllaxis and skin preparation, epidural analgesia, avoidance of hypothermia and also hyperglycemia, near-zero



**Fig. 3** Two U-shaped fixing sutures were placed



**Fig. 4** The ready anastomosis after knotting of the three stitches

fluid balance, early perianastomotic drain removal, omitting somatostatin analogues, stimulation of bowel movement, early enteral feeding, and mobilization, etc. [7]. Drain amylase level was routinely measured on the first postoperative day and also before drain removal. Our aim was to investigate its changes in case of CR-POPF and in the lack of it. The drain management was guided by the policy of the Verona group [8]. The rate of CR-POPF and other complications was also recorded [9, 10]. Octreotide was administered for 7–10 days only in case of a manifest pancreatic fistula.

## Results

Mean postoperative hospital stay (including 2–3 days in ICU) was 13 days (range: 7–75). Tables 2 and 3. show the

postoperative results. The overall morbidity rate was 43.8%, the CR-POPF rate was 6.9%, and DGE was in 4% of the cases (grade A). Operative mortality was 0.7% and the reoperation rate was 5.3%. Data of drain amylase level on the first postoperative day was available in about 2/3rd of the cases. Using these numbers, two groups were established (group 1: no fistula, group 2: CR-POPF), presented in Table 4. In group 1, the mean amylase level of drain fluids (2137 U/l, range: 6–46,000) was under 5000 U/l; however, in the group 2, these numbers were much higher (19,550 U/l, range: 28–63,690), except 9 cases in group 1 and one case of group 2, where the level was above or under the 5000 U/l limit, respectively. In group 1, the drain was removed on the fourth day in average (range: 2–6) and on that day the mean amylase level was 264 U/l (range: 3–3370). In group 2, the drain was left in situ or reinserted later on. If there was no recorded data on the first postoperative day, then the time of drain removal was decided

**Table 2** Nonsurgical morbidity, reoperation, and operative mortality

Nonsurgical complications <i>n</i> : 26 (20%)	Pneumonia, respiratory insufficiency, atrial fibrillation, hydrothorax, renal failure, uroinfection
Reoperation <i>n</i> : 7 (5.3%)	abdominal wall disruption: 2 Drainage of intra-abdominal abscess: 2 Completion pancreatectomy: 1 Stenosis of hepaticojejunostomy: 1 Bleeding from the pancreatic resectional surface: 1
Operative mortality <i>n</i> : 1 (0.7%)	Due to nonsurgical reason

according to the visual estimation and/or subsequent determination of drain amylase level. In group 2, two reoperations were needed to perform due to an unsuccessful radiologic drainage of intra-abdominal abscess.

## Discussion

Though pancreatic resections are associated with operative mortality in less than 5% of the patients, the morbidity rate is still considerable even in high-volume centers. The greatest problem for the surgeons is still the development of CR-POPF and its consequences, like abscess, hemorrhage, sepsis, multiorgan failure and even death. The huge number of technical innovations and recommendations indicate that pancreatic surgeons have aimed to minimize this problem; however, there has been no general agreement about the ideal method for the prevention [2]. The present work shows the efforts of a single institute. Operative mortality and morbidity rate were 0.7% and 43.8%, respectively. These numbers are similar to the data of other high-volume centers. However, reoperation rate (5.3%) would be lower, if the ultrasound-guided percutaneous drainage of intra-abdominal abscess would have been more successful. Due to the low rate of DGE, the antecolic duodeno-, or gastrojejunostomy with an additional Braun enteroenterostomy was our preferred reconstruction method, similar to others [11]. CR-POPF developed in less than 7% of the patients after Whipple procedure and this number seems to

be advantageous, regarding the corresponding data of the literature and also the comparison to the results of our former series with an end-to-side single-layer pancreatojejunostomy. In the latter case the pre- and intraoperative data of 168 patients (age, gender, type of the disease, texture of the pancreas, type of operation) were identical with the present ones. The operative mortality rate was 3.8% (contrary 0.7% in the present series). However, we were not satisfied with the rate of CR-POPF in case of soft pancreas (19%), so our technique was changed to the purse-string suture pancreatojejunostomy, which was associated with a 10.6% fistula rate. The advantage of the latter method may be due to the purse-string suture, when the stitch holes are inside of the bowel lumen. In case of an outside location of the stitch hole, the needle can hurt small pancreatic ducts, generating leakage of pancreatic juice [6]. So the purse-string type suture might be theoretically the key element of the effectiveness of the method. Since its first publication by Spivack and Wile [5], this principle was adopted in several modifications of the technique, for example the report of Nordback, Peng, Bartsch, Hashimoto, Kostov, and Hsu [6, 12–16]. It is important to emphasize that none of these authors applied additional sutures, which resulted in a pancreatic stitch hole outside the bowel lumen. The present series of more than 100 cases shows that the technique is very simple (only three stitches), safe, spares time and also suture material. Kostov and co-workers published the most simple method, namely they used only one purse-string stitch during pancreatogastrostomy, however without any fixing suture.

**Table 3** Surgical complications  
*n*: 31, rate: 23.8%

Rate of CR-POPF (B/C)	6.9%
<i>n</i> : 9 (6/3)	In case of soft pancreas (7 out of 66) 10.6% In case of fibrotic pancreas (2 out of 64) 3.1%
DGE <i>n</i> : 5	4% (grade A)
Biliary fistula <i>n</i> : 0	0%
Postoperative bleeding <i>n</i> : 1	0.76%
Abdominal wall disruption <i>n</i> : 2	1.52%
Stenosis of hepaticojejunostomy <i>n</i> : 1	0.76%
Wound healing disorder <i>n</i> : 14	10.7%

**Table 4** Groups defined by the mean level of drain amylase on the first postoperative day

Group 1	No fistula ( <i>n</i> : 75)	2137 U/l (range: 6–46,000), 9 samples above 5000 U/l
Group 2	CR-POPF ( <i>n</i> : 9)	19,550 U/l (range: 28–63,690) 1 sample under 5000 U/l

Recently, there has been a great debate about the use of drainage, either omitting it, or selective drainage, or early removal [8, 17, 18]. Our drain removal policy was basically guided by the 5000 U/l cut-off level of drain amylase [8]; however, the time of drain removal was determined lastly by the current level. According to the absence or presence of CR-POPF, two categories could be distinguished. In group 1, the drain amylase level on the first postoperative day was 2137 U/l in average, so the drain was removed on the mean fourth day postoperatively (at that time, the drain amylase level was 264 U/l in average) and CR-POPF did not develop. However, in group 2 (CR-POPF), the mean amylase level was found to be much higher, 19,550 U/l on the first postoperative day. In these latter instances, the quality of drain effluent was also visually suspicious for fistula and the drain was left in situ. Thus, the drain amylase level on the first day raises the likelihood of fistula development, except nine cases in group 1, and one case in group 2, where the level was above or under the 5000 U/l limit, respectively. In the nine exceptions of group 1, the high amylase level significantly decreased on the subsequent days (no fistula), and in the one exception of group 2, the low amylase level considerably increased later (fistula). It means that drain amylase level on the first postoperative day together with its change and tendency are the dominant factor, whether CR-POPF would develop or not. So before drain removal, it is useful to repeat the measurement. This policy is similar to a recommendation, namely in patients with less than 5000 U/l drain amylase level on the first postoperative day and less than 350 U/l on the third day could be a practical guide for safe early drain removal [19]. Summarizing the drain management, we think that one soft silicon drain (only close to, but not in contact with the anastomosis) for 3–4 days is not able to cause a major problem. However, it gives the opportunity to check the drain amylase level on the first and subsequent postoperative days. As an indicator, it helps us to decide the time of drain removal as early as possible. Without drainage, there is an uncertainty, whether the radiologist will be able to put a drain into a peripancreatic fluid collection in necessity. In case of failure, a reoperation has to be carried out, as in two of our cases. A recently published argument against drainage is that intra-abdominal drains can be dislocated during the postoperative period [20]. We routinely applied two measures to prevent the dislocation, namely the drain was placed after repositioning of the operating table and the pancreatojejunal anastomosis was covered with omentum. Proper position of the drain was

detected on CT picture, selectively made in the early postoperative period.

Recently, the so-called “TRIANGLE operation” has been advocated to reach the maximal clearance of tissues between the mesenteric vessels and coeliac trunk during pancreatic cancer surgery [21]. Our first experiences are advantageous also with this technique. As in oncologic surgery generally, radicality and safety of the procedures have paramount importance in pancreatic surgery, too [22, 23].

## Conclusion

Summing up, pancreatic surgeons must refine their own technique to decrease the complication rate as much as possible. The present single institute experience also reflects this ambition, namely the modification of the pancreatic anastomosis technique resulted in a simple and safe method.

**Authors' contributions** S. Ferencz: study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of manuscript, critical review of manuscript. Zs. Bíró: acquisition of data, drafting of manuscript. A. Vereczkei: drafting of manuscript, critical review of manuscript. D. Kelemen: study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of manuscript, critical review of manuscript.

