

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.428-447>
УДК: 616.37-006.03/04-078-079.5-089.163



Значення передопераційних рівнів біомаркерів TGF- β 1 і СА 19-9 у диференціації доброякісних і злоякісних новоутворень підшлункової залози

Криворучко І.А.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5525-701X>, e-mail: ikryvoruchko60@gmail.com
Лурін І.А.², <https://orcid.org/0000-0001-6280-1725>, e-mail: lurinnamn@ukr.net
Красносельський М.В.³, <https://orcid.org/0000-0001-5329-5533>, e-mail: medrad20@ukr.net
Гончарова Н.М.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5031-7311>, e-mail: drhoncharova@gmail.com
Тамер А.А.М. Хабіб⁴, <https://orcid.org/0000-0002-7049-4267>, e-mail: tameralnaimy@hoymail.com
Нессонова М.М.⁵, <https://orcid.org/0000-0001-7729-317X>, e-mail: m.nessonova@khimu.edu.ua
Гончаров А.С.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-8890>, e-mail: ashoncharov.po@knmu.edu.ua
Кузьменко О.В.³, <https://orcid.org/0000-0002-5246-4371>, e-mail: evkyzmenko@ukr.net
Колесник В.П.¹, <https://orcid.org/0000-0002-3119-7665>, e-mail: vp.kolesnyk@knmu.edu.ua

¹Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

²Національна академія медичних наук України, Київ, Україна

³Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

⁴Університет Загазіг, Арабська Республіка Єгипет

⁵Приватний вищий навчальний заклад

«Харківський міжнародний медичний університет», Харків, Україна

Significance of preoperative levels biomarkers TGF- β 1 and CA 19-9 in distinguishing benign and malignant pancreatic neoplasms

Kryvoruchko I.A.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5525-701X>, e-mail: ikryvoruchko60@gmail.com
Lurin I. A.², <https://orcid.org/0000-0001-6280-1725>, e-mail: lurinnamn@ukr.net
Krasnoselskyi M.V.³, <https://orcid.org/0000-0001-5329-5533>, e-mail: medrad20@ukr.net
Honcharova N.M.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5031-7311>, e-mail: drhoncharova@gmail.com
Tamer A.A.M. Habib⁴, <https://orcid.org/0000-0002-7049-4267>, e-mail: tameralnaimy@hoymail.com
Nessonova M.M.⁵, <https://orcid.org/0000-0001-7729-317X>, e-mail: m.nessonova@khimu.edu.ua
Honcharov A.S.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-8890>, e-mail: ashoncharov.po@knmu.edu.ua
Kuzmenko O.V.³, <https://orcid.org/0000-0002-5246-4371>, e-mail: evkyzmenko@ukr.net
Kolesnyk V.P.¹, <https://orcid.org/0000-0002-3119-7665>, e-mail: vp.kolesnyk@knmu.edu.ua

¹Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³State of Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

⁴Zagazig University, Zagazig, Arab Republic of Egypt

⁵Private higher educational institution

«Kharkiv International Medical University», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

біомаркери TGF- β 1 та СА 19-9 у крові, доброякісні та злоякісні новоутворення підшлункової залози, діагностика.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Доброякісні та злоякісні новоутворення підшлункової залози становлять значну проблему у клінічній практиці через відсутність засобів ранньої діагностики та агресивний характер перебігу захворювання. Рак підшлункової залози (РПЗ) є дванадцятим найбільш часто діагностованим раком і третьою провідною причиною смертності від онкології, на нього припадає приблизно 3% усіх нових випадків раку та 6% усіх випадків смертності від онкологічних захворювань у світі. Хвори на РПЗ мають дуже низьку виживаність, в основному через труднощі виявлення захворювання на ранній стадії. Отже, у просуванні лікування

Для кореспонденції:

Криворучко Ігор Андрійович
Харківський національний медичний
університет Міністерства охорони
здоров'я України, кафедра хірургії № 2;
просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна,
61022;
e-mail: ikryvoruchko60@gmail.com