**Funding Information** Open access funding provided by University of Pécs.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by

statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Assifi MM, Lindenmeyer J, Leiby BE, Grunwald Z, Rosato EL, Kennedy EP, Yeo CJ, Berger AC (2012) Surgical Apgar score predicts perioperative morbidity in patients undergoing pancreaticoduodenectomy at a high-volume center. *J Gastrointest Surg* 16:275–281
- Shrikhande SV, Sivasanker M, Vollmer CM, Friess H, Besselink MG, Fingerhut A, Yeo CJ, Fernandez-delCastillo C, Dervenis C, Halloran C, Gouma DJ, Radenkovic D, Asbun HJ, Neoptolemos JP, Izbicki JR, Lillemoe KD, Conlon KC, Fernandez-Cruz L, Montorsi M, Bockhorn M, Adham M, Charnley R, Carter R, Hackert T, Hartwig W, Miao Y, Sarr M, Bassi C, Büchler MW, International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) (2017) Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: a position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 161:1221–1234
- Kelemen D, Papp R, Vereczkei A (2013) Pancreatojejunostomy – with purse-string suture. *Magy Seb* 66:348–352
- Kelemen D, Papp R, Kaszás B, Bíró Z, Vereczkei A (2016) Pancreatojejunostomy with modified purse-string suture technique. *Langenbeck's Arch Surg* 401:403–407
- Spivack B, Wile AG (1994) Purse-string modification of the dunking pancreatojejunostomy. *Br J Surg* 81:431–432
- Peng SY, Wang JW, Hong PF, Liu YB, Wang YF (2011) Binding pancreaticoenteric anastomosis: from binding pancreaticojejunostomy to binding pancreaticogastrostomy. *Updat Surg* 63:69–74
- Roulin D, Demartines N (2020) Evidence for enhanced recovery in pancreatic surgery. *Langenbeck's Arch Surg* Published online: 01 July 2020. <https://doi.org/10.1007/s00423-020-01921-z>
- Bassi C, Molinari E, Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, Talamini G, Pederzoli P (2010) Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 252:207–214
- Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, Allen P, Andersson R, Asbun HJ, Besselink MG, Conlon K, del Chiaro M, Falconi M, Fernandez-Cruz L, Fernandez-del Castillo C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hackert T, Izbicki J, Lillemoe KD, Neoptolemos JP, Olah A, Schulick R, Shrikhande SV, Takada T, Takaori K, Traverso W, Vollmer CR, Wolfgang CL, Yeo CJ, Salvia R, Buchler M, International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) (2017) The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surgery* 161:584–591
- Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ et al (2007) Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 142:761–768
- Schorn S, Demir IE, Vogel T, Schirren R, Reim D, Wilhelm D, Friess H, Ceyhan GO (2019) Mortality and postoperative complications after different types of surgical reconstruction following pancreaticoduodenectomy – a systematic review with meta-analysis. *Langenbeck's Arch Surg* 404:141–157
- Nordback I, Lamsa T, Laukkarinen J, Leppiniemi J, Kellomaki M (2008) Pancreatico-jejunostomy with a biodegradable pancreatic stent and without stitches through the pancreas. *Hepato-Gastroenterology* 55:319–322
- Bartsch DK, Langer P, Kanngiesser V, Fendrich V, Dietzel K (2012) A simple and safe anastomosis for pancreatogastrostomy using one binding purse-string and two transfixing mattress sutures. *Int J Surg Oncol* 2012:1–7. <https://doi.org/10.1155/2012/718637>
- Hashimoto D, Hirota M, Yagi Y, Baba H (2013) End-to-side pancreatico-jejunostomy without stitches in the pancreatic stump. *Surg Today* 43:821–824
- Kostov D, Kobakov G, Yankov D (2015) Pancreaticogastrostomy with one continuous seromuscular circular suture. *Surg Chron* 20: 251–254
- Hsu CW, Lin LF, Law MK (2016) Purse-string suture without pancreatic parenchymal stitches in pancreaticojejunostomy during laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Surg Pract* 20:87–91
- Witzigmann H, Diener MK, Klenkötter S, Rossion I, Bruckner T et al (2016) No need for routine drainage after pancreatic head resection: the dual-center, randomized controlled PANDRA trial. *Ann Surg* 264:528–537
- Nitsche U, Müller TC, Späth C, Cresswell L, Wilhelm D, Friess H, Michalski CW, Kleeff J (2014) The evidence based dilemma of intraperitoneal drainage for pancreatic resection – a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg* 14:76–88
- Villafane-Ferriol N, Van Buren IIG, Mendez-Reyes JE, McElhany AL, Massarweh NN et al (2018) Sequential drain amylase to guide drain removal following pancreatectomy. *HPB* 20:514–520
- Marchegiani G, Ramera M, Viviani E, Lombardo F, Cybulski A, Chincari M, Malleo G, Bassi C, Zamboni GA, Salvia R (2019) Dislocation of intra-abdominal drains after pancreatic surgery: results of a prospective observational study. *Langenbeck's Arch Surg* 404:213–222
- Schneider M, Strobel O, Hackert T, Büchler MW (2019) Pancreatic resection for cancer – the Heidelberg technique. *Langenbeck's Arch Surg* 404:1017–1022
- Sahakyan MA, Kleive D, Kazaryan AM, Aghayan DL, Ignjatovic D, Labori KJ, Røsok BI, Edwin B (2018) Extended laparoscopic distal pancreatectomy for adenocarcinoma in the body and tail of the pancreas: a single-center experience. *Langenbeck's Arch Surg* 403:941–948
- Sivasanker M, Desouza A, Bhandare M, Chaudhari V, Goel M, Shrikhande SV (2019) Radical antegrade modular pancreatosplenectomy for all pancreatic body and tail tumors: rationale and results. *Langenbeck's Arch Surg* 404:183–190

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



# PACAP and PAC1 receptor expression in pancreatic ductal carcinoma

SANDOR FERENCZ<sup>1</sup>, DORA REGLODI<sup>2</sup>, BALINT KASZAS<sup>3</sup>, ATTILA BARDOSI<sup>4</sup>, DENES TOTH<sup>5</sup>, ZSOFIA VEKONY<sup>1</sup>, VIKTORIA VICENA<sup>2</sup>, OSZKAR KARADI<sup>6</sup> and DEZSO KELEMEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery; <sup>2</sup>Department of Anatomy, MTA-PTE PACAP Research Group;

<sup>3</sup>Department of Pathology, University of Pécs, Medical School, Pécs 7622, Hungary; <sup>4</sup>Center for Histology, Cytology and Molecular Diagnostics, and Proteopath GmbH, Trier 54296, Germany; Departments of <sup>5</sup>Forensic Medicine and

<sup>6</sup>Oncology, University of Pécs, Medical School, Pécs 7622, Hungary

Received March 21, 2019; Accepted June 12, 2019

DOI: 10.3892/ol.2019.10971

**Abstract.** Pancreatic carcinoma is one of the most malignant diseases and is associated with a poor survival rate. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) is a neuropeptide that acts on three different G protein-coupled receptors: the specific PAC1 and the VPAC1/2 that also bind vasoactive intestinal peptide. PACAP is widely distributed in the body and has diverse physiological effects. Among other things, it acts as a trophic factor and influences proliferation and differentiation of several different cells both under normal circumstances and tumorous transformation. Changes of PACAP and its receptors have been shown in various tumour types. However, it is not known whether PACAP and its specific receptor are altered in pancreatic cancer. Perioperative data of patients with pancreas carcinoma was investigated over a five-year period. Histological results showed Grade 2 or Grade 3 adenocarcinoma in most cases. PACAP and PAC1 receptor expression were investigated by immunohistochemistry. Staining intensity of PAC1 receptor was strong in normal tissues both in the exocrine and endocrine parts of the pancreas, the receptor staining was markedly weaker in the adenocarcinoma. PACAP immunostaining was weak in the exocrine part and very strong in the islets and nerve elements in non-tumorous tissues. The PACAP immunostaining almost disappeared in the adenocarcinoma samples. Based on these findings a decrease or lack of the PAC1 receptor/PACAP signalling might have an influence on tumour growth and/or differentiation.

## Introduction

Pancreas carcinoma is one of the most malignant diseases, associated with late and difficult diagnosis and really short survival after diagnosis. Although in most countries effective radiological and other examination methods can be reached, the early diagnosis of pancreas cancer is difficult (1-4). Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) was first isolated as a hypothalamic neuropeptide acting on the pituitary cAMP release (5,6). The peptide is composed of 38 amino acid residues (PACAP38) and has a shorter form, with only 27 amino acids (PACAP27) (7). Subsequent studies have shown that PACAP is distributed in the entire body, with highest concentrations in the central nervous system and endocrine glands, but it is also present in the cardiovascular, urogenital and gastrointestinal systems (8-13). PACAP has a diverse array of functions via specific PAC1 receptor and VPAC1 and 2 receptors shared with vasoactive intestinal peptide, as well as non-receptorial mechanisms (13,14).

PACAP and its receptors have also been shown in several exocrine glands. The lacrimal gland is innervated by a rich PACAP-ergic fiber plexus (15) and PAC1 receptors are responsible for the activation of tear secretion (16,17). Mammary and salivary glands are also innervated by PACAP-ergic nerves (18-20). In the salivary glands, PACAP induces secretion (21), and enhances protein production while inhibits Ca<sup>2+</sup> channels (22-24). The exocrine pancreas is histologically similar to serous salivary glands, and the presence of PACAP has also been shown in the exocrine pancreas, where it stimulates acinar lipase secretion (25). Endocrine pancreas, composed of the islets of Langerhans, expresses very high levels of the peptide, similarly to other endocrine glands. Intra-islet PACAP plays a regulatory role in insulin and glucagon secretion and is implied in glucose homeostasis. Pancreatic PACAP has also been implicated in the regulation of beta cell proliferation (26).

Under pathological conditions, a few studies have dealt with changes in PACAP and receptor expression. Previous studies showed that pancreatic over-expression of PACAP increases in cerulein-induced inflammation leading to acute pancreatitis in a mouse model (27). PACAP, along with its receptors, has been

---

*Correspondence to:* Dr Dora Reglodi, Department of Anatomy, MTA-PTE PACAP Research Group, University of Pécs, Medical School, Szigeti u 12, Pécs 7622, Hungary  
E-mail: dora.reglodi@aok.pte.hu

**Key words:** PACAP, PAC1 receptor, pancreas, ductal carcinoma, tumour, expression

shown to be involved in cell proliferation and differentiation both under normal circumstances and in tumourous transformation (28-33). For some tumour cells, PACAP acts as a growth factor (30), while it inhibits growth of others (34). Whether it stimulates growth of pancreatic tumour cells, it is not known at present, however, a PACAP-response gene associated with proliferation and stress response has been described in pancreatic carcinoma (35). Stimulative role of tumour genesis of PACAP is proven by stimulation of c-Fos as well as c-Jun transcription, and PACAP strongly induces proliferation of the rat pancreatic carcinoma cell line AR4-2J via interaction with the G-protein coupled type 1 PACAP/VIP (PV1) receptor (36). PACAP and PAC1 receptor display specific alterations in several different tumour types, such as thyroid papillary carcinoma and testicular cancer (37,38). It is not known how expression of the peptide and its specific receptor changes in pancreatic cancer. Therefore, the aim of the present study was to investigate whether there is a change in the expression of PACAP and its PAC1 receptor in pancreas adenocarcinoma.

## Materials and methods

**Patients.** A five-year-long period (September 2012-February 2017) was investigated. Preoperative and perioperative data of patients operated in our Department of Surgery because of pancreatic ductal carcinoma were collected. Operation type as well as histological findings, grading, and margin resection were investigated from the pathological tissue samples after diagnosis and treatments had been made (Ethical permission number: PTE/83069/2018).

**Histology and immunohistology.** After data collection new histological sections were made and prepared for further specific histological examination of PACAP and PAC1 receptor expression. Two- $\mu$ m-thick paraffin sections fixed in 4% buffered formalin were processed for immunohistochemical staining. Sections were stained using standard immunohistochemistry with human anti-PACAP antibody (dilution of 1:200; Peninsula, CA, USA) and with human PAC1 receptor antibody raised in rabbit (dilution of 1:200; Sigma-Aldrich, Budapest, Hungary). Immunohistochemical staining was performed with EnVision FLEX Visualization Systems for Dako Omnis (Dako, Denmark), similarly to our earlier descriptions (37). Liquid fast-red substrate kit (Abcam, UK) was used as a chromogen for the immunohistochemical staining. Pathological analysis was performed by an expert pathologist, using a semi-quantitative approach to evaluate the immunohistochemical staining intensity between no staining, weak, medium and strong staining. By omitting the primary antiserum, we performed a method control, which resulted in no staining. Well-identified structures, like insular cells, nerve elements of the myenteric plexus and intramural ganglia, served as positive control, as both PACAP and PAC1 receptor are known to be expressed in the insula and PACAP has been described in the nerve elements. Tumour cell staining intensity was compared to that of tumour-free tissue in the same pancreas tissue in a semi-quantitative way.

## Results

**Clinical data.** Data of 19 patients (7 male, 12 female) were chosen to be investigated (mean age were 69.6 years; 54 to

74 years). Seven patients had Grade 2, 13 patients Grade 3 adenocarcinoma in the pancreas head, with icterus and significant weight loss. Five patients were operated by conventional Whipple operation, 14 patients underwent pylorus preserving pancreatoduodenectomy (PPPD). In every case operation was followed by a three-day-long Intensive Care Unit (ICU) observation. After ICU observation and further care in normal surgery unit all patients were emitted. The histological result of the resected pancreas tissue showed Grade 2 adenocarcinoma in 11 patients, Grade 3 adenocarcinoma in 7 cases, and mucinous adenocarcinoma in 1 patient. Tumour staging in all cases was pT3. Lymph node staging was N0 in 5 cases, the other specimens showed N1 stage. Resection margin was not affected (R0 resection) in 9 cases, samples from 7 patients showed narrow resection margin, 1 sample showed perineural invasion on ductus choledochus, another sample showed tumour cell infiltration on the wall of veins. In case of one patient, the tumour involved the common hepatic artery and portal vein (R2 resection).

**Histology and immunohistology.** The immunohistochemical staining showed that PAC1 was expressed in both the exocrine and endocrine parts of the pancreas, in accordance with earlier descriptions. We also confirmed the particularly strong staining of the pancreatic islets (Fig. 1A and B). In the adenocarcinoma, receptor staining was markedly weaker. In tissue samples, the border between tumourous and normal pancreas was also shown by the different staining intensity for the PAC1 receptor (Fig. 1C and D). Nerve elements did not show receptor positivity.

PACAP staining, on the other hand, was weaker in the exocrine part, and again very strong in the endocrine islets (Fig. 2A and B). Similarly to the PAC1 receptor staining, PACAP expression was also weaker in the adenocarcinoma parts of the tissue samples (Fig. 2C). Neither PACAP nor PAC1 receptor expression showed correlation with the tumour outcome. In contrast to the absence of PAC1 receptor, PACAP was also expressed in the intrapancreatic nerves (Fig. 2D) and ganglionic cells (Fig. 2E and H). Following Whipple operation, resected parts of the duodenum were also examined. We could confirm earlier descriptions regarding the presence of PACAP and its specific receptor in the duodenum. Myenteric and submucosal plexi were strongly stained for PACAP, including inter- and intramuscular as well as lamina propria nerve fibers and ganglionic cells in the myenteric plexus (Fig. 2F).

## Discussion

In the present study we analysed normal and tumourous pancreas tissues within the same samples for PACAP and PAC1 receptor immunostaining. We observed a diminished expression for both the peptide and its specific receptor in the adenocarcinoma compared to the normal tissue, independent from tumour grade.

Several growth factors play an important role in pancreatic organogenesis and are also involved later in tumourgenesis. Among others, fibroblast growth factor (FGF) has been shown to be involved in the regulation of tumourous cell growth and differentiation in the pancreas (39). FGF receptor IIIb and IIIc play critical roles in the epithelio-mesenchymal transition in

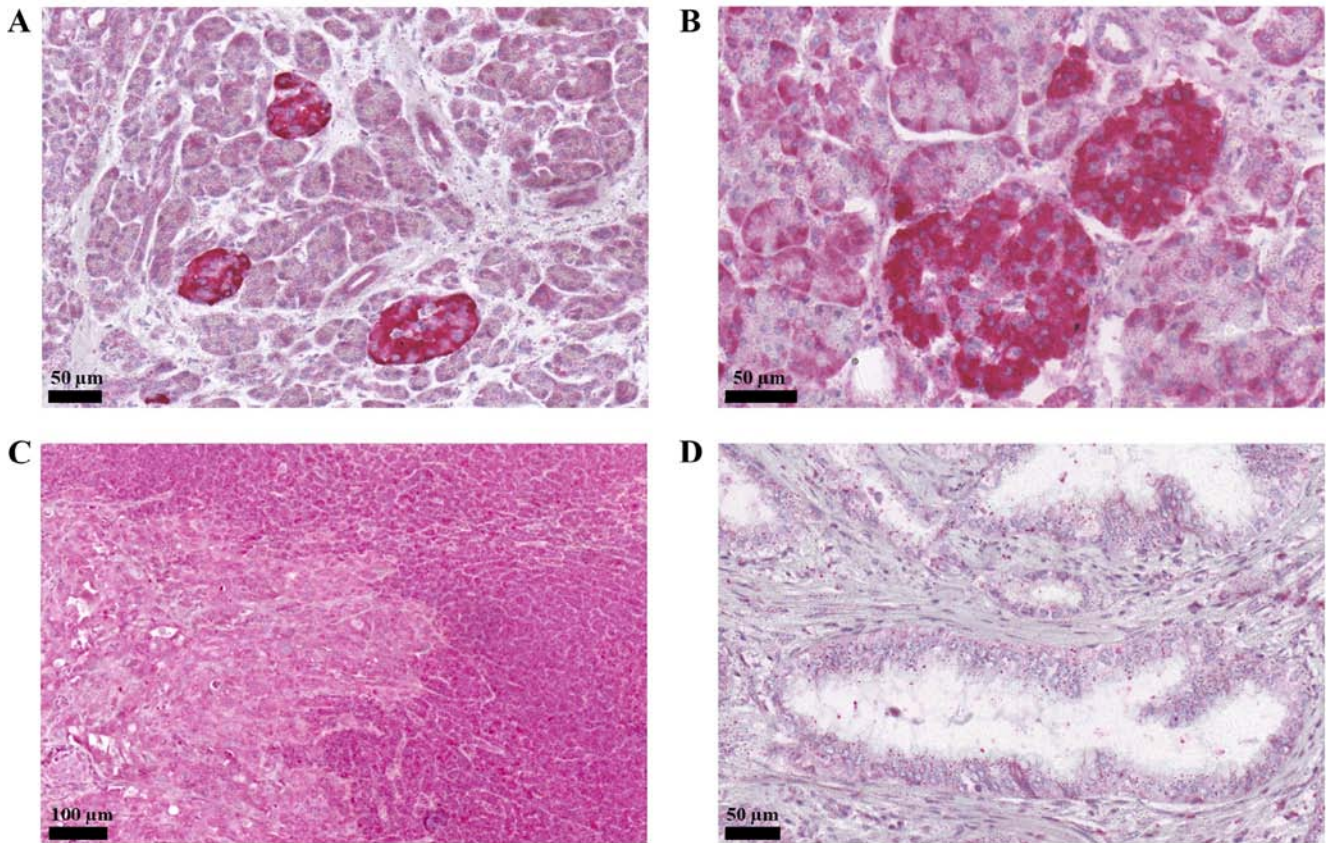


Figure 1. PAC1 receptor immunostaining in normal pancreas and ductal adenocarcinomas. (A and B) Strong staining of the pancreatic islets was observed. In the adenocarcinoma, receptor staining was markedly weaker (left side of C, and D). (C) The border between tumorous and normal pancreas was also shown by the different staining intensity for the PAC1 receptor.

spite of no expression in the ductal cells but showing very high expression levels in the islets (40,41). It has been demonstrated that increased nerve growth factor (NGF) expression correlates with poorer prognosis, increased inflammation and pain (42). The involvement of transforming growth factor beta (TGF beta) is unquestionable in tumour growth, including that of the pancreas (43). Overexpression of epidermal growth factor (EGF) occurs in the majority of ductal adenocarcinomas of the pancreas and is associated with poorer prognosis (44-46). The increased insulin-like growth factor expression has been found to be correlated with increased risk of pancreatic cancer (47). There is a continuous, urgent need for novel diagnostic markers for pancreatic cancer (48). The currently available markers have low sensitivity and specificity. Personalized treatment approaches call for more prognostic and treatment-predictive biomarkers (48-50).

PACAP, as a growth factor, plays an important role in the development of the nervous system and several peripheral organs (51-53). It is not surprising, therefore, that certain tumour types also express alterations in PACAP and/or receptor expression. Certain tumours show overexpression of the PACAP-ergic system, while others lack PACAP signalling. *In vitro* studies have demonstrated that PACAP is able to stimulate or inhibit tumour growth, depending on various factors, such as tumour type, differentiation stage, origin or environmental circumstances (54). For example, PACAP inhibits cell survival in retinoblastoma cells (34), reduces invasiveness in glioblastoma cells (55) and inhibits tumour growth in cervical

carcinoma (56). On the other hand, it stimulates cell proliferation in an osteosarcoma cell line (57) and increases the number of viable cells in a colon tumour cell line (58). Even within the same cell line, different effects can be observed depending on exposure time, concentration and other circumstances. This dual effect has been described in a prostate cancer cell line, where short exposure to PACAP induces cell proliferation, while long-term exposure induces proliferation arrest (59). In a human retinoblastoma cell line, nanomolar concentrations of PACAP do not affect cell viability, while higher concentrations decrease cell survival (34).

PACAP/VIP receptors are known to play a leading role in cancer genesis and the VIP/PACAP receptors are expressed in the most frequently occurring human tumours (breast, prostate, ductal carcinoma of the pancreas, lung, colon, stomach, liver, and urinary bladder, lymphomas and meningioma). In these cases the receptors are predominantly VPAC1 type. On the other hand leiomyomas predominantly express VPAC2 receptors, whereas paraganglioma, pheochromocytoma, and endometrial carcinomas preferentially express PAC1 receptors (60). Recent studies have shown that VIP/PACAP-receptor expression can be found in only 65% of pancreatic ductal carcinomas (30). Both VPAC1 and 2 receptors have been identified in pancreatic tumour samples (30). Overexpression of these receptors (61) explains the attempts for the clinical use of radiolabelled VIP-analogues in various cancer types, including pancreas adenocarcinoma (30,62,63). However, contradictory data

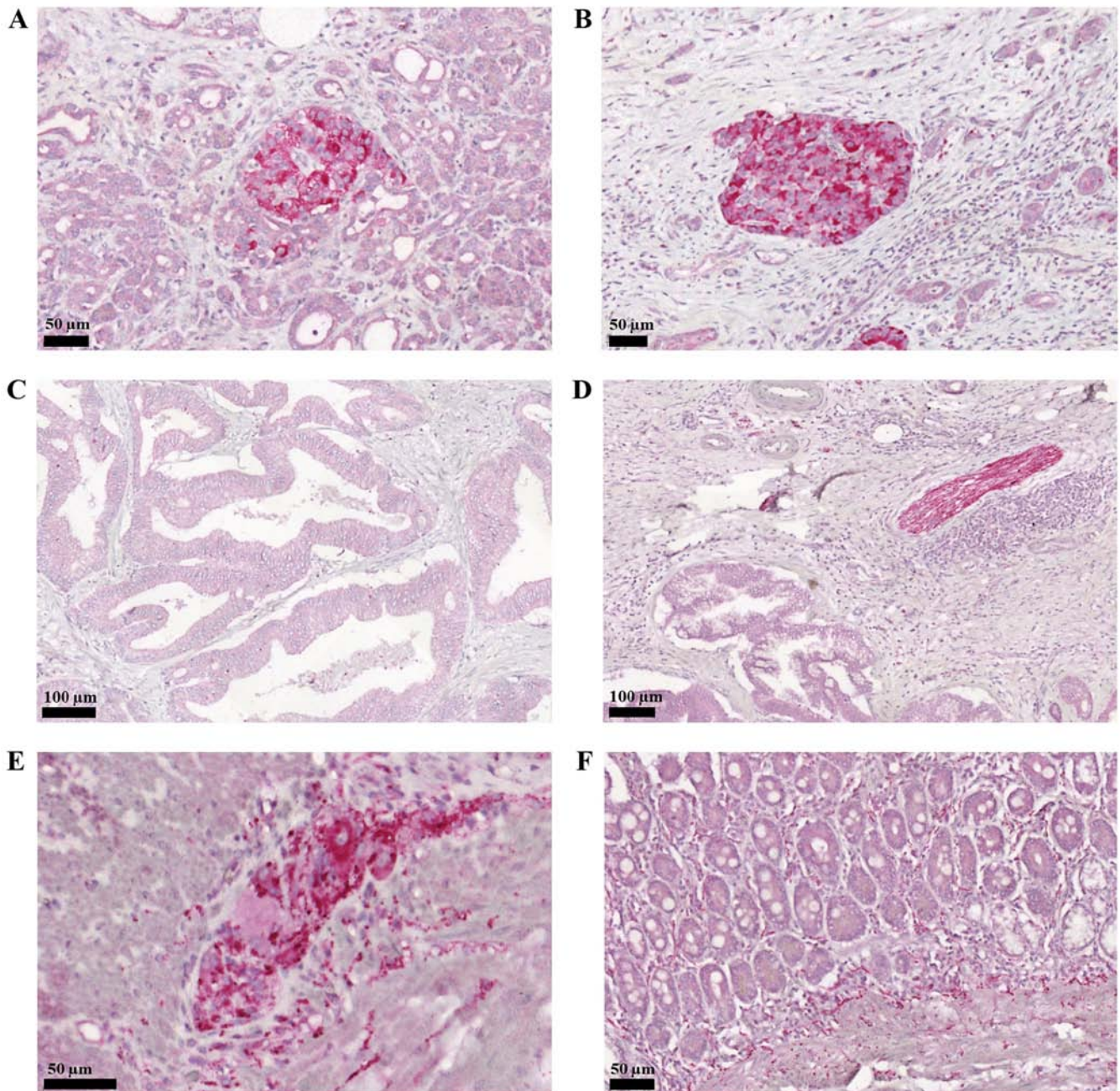


Figure 2. PACAP immunostaining in normal pancreas and ductal adenocarcinomas. (A and B) Strong staining was observed in the endocrine islets. (C) PACAP expression was weaker in the adenocarcinoma parts of the tissue samples. PACAP was also expressed in the (D) intrapancreatic nerves and (E) ganglionic cells. (F) Duodenal lamina propria nerve fibers also stained for PACAP.

have also been published, as according to the observations of Hessenius and coworkers (62), no imaging was seen with radiolabeled-VIP-analogues in pancreatic cancer patients, and *in vitro* binding studies in these tumours did not confirm overexpression of VPAC1. We found PAC1 receptor expression in the exocrine pancreas in nearly all cases, but very weak expression in the tumourous parts. Changes in PACAP expression have been shown in a few tumours by radioimmunoassay and immunohistochemistry (64). In earlier studies, we described lower PACAP tissue levels in lung, kidney and colon cancer, but higher levels in prostate cancer (64,65). A changed staining pattern has been described in different human testicular cancers (38) and in human thyroid

papillary carcinoma (37). In the present study we observed that PACAP expression was weak in normal tissues in the exocrine pancreas, and nearly absent in the adenocarcinoma parts of the tissue samples. The limitation of our study is that we cannot draw final conclusion at the moment whether the reduction of PACAP and PAC1 receptor expression is a consequence of the adenocarcinoma development or the reduced PACAP signaling plays a role in pancreatic carcinogenesis. This should be further explored in future studies.

In summary, we found that both PACAP and PAC1 receptor expression is markedly decreased in human pancreatic ductal adenocarcinoma tissue samples, while staining remained strong in the endocrine islets. This suggests that decrease or lack of the PAC1

receptor/PACAP signalling may contribute to tumour growth and/or differentiation, details of which must be further explored.

### Acknowledgements

Not applicable.

### Funding

The present study was supported by the following grants (grant nos. GINOP-2.3.2-15-2016-00050 'PEPSYS', MTA-TKI14016; NKFIH K119759, Bolyai Scholarship, EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009, EFOP-3.6.1.-16-2016-00004 Comprehensive Development for Implementing Smart Specialization Strategies at the University of Pécs; New Excellence Program, UNKP-16-4-IV, TAMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001, EFOP-3.6.2-VEKOP-16-15 2017-00008, 'The role of neuro-inflammation in neurodegeneration: from molecules to clinics', and Higher Education Institutional Excellence Programme of the Ministry of Human Capacities in Hungary, within the framework of the 20765-3/2018/FEKUTSTRAT FIKPII; NAP2017-1.2.1-NKP-2017-00002).

### Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Authors' contributions

The patients' data collection was performed by SF, ZV, VV, OK and DK. The histological sections were produced by BK, which were subsequently stained and examined by DR, OK, DT and AB. Figures were produced by DT. The manuscript was written by SF, DR, OK and DK.

### Ethics approval and consent to participate

Data collection was permitted by Local Ethic Committee of University Pecs (use of patient data system of the Clinical Centre of University Pecs) (Permission number PTE/83069/2018).

### Patient consent for publication

Not applicable.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### References

- Pancreatic Cancer. Cancer Research UK (<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/pancreatic-cancer>). Accessed: March 21, 2019.
- Klaiber U, Leonhardt CS, Strobel O, Tjaden C, Hackert T and Neoptolemos JP: Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* 403: 917-932, 2018.
- Ling S, Feng T, Jia K, Tian Y and Li Y: Inflammation to cancer: The molecular biology in the pancreas (Review). *Oncol Lett* 7: 1747-1754, 2014.
- Frapas E, David A, Regenet N, Toucheffeu Y, Meyer J and Merla O: Pancreatic carcinoma: Key-points from diagnosis to treatment. *Diagn Interv Imaging* 97: 1207-1223, 2016.
- Hirabayashi T, Nakamachi T and Shioda S: Discovery of PACAP and its receptors in the brain. *J Headache Pain* 19: 28, 2018.
- Miyata A, Arimura A, Dahl RR, Minamino N, Uehara A, Jiang L, Culler MD and Coy DH: Isolation of a novel 38 residue-hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun* 164: 567-574, 1989.
- Miyata A, Jiang L, Dahl RD, Kitada C, Kubo K, Fujino M, Minamino N and Arimura A: Isolation of a neuropeptide corresponding to the N-terminal 27 residues of the pituitary adenylate cyclase activating polypeptide with 38 residues (PACAP38). *Biochem Biophys Res Commun* 170: 643-648, 1990.
- Ojala J, Tooke K, Hsiang H, Girard BM, May V and Vizzard MA: PACAP/PAC1 expression and function in micturition pathways. *J Mol Neurosci* 68: 357-367, 2019.
- Reglodi D, Illes A, Opper B, Schafer E, Tamas A and Horvath G: Presence and effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide under physiological and pathological conditions in the stomach. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9: 90, 2018.
- Lajko A, Meggyes M, Fulop BD, Gede N, Reglodi D and Szereday L: Comparative analysis of decidual and peripheral immune cells and immune-checkpoint molecules during pregnancy in wild-type and PACAP-deficient mice. *Am J Reprod Immunol* 80: e13035, 2018.
- Parsons RL and May V: PACAP-induced PAC1 receptor internalization and recruitment of endosomal signaling regulate cardiac neuron excitability. *J Mol Neurosci* 68: 340-347, 2019.
- Sarszegi Z, Szabo D, Gaszner B, Konyi A, Reglodi D, Nemeth J, Lelesz B, Polgar B, Jungling A and Tamas A: Examination of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) as a potential biomarker in heart failure patients. *J Mol Neurosci* 68: 368-376, 2019.
- Reglodi D and Tamas A (eds.): *Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide-PACAP*. *Curr Topics Neurotox Springer Int, Switzerland*, pp 1-840, 2016.
- Vaudry D, Falluel-Morel A, Bourgault S, Basille M, Burel D, Wurtz O, Fournier A, Chow BK, Hashimoto H, Galas L and Vaudry H: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: 20 years after the discovery. *Pharmacol Rev* 61: 283-357, 2009.
- Elsås T, Uddman R and Sundler F: Pituitary adenylate cyclase-activating peptide-immunoreactive nerve fibers in the cat eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 234: 573-580, 1996.
- Gaal V, Mark L, Kiss P, Kustos I, Tamas A, Kocsis B, Lubics A, Nemeth V, Nemeth A, Lujber L, *et al*: Investigation of the effects of PACAP on the composition of tear and endolymph proteins. *J Mol Neurosci* 36: 321-329, 2008.
- Nakamachi T, Ohtaki H, Seki T, Yofu S, Kagami N, Hashimoto H, Shintani N, Baba A, Mark L, Lanekoff I, *et al*: PACAP suppresses dry eye signs by stimulating tear secretion. *Nat Commun* 7: 12034, 2016.
- Pedersen AM, Dissing S, Fahrenkrug J, Hannibal J, Reibel J and Nauntofte B: Innervation pattern and Ca<sup>2+</sup> signalling in labial salivary glands of healthy individuals and patients with primary Sjögren's syndrome (pSS). *J Oral Pathol Med* 29: 97-109, 2000.
- Skakkebaek M, Hannibal J and Fahrenkrug J: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in the rat mammary gland. *Cell Tissue Res* 298: 153-159, 1999.
- Tobin G, Asztély A, Edwards AV, Ekström J, Håkanson R and Sundler F: Presence and effects of pituitary adenylate cyclase activating peptide in the submandibular gland of the ferret. *Neuroscience* 66: 227-235, 1995.
- Matoba Y, Nonaka N, Takagi Y, Imamura E, Narukawa M, Nakamachi T, Shioda S, Banks WA and Nakamura M: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide enhances saliva secretion via direct binding to PACAP receptors of major salivary glands in mice. *Anat Rec (Hoboken)* 299: 1293-1299, 2016.
- Calvert PA, Heck PM and Edwards AV: Autonomic control of submandibular protein secretion in the anaesthetized calf. *Exp Physiol* 83: 545-556, 1998.
- Kamaishi H, Endoh T and Suzuki T: Multiple signal pathways coupling VIP and PACAP receptors to calcium channels in hamster submandibular ganglion neurons. *Auton Neurosci* 111: 15-26, 2004.
- Mirfendereski S, Tobin G, Håkanson R and Ekström J: Pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP) in salivary glands of the rat: Origin, and secretory and vascular effects. *Acta Physiol Scand* 160: 15-22, 1997.
- Schmidt WE, Seebeck J, Höcker M, Schwarzhoff R, Schäfer H, Fornfeldt H, Morys-Wortmann C, Fölsch UR and Creutzfeldt W: PACAP and VIP stimulate enzyme secretion in rat pancreatic acini via interaction with VIP/PACAP-2 receptors: Additive augmentation of CCK/carbachol-induced enzyme release. *Pancreas* 8: 476-487, 1993.

26. Sakurai Y, Shintani N, Hayata A, Hashimoto H and Baba A: Trophic effects of PACAP on pancreatic islets: A mini-review. *J Mol Neurosci* 43: 3-7, 2011.
27. Hamagami K, Sakurai Y, Shintani N, Higuchi N, Ikeda K, Hashimoto H, Suzuki A, Kiyama H and Baba A: Over-expression of pancreatic pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) aggravates cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *J Pharmacol Sci* 110: 451-458, 2009.
28. Jung S, Yi L, Jeong D, Kim J, An S, Oh TJ, Kim CH, Kim CJ, Yang Y, Kim KI, Lim JS and Lee MS: The role of ADCYAP1, adenylate cyclase activating polypeptide, as a methylation biomarker for the early detection of cervical cancer. *Oncol Rep* 25: 245-252, 2011.
29. Moody TW, Chan D, Fahrenkrug J and Jensen RT: Neuropeptides as autocrine growth factors in cancer cells. *Curr Pharm Des* 9: 495-509, 2003.
30. Moody TW, Nuche-Berenguer B and Jensen RT: Vasoactive intestinal peptide/pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, and their receptors and cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 23: 38-47, 2016.
31. Moody TW and Jensen RT: PACAP and cancer. In: *Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide-PACAP*. Reglodi D, and Tamas A (eds). Springer Int., Switzerland, pp 795-814, 2016.
32. Schulz S, Röcken C, Mawrin C, Weise W, Höllt V and Schulz S: Immunocytochemical identification of VPAC1, VPAC2, and PAC1 receptors in normal and neoplastic human tissues with subtype-specific antibodies. *Clin Cancer Res* 10: 8235-8242, 2004.
33. Schulz S, Mann A, Novakhov B, Piggins HD and Lupp A: VPAC2 receptor expression in human normal and neoplastic tissues: Evaluation of the novel MAB SP235. *Endocr Connect* 4: 18-26, 2015.
34. Wojcieszak J and Zawilska JB: PACAP38 and PACAP6-38 exert cytotoxic activity against human retinoblastoma Y79 cells. *J Mol Neurosci* 54: 463-468, 2014.
35. Schäfer H, Lettau P, Trauzold A, Banasch M and Schmidt WE: Human PACAP response gene 1 (p22/PRG1): Proliferation-associated expression in pancreatic carcinoma cells. *Pancreas* 18: 378-384, 1999.
36. Schäfer H, Zheng J, Gundlach F, Günther R and Schmidt WE: PACAP stimulates transcription of c-Fos and c-Jun and activates the AP-1 transcription factor in rat pancreatic carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 221: 111-116, 1996.
37. Bardosi S, Bardosi A, Nagy Z and Reglodi D: Expression of PACAP and PAC1 receptor in normal human thyroid gland and in thyroid papillary carcinoma. *J Mol Neurosci* 60: 171-178, 2016.
38. Nakamura K, Nakamachi T, Endo K, Ito K, Machida T, Oka T, Hori M, Ishizaka K and Shioda S: Distribution of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the human testis and in testicular germ cell tumours. *Andrologia* 46: 465-471, 2014.
39. Ndlovu R, Deng LC, Wu J, Li XK and Zhang JS: Fibroblast growth factor 10 in pancreas development and pancreatic cancer. *Front Genet* 9: 482, 2018.
40. Ishiwata T: Role of fibroblast growth factor receptor-2 splicing in normal and cancer cells. *Front Biosci (Landmark Ed)* 23: 626-639, 2018.
41. Liu G, Xiong D, Xiao R and Huang Z: Prognostic role of fibroblast growth factor receptor 2 in human solid tumours: A systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol* 39: 1010428317707424, 2017.
42. Saloman JL, Singhi AD, Hartman DJ, Normolle DP, Albers KM and Davis BM: Systemic depletion of nerve growth factor inhibits disease progression in a genetically engineered model of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 47: 856-863, 2018.
43. Melzer C, Hass R, von der Ohe J, Lehnert H and Ungefroren H: The role of TGF- $\beta$  and its crosstalk with RAC1/RAC1b signaling in breast and pancreas carcinoma. *Cell Commun Signal* 15: 19, 2017.
44. Chiramel J, Backen AC, Pihlak R, Lamarca A, Frizziero M, Tariq NU, Hubner RA, Valle JW, Amir E and McNamara MG: Targeting the epidermal growth factor receptor in addition to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 18: E909, 2017.
45. Weiss GA, Rossi MR, Khushalani NI, Lo K, Gibbs JF, Bharthuar A, Cowell JK and Iyer R: Evaluation of phosphatidylinositol-3-kinase catalytic subunit (PIK3CA) and epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations in pancreaticobiliary adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 4: 20-29, 2013.
46. Luo G, Long J, Qiu L, Liu C, Xu J and Yu X: Role of epidermal growth factor receptor expression on patient survival in pancreatic cancer: A meta-analysis. *Pancreatol* 11: 595-600, 2011.
47. Gong Y, Zhang B, Liao Y, Tang Y, Mai C, Chen T and Tang H: Serum insulin-like growth factor axis and the risk of pancreatic cancer: Systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 9: E394, 2017.
48. Loosen SH, Neumann UP, Trautwein C, Roderburg C and Luedde T: Current and future biomarkers for pancreatic adenocarcinoma. *Tumour Biol* 39: 1010428317692231, 2017.
49. Yamaoka T, Ohba M and Ohmori T: Molecular-targeted therapies for epidermal growth factor receptor and its resistance mechanisms. *Int J Mol Sci* 18: E2420, 2017.
50. Le N, Sund M, Vinci A and GEMS collaborating group of Pancreas 2000: Prognostic and predictive markers in pancreatic adenocarcinoma. *Dig Liver Dis* 48: 223-230, 2016.
51. Fulop BD, Sandor B, Szentleky E, Karanyicz E, Reglodi D, Gaszner B, Zakany R, Hashimoto H, Juhasz T and Tamas A: Altered notch signaling in developing molar teeth of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)-deficient mice. *J Mol Neurosci* 68: 377-388, 2019.
52. Xu Z, Ohtaki H, Watanabe J, Miyamoto K, Murai N, Sasaki S, Matsumoto M, Hashimoto H, Hiraizumi Y, Numazawa S and Shioda S: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) contributes to the proliferation of hematopoietic progenitor cells in murine bone marrow via PACAP-specific receptor. *Sci Rep* 6: 22373, 2016.
53. Sandor B, Fintor K, Reglodi D, Fulop DB, Helyes Z, Szanto I, Nagy P, Hashimoto H and Tamas A: Structural and morphometric comparison of lower incisors in PACAP-deficient and wild-type mice. *J Mol Neurosci* 59: 300-308, 2016.
54. Zibara K, Zeidan A, Mallah K, Kassem N, Awad A, Mazurier F, Badran B and El-Zein N: Signaling pathways activated by PACAP in MCF-7 breast cancer cells. *Cell Signal* 50: 37-47, 2018.
55. Maugeri G, D'Amico AG, Reitano R, Magro G, Cavallaro S, Salomone S and D'Agata V: PACAP and VIP inhibit the invasiveness of glioblastoma cells exposed to hypoxia through the regulation of HIFs and EGFR expression. *Front Pharmacol* 7: 139, 2016.
56. Lee JH, Lee JY, Rho SB, Choi JS, Lee DG, An S, Oh T, Choi DC and Lee SH: PACAP inhibits tumour growth and interferes with clusterin in cervical carcinomas. *FEBS Lett* 588: 4730-4739, 2014.
57. Juhász T, Matta C, Katona É, Somogyi C, Takács R, Hajdú T, Helgadóttir SL, Fodor J, Csernoch L, Tóth G, *et al*: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) signalling enhances osteogenesis in UMR-106 cell line. *J Mol Neurosci* 54: 555-573, 2014.
58. Le SV, Yamaguchi DJ, McArdle CA, Tachiki K, Pisegna JR and Germano P: PAC1 and PACAP expression, signaling, and effect on the growth of HCT8, human colonic tumour cells. *Regul Pept* 109: 115-125, 2002.
59. Farini D, Puglianiello A, Mammi C, Siracusa G and Moretti C: Dual effect of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide on prostate tumour LNCaP cells: Short- and long-term exposure affect proliferation and neuroendocrine differentiation. *Endocrinology* 144: 1631-1643, 2003.
60. Reubi JC, Läderach U, Waser B, Gebbers JO, Robberecht P and Laissue JA: Vasoactive intestinal peptide/pituitary adenylate cyclase-activating peptide receptor subtypes in human tumours and their tissues of origin. *Cancer Res* 60: 3105-3112, 2000.
61. Hennesen C, Bäder M, Meinhold H, Böhmig M, Faiss S, Reubi JC and Wiedenmann B: Vasoactive intestinal peptide receptor scintigraphy in patients with pancreatic adenocarcinomas or neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 27: 1684-1693, 2000.
62. Raderer M, Kurtaran A, Yang Q, Meghdadi S, Vorbeck F, Hejna M, Angelberger P, Kornek G, Pidlich J, Scheithauer W and Virgolini I: Iodine-123-vasoactive intestinal peptide receptor scanning in patients with pancreatic cancer. *J Nucl Med* 39: 1570-1575, 1998.
63. Tang C, Biemond I, Offerhaus GJ, Verspaget W and Lamers CB: Expression of receptors for gut peptides in human pancreatic adenocarcinoma and tumour-free pancreas. *Br J Cancer* 75: 1467-1473, 1997.
64. Tamas A, Javorhazy A, Reglodi D, Sarlos DP, Banyai D, Semjen D, Nemeth J, Lelesz B, Fulop DB and Szanto Z: Examination of PACAP-like immunoreactivity in urogenital tumour samples. *J Mol Neurosci* 59: 177-183, 2016.
65. Szanto Z, Sarszegi Z, Reglodi D, Nemeth J, Szabadfi K, Kiss P, Varga A, Banki E, Csanaky K, Gaszner B, *et al*: PACAP immunoreactivity in human malignant tumour samples and cardiac diseases. *J Mol Neurosci* 48: 667-673, 2012.



# Appleby-műtét – lehetőség truncus coeliacust infiltráló pancreastest tumor sebészi kezelésére

## Appleby procedure – an option for surgical treatment of pancreatic body tumour infiltrating the celiac axis

KELEMEN DEZSŐ<sup>1,@</sup>, LŐCSEI ZOLTÁN<sup>2</sup>, PAPP RÓBERT<sup>1</sup>,  
FERENCZ SÁNDOR<sup>1</sup>, VERECZKEI ANDRÁS<sup>1</sup>

Pécsi Tudományegyetem, Pécs

<sup>1</sup>Sebészeti Klinika (klinikaigazgató: Dr. Vereczkei András)

<sup>2</sup>Onkoterápiás Intézet (igazgató: Dr. Mangel László)

**Esetismertetés:** Esetünkben neoadjuváns onkológiai kezelést követően egy olyan pancreas baloldali tumor sebészi eltávolítását ismertettük, ami infiltrálta a truncus coeliacus oszlást és a gyomort is. A beavatkozás során a truncust resecáltuk, distalis pancreatectomiát, splenectomiát, total gastrectomiát, bal mellékvese-resectiót és cholecystectomiát végeztünk. Betegünk zavartalanul gyógyult, csupán átmeneti májfunkciós laboreltérést tapasztaltunk. A histológiai feldolgozás R1 resectiót mutatott, ezért adjuváns onkológiai kezelésre kerül sor. **Megbeszélés:** A pancreas distalis tumorai gyakran inoperábilisak. Ilyennek számított sokáig a truncus coeliacus oszlását involváló elváltozás is, azonban van lehetőség radikális műtetre a truncus resectiójával, ami után a máj artériás vérellátását a pancreaticoduodenalis árkád biztosítja. Egy esetünk kapcsán ismertettük a műteti technikát és az ezzel kapcsolatosan felmerülő kérdéseket. Artériás infiltrációt mutató pancreastumor esetén feltétlenül ajánlott a preoperatív kemoterápia, mivel megfelelő válasz esetén van esély a daganat radikális eltávolítására.

**Kulcsszavak:** Appleby-műtét, neoadjuváns kezelés, truncus coeliacus resectio

**Case presentation:** After neoadjuvant oncological therapy the surgical treatment of distal pancreatic tumour – infiltrating the celiac axis and the stomach – was reported. During the operation resection of the trunc, distal pancreatectomy, splenectomy, total gastrectomy, resection of the left adrenal gland and cholecystectomy were carried out. The patient's clinical course was uneventful, only transient alteration of liver functions was detected. Histological work-up revealed R1 resection, so adjuvant oncological therapy was decided. **Discussion:** Distal pancreatic tumours are frequently inoperable. Infiltration of the celiac axis was similarly considered, however there is a chance for radical operation by the resection of the trunc, when the pancreaticoduodenal arcade will provide the arterial blood supply to the liver. Based on the above case the operative technique and the relevant questions were discussed. In pancreatic tumour and arterial infiltration the preoperative chemotherapy is absolutely recommended, because there is a chance for radical surgery in case of good response.

**Keywords:** Appleby operation, neoadjuvant therapy, resection of the celiac axis

*Beérkezett:* 2017. november 9.; *elfogadva:* 2018. január 5.

## Bevezetés

A pancreas bal oldalában elhelyezkedő malignus daganatok operabilitási aránya alacsony, mivel gyakran előrehaladott állapotban, már a távoli áttétek kialakulása után kerülnek

felismerésre. A truncus coeliacus oszlását beszűrő tumor szintén inoperabilitást jelentett sokáig.<sup>1</sup> 1953-ban Appleby volt az, aki a pancreasra és a truncusra terjedő gyomortumornál a radikális érdekében a gastrectomiát pancreas distalis resectióval és a truncus csonkolásával egészítette

<sup>@</sup>Levelezési cím/Corr. address: Prof. Dr. Kelemen Dezső, PTE KK Sebészeti Klinika, 7624 Pécs, Ifjúság útja 13.

Tel.: +36 72 536 000, Fax: +36 72 536 127; E-mail: kelemende@gmail.com



**1. ábra.** A CT képen a pancreas distalis részében nagyméretű térfoglalás látszik, ami a truncus coeliacus és az aorta bal oldalához nekifekszik és infiltrálja a gyomor kiszögölését



**2. ábra.** Neoadjuváns kemoterápia utáni CT-kép, melyen regressio figyelhető meg

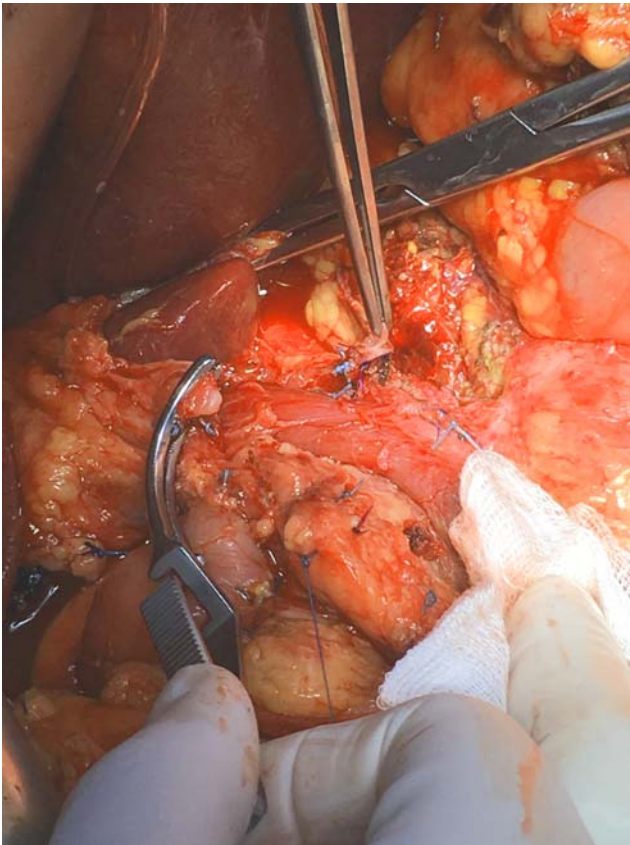
ki. A máj artériás keringését az arteria hepatica communis lekötése után az arteria gastroduodenalison keresztül a pancreaticoduodenalis árkád biztosította az arteria mesenterica superior felől.<sup>2</sup> Később hasonló kiterjedésű pancreas-daganatok esetében is elkezdték a műtétet alkalmazni.<sup>3</sup> A közlemények a beavatkozást valószínűleg az egyszerűség kedvéért Appleby- vagy módosított Appleby-műtétnek nevezik, és mi is így teszünk esetünk ismertetése során, de ha pontosan akarunk fogalmazni, akkor a műtét megnevezése truncus coeliacus resectio distalis pancreatectomiával, splenectomiával és gastrectomiával vagy anélkül.

## Esetismertetés

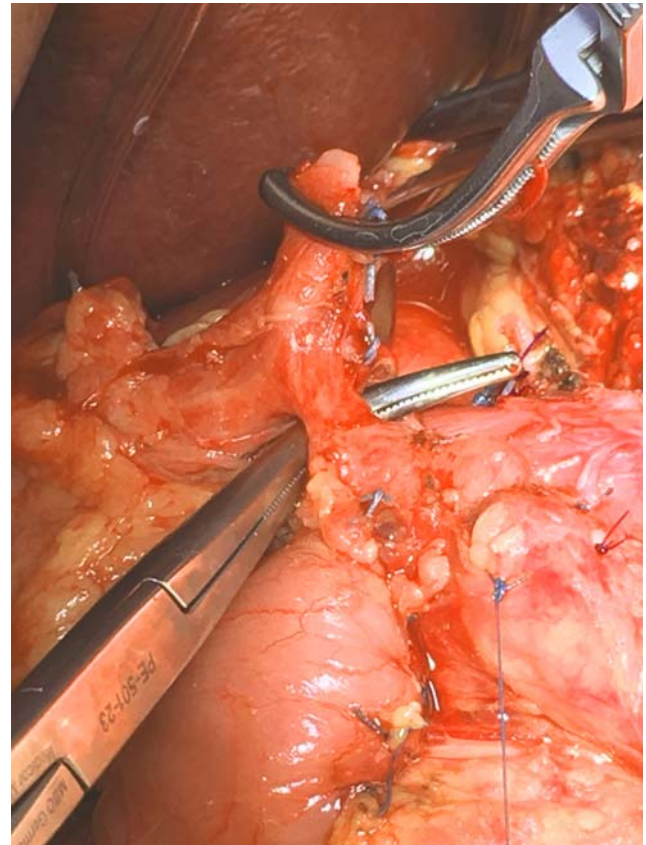
65 éves nőbeteg kórelőzményében autóbaleset során elszennvedett borda- és tibiatörés szerepel, egyéb komolyabb betegsége nem volt. A kialakult felhási panaszok

hátterében a kivizsgálás során a komputer tomográfia (CT) a pancreas bal oldalában 62 × 50 mm-es térfoglalást igazolt, mely beszűrte a gyomor kiszögölését, a bal mellékvesét és a truncus coeliacust. A májban egy haemangiómát és egy kis cystát lehetett látni (1. ábra). A percutan biopsia malignitást igazolt. A Gasztroenterológiai onkoteam mindezek alapján neoadjuváns onkológiai kezelést, pontosabban az utóbbi időben a pancreasrák kezelésében biztató eredményeket adó FOLFIRINOX protokollt javasolta (OGYÉI/38883-1/2017.). A beteg az 5 ciklus kemoterápiát jól tolerálta. A kontroll CT-vizsgálat 13%-os regressziót mutatott (2. ábra), ezért sebészi exploráció mellett döntöttünk. 2017 szeptember 29-én műtétet végeztünk, amely során először a hasüreget átvizsgáltuk, távoli áttétet nem találtunk. A pancreas bal oldalában a CT által jelzett térfoglalás foglalt helyet, amely beszűrte a gyomor kiszögölését, a truncus oszlását, dorsalisán pedig a bal mellékvese elülső részét. A folyamat radikálisan eltávolíthatónak imponált, ha a distalis pancreas resectiót, splenectomiát, gastrectomiát és a bal mellékvese resectióját a truncus coeliacus csonkolásával egészítjük ki. Emellett meggyőződünk arról, hogy az aortát, a truncus eredését, az arteria és vena mesenterica superior daganatát nem infiltrálta. Az arteria hepatica communis kezdete tumorosan beszűrt volt, de az arteria gastroduodenalis ettől kb. 2 cm-rel eredt, így a pancreaticoduodenalis artériás árkád intakt maradt. Az arteria hepatica communis atraumatikus lezörítéssel teszteltük, hogy ezután milyen pulzus tapintható az arteria hepatica propriában. Gyengébben, de lehetett érezni pulzációt, így feltételeztük, hogy elkerülhető lesz az érrekonstrukció. A nagyceplest leválasztottuk a colon transversumról, a duodenum kezdetét szkeletizáltuk, majd varrógéppel lezártuk, átvágtuk, a kapocssort pedig csomós seromuscularis öltésekkel buktattuk. A pancreasnyakat átvágtuk, ettől kb. 2 cm-re distalisán kezdődött a tumor. A pancreas resectió felszínén megkerestük a Wirsung-vezetékét és azon keresztül vékony vénakanült vezetünk a duodenumba úgy, hogy kb. 2 cm a kanülből belőgjon, majd a vezeték alálöltéssel lezártuk, a metszlapot pedig elvarrtuk 4/0-s csomós PDS (polydioxanone) öltésekkel. A vena lienalist aláhurkoltuk, akárcsak az arteria hepatica communist és a truncus coeliacust. Ezen ereket még a tumoros pancreas, gyomor és lép eltávolítása előtt lefogtuk, átvágtuk és proximalisan 3/0-s Premilennel (polypropylen) alálöltöttük, kivéve az arteria hepatica communist, amit először a tumor felé leköttöttünk, attól distalisán pedig átvágtuk, hogy megítélhessük a pancreaticoduodenalis árkád felőli visszavérzést. Nagy örömről pulzáló vérzést észleltünk és ideiglenesen „bulldog” érleszorító helyeztünk az ércsonkra. Ezután kezdtük felpreparálni a retroperitoneumból laterális irányból a lépét, a tumoros pancreast és a bal mellékvese elülső felszínét is csonkolni kényszerültünk. A nyelőcső átvágása után végül kikerült a preparátum. A regionalis nyirokcsomók is eltávolításra kerültek a resectio során, továbbá cholecystectomiát is végeztünk. A resectiót makroszkóposan radikálisnak gon-





**3. ábra.** A műteti képen látható a resectio utáni helyzet. Csipesz mutatja az aláöltött truncus coeliacus csonkot, az arteria hepatica communison pedig érleszorító van. Satinsky-fogót helyeztünk a nyelőcsőre



**4. ábra.** A Nissen Pean felett látszik az arteria gastroduodenalis, az arteria hepatica communison érleszorító van. A kép alsó részének bal oldalán az elbuktatott duodenumcsonk, jobb oldalán pedig az elvartt pancreasfejt látszik

doltuk, csupán a vena mesenterica superioritól balra, az aorta elülső falán lévő kis területnél nem voltunk biztosak ebben, ezért ezt fémklippekkel körbe jelöltük az esetleges posztoperatív irradiatio megkönnyítése céljából. A műteti képeken látható a resectio utáni állapot, az elbuktatott dudenumcsonk, a pancreasfeji maradék, a truncus elvartt csonkja, az arteria hepatica communis „bulldog”-gal lezárt vége és az arteria gastroduodenalis leágazása (3–4. ábra). Mivel továbbra is pulzáló vérzést kaptunk az érleszorító felengedése után, ezért éráthidalást az arteria hepatica communis és az aorta között nem tartottunk szükségesnek és a májartériát aláöltéssel lezártuk. A rekonstrukció során retrocolicusan Roux-kacsot húztunk fel a nyelőcsőhöz és end-to-side oesophagojejunostomiát készítettünk egyrétegben tovafutó 3/0-s PDS-sel. Ugyanígy készítettük el a jejunojejunostomiát is. A pancreas metszlapjára ligamentum teres lebenyt varrtunk. Alapos vérzéscsillapítás, hasi öblítés és a meso nyílások zárása után 1-1 szilikondrént helyeztünk a bal rekesz alá, a foramen Winslowi-n keresztül a nyelőcső anastomosis jobb oldalához, végül egy Penrose drént a pancreas metszlap mellé, majd a hasüreget zártuk. A műtét során a beteg 4 E vörösvérsejt masszát és 2 E friss fagyasztott plazmát kapott, majd az intenzív osztályra került további megfigyelés és kezelés céljából. Trombózis és antibiotikum profilaxist alkalmaz-

tunk, az utóbbi adását a posztoperatív időszakban 5 napig folytattuk. Tekintettel a splenectomiára Pneumococcus és Meningococcus elleni vakcinációban részesült a beteg. A pancreas distalis resectio utáni magas pancreasfistula rizikó csökkentése céljából octreotidot adtunk 6 napig  $3 \times 0,2$  mg dózisban subcutan. Tekintettel a nyelőcső anastomosisra 7 napig parenterális táplálás történt, per os csak napi 200 ml Gentamycines vizet ihatott a beteg. A posztoperatív kórlefolyás zavartalan volt, csupán a transzamináz értékek mérsékelten megemelkedtek a műtét utáni első napokban, majd fokozatosan normalizálódtak. Ennek bekövetkeztéig acetylcysteint adtunk intravénásan májvédelem céljából. A 7. napon elvégzett nyelési röntgenvizsgálat nem igazolt kórosat, ezért a per os táplálást fokozatosan fel tudtuk építeni. Rövidesen a passzázs is megindult. Diabetes nem alakult ki, sebe per primam gyógyult. A beteget a posztoperatív 11. napon panaszmentesen, utasításokkal ellátva, alacsony molekulásúlyú heparin adásának és a kialakult thrombocytosis miatt aspirin szedésének javaslatával emittáltuk. Végleges histologiai lelet eredménye: T4N1M0, perineuralis, vascularis és lymphaticus invázió jelei, R1 resectio. A daganat a dorsalis, retroperitonealis resectió felszínét elérte, emiatt az Onkoterápiás Intézet belső onkoteam-je adjuváns radio-kemoterápia mellett döntött.

## Megbeszélés

A pancreas distalis részében elhelyezkedő rosszindulatú tumorok gyakran inoperábilisak, mivel korán metasztatizálnak a májba és a peritoneumra. Amennyiben a truncus coeliacus oszlást infiltrálja a folyamat, az korábban szintén inoperábilisnak számított. A máj artériás vérellátását megvizsgálva azonban Appleby kanadai sebész felismerte, hogy ha a tumor nem szűri be az arteria hepatica communisból leágazó arteria gastroduodenalis, akkor a pancreaticoduodenalis árkád elegendő vért tud biztosítani a máj felé a truncus resectiója után is. Ő a pancreas bal oldalát beszűrő gyomortumor esetén végzett műtétet, vagyis a truncus csonkolása mellett gastrectomiát, distalis pancreatectomiát és splenectomiát.<sup>2</sup> Lokálisan kiterjedt pancreas daganat miatt először Nimura hajtott végre Appleby-műtétet<sup>3</sup> és azóta nemcsak ázsiai, de nyugati országok központjai is elkezdték alkalmazni a technikát.<sup>4</sup> Ritka, de szerencsés variáció az, amikor a májat ellátó artériák rendellenesen, az arteria mesenterica superiorból erednek, mert ilyen esetben azokat a distalis tumor nem éri el. A műtét során többféleképpen tudjuk megítélni az árkád funkcióját. Ha egyszerű tapintással jó pulzust érzünk az arteria hepatica propriában – miután az arteria hepatica communis az arteria gastroduodenalis eredésétől medialisán lefogjuk – akkor a máj megfelelően kap artériás vért. Pontosabban Doppler-készülékkel lehet az áramlást mérni.<sup>5</sup> Amennyiben pulzáció nem tapintható az arteria hepatica propriában, akkor szükség van érrekonstrukcióra, ami legtöbbször vena saphena bypassot jelent a májartéria és az aorta között.<sup>6</sup> Nagy könnyebbség a sebész számára, ha a multivisceralis resectio után nem kényszerül erre. Appleby-műtét során egyes szerzők javasolják a gastrectomia elvégzését is, mivel gyakran alakul ki ischaemiás károsodás a gyomorban, ugyanis a pancreaticoduodenalis árkád mind a máj, mind a gyomor felé nem biztos, hogy elegendő vért tud biztosítani. Ugyanilyen megfontolásból egyesek rutinszerűen végeznek cholecystectomiát.<sup>7</sup> A máj jó vérellátása esetén azonban legfeljebb csak átmeneti májfunkciós laboreltérést lehet tapasztalni.<sup>4</sup> A collateralis keringést az arteria hepatica communis preoperatív embolizációjával lehet fokozni.<sup>8</sup> Az utóbbi években egyre jobb eredmények születnek a lokálisan előrehaladott pancreasrák neoadjuváns kezelésével, így pl. a FOLFIRINOX terápia után 60%-ban vált resecábilissá a daganat a heidelbergi munkacsoport esetében.<sup>9</sup> Bár az operatív morbiditás magasabb, truncus coeliacus resectióval egybekötött distalis pancreatectomia után hasonló túlélést lehet elérni, mint az eret nem involváló daganat radikális műtétével.<sup>1,10</sup> Onkológiai kezelést követő Appleby-műtét után hosszabb a betegek túlélése, mintha csak onkológiai terápia történt volna,<sup>1</sup> és ez igaz még palliatív resectio esetén is.<sup>11</sup> Tehát mindenképpen érdemes a környező artériákra terjedő daganatoknál először neoadjuváns kezelést alkalmazni, majd a kontroll CT birtokában dönteni arról, hogy van-e lehetőség radikális műtetre? Ha nem alakult ki távoli áttét és a tumor nem növekedett, de különösen, ha regrediált, akkor lehet értelme a sebészi explorációnak, ugyanis műtétkor a daga-

natnak hitt szövet sokszor csak hegnek bizonyul szövettani vizsgálattal. Meg kívánjuk jegyezni, hogy a műtét során a pancreasfistula kialakulási kockázatának csökkentése céljából egyrészt vénakanült vezetünk a pancreasfeji resectiós felszínen megnyíló Wirsung-vezetéken keresztül a duodenumba dekompressziós céllal,<sup>12</sup> másrészt ligamentum teres lebenyt varrtunk a metszlapra.

Elsősorban az irodalmi adatok, de a saját tapasztalataink alapján is megállapíthatjuk, hogy a truncus coeliacus oszlást infiltráló pancreastumor esetén először neoadjuváns kezelés ajánlott és az arra adott választól függően exploráció jöhet szóba, operabilitás esetén pedig az Appleby-műtét. Fontos a megfelelő beteg szelekcióval az R0 resectióra való törekvés. A mi esetünkben sajnos ez nem sikerült, a resectio R1-nek bizonyult, bár a műtét során úgy tűnt, hogy makroszkóposan radikális a beavatkozás. Úgy gondoljuk, hogy a beteg így is profitált a műtétből és az adjuváns onkológiai kezeléssel együtt a túlélését meg tudjuk hosszabbítani. Maga az Appleby-műtét tehát egy szellemes megoldás az érrekonstrukció kiiktatására, amivel így csökkenteni lehet a pancreas resectiókat követő és amúgy sem elhanyagolható morbiditási rátát. Tudomásunk szerint a műtéttel kapcsolatos közlemény a hazai szakirodalomban nem jelent meg.

## Irodalomjegyzék

- <sup>1</sup> Sperti C, Pasquali C, Pedrazzoli S: Ductal adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 255–259
- <sup>2</sup> Appleby LH: The celiac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma. *Cancer* 1953; 6: 704–707
- <sup>3</sup> Nimura Y, Hattory T, Miura K, Nakajima N, Hibi M: Our experience of resection of carcinoma of the body and tail of the pancreas by Appleby's procedure. *Operation* 1976; 15: 885–889.
- <sup>4</sup> Makary MA, Fishman EK, Cameron JL: Resection of the celiac axis for invasive pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 503–507
- <sup>5</sup> Hirai I, Kimura W, Kamiga M, Mizutani M, Takeshita A, Watanabe T, Fuse A: The significance of intraoperative Doppler ultrasonography in evaluating hepatic arterial flow when assessing the indication for the Appleby procedure for pancreatic body cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 55–60
- <sup>6</sup> Latona JA, Lamb KM, Pucci MJ, Maley WR, Yeo CJ: Modified Appleby procedure with arterial reconstruction for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: a literature review and report of three unusual cases. *J Gastrointest Sug* 2016; 20: 300–306
- <sup>7</sup> Gagandeep S, Artinyan A, Jabbour N, Mateo R, Matsuo-ka L, Sher L: Extended pancreatectomy with resection of the celiac axis: the modified Appleby operation. *Am J Surg* 2006; 192: 330–335
- <sup>8</sup> Hirano S, Kondo S, Hara T, Ambo Y, Tanaka E, Shichinohe T, Suzuki O, Hazama K: Distal pancreatectomy with en-

bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 46–51

- <sup>9</sup> *Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, Strobel O, Jäger D, Ulrich A, Büchler MW*: Locally advanced pancreatic cancer: Neoadjuvant therapy with folfirinnox results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg* 2016; 264: 457–463
- <sup>10</sup> *Okada K, Kawai M, Tani M*: Surgical strategy for patients with pancreatic body/tail carcinoma: who should undergo distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection? *Surgery* 2013; 153: 365–372
- <sup>11</sup> *Kayahara M, Hagakawa T, Ueno K, Ohta T, Kitagawa H, Arakawa H, Yagi H, Tajima H, Miwa K*: Distal pancreatectomy – does it have a role for pancreatic body and tail cancer? *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 827–832
- <sup>12</sup> *Kelemen D, Papp R, Bíró Zs, Kucserik L, Vereczkei A*: Stenting of the main pancreatic duct during distal pancreatectomy. *Pancreatology* 2017; 17(3): S116