© Криворучко І.А., Лурін І.А.,
Красносельський М.В., Гончарова Н.М.,
Тамер А.А.М. Хабиб, Нессонова М.М.,
Гончаров А.С., Кузьменко О.В.,
Колесник В.П., 2024

захворювань до концепції прецизійної медицини, яка враховує індивідуальні варіабельності пацієнтів, дослідження зосередилися на ідентифікації ефективних клінічних біомаркерів із високою специфічністю та чутливістю, здатних до раннього діагностики пацієнтів із симптомами та раннього виявлення захворювання у безсимптомних осіб із високим ризиком розвитку раку підшлункової залози. Диференціація між запальними та неопластичними новоутвореннями підшлункової залози залишається діагностичною дилемою для хірургів.

Мета роботи – дослідити цитокін TGF- β у сироватці крові хворих на солідні та кістозні новоутворення підшлункової залози і оцінити клінічне значення цього цитокіну разом із СА 19-9 для діагностики доброякісних та злоякісних новоутворень. **Матеріали та методи.** У роботі проведено ретроспективне, перехресне дослідження, в якому проаналізовано історії хвороби 89 пацієнтів різних вікових груп з доброякісними та злоякісними новоутвореннями підшлункової залози, які були госпіталізовані та прооперовані з січня 2020 року до травня 2024 року. Дизайн дослідження: пацієнти були розподілені на злоякісні та доброякісні групи на основі цитологічної та гістологічної оцінки зразків уражень підшлункової залози, що загалом склало 7 груп хворих на різні патології (групи 1–7). Досліджували вміст цитокіну TGF- β 1 та концентрацію СА 19-9 у сироватці крові методом твердофазного імуоферментного аналізу. Контрольну групу склали здорові донори віком 19–53 р. (група 8). Статистичну значущість розбіжностей у рівнях TGF- β 1 та СА 19-9 між сімома групами пацієнтів із різними діагнозами та контрольною групою, а також між трьома групами (контроль / доброякісні / злоякісні новоутворення підшлункової залози), визначали на підставі критерію Краскела–Уолліса за довірчої імовірності 95%. Оскільки в усіх випадках розбіжності виявилися статистично значущими, це потребувало подальших попарних міжгрупових порівнянь, які були виконані з використанням критерію Манна–Уїтні. Як основний показник якості дискримінації, що здійснюється на основі значень того чи іншого біомаркера, розглядали значення площі під його ROC кривою (AUC). Визначали оптимальні порогові значення рівнів TGF- β 1 та СА 19-9 у сироватці крові для виявлення наявності неоплазми підшлункової залози і для диференціації новоутворень за їх видом. При пошуку порогового значення критерієм оптимальності вважали вимогу досягнення максимально можливих специфічності та чутливості дискримінації.

Результати та їх обговорення. Отримані результати показали, що рівень TGF- β 1 статистично значуще відрізнявся при всіх видах патології підшлункової залози за критерієм Краскела–Уолліса ($H(7,104)=80,821, p<0,0001$), але при парних порівняннях за критерієм Манна–Уїтні значущі відмінності були між рівнем цього показника у хворих на рак підшлункової залози та усіма іншими патологіями та контролем, за винятком пацієнтів із муцинозними злоякісними новоутвореннями залози. Серед усіх груп зі злоякісними новоутвореннями підшлункової залози найвищі значення TGF- β 1 спостерігалися при муцинозно-кістозних новоутвореннях, а при узагальненні даних, в яких об'єднали пацієнтів із новоутвореннями підшлункової залози у дві групи, залежно від злоякісності/доброякісності новоутворень, підтвердився статистично значуще вищий рівень показників TGF- β 1 і СА 19-9 при злоякісних новоутвореннях, порівняно з доброякісними. Обидва біомаркери продемонстрували відмінну дискримінаційну здатність для усіх завдань, які були поставлені. Якщо спиратися на значення площі під ROC-кривими як на міру діагностичної цінності показників, треба визнати, що на досліджуваній вибірці пацієнтів діагностична цінність TGF- β 1 і СА 19-9 була високою при визначенні наявності/відсутності новоутворень підшлункової залози, а також для розрізнення злоякісних та доброякісних неоплазм. У завданні розрізнення доброякісних і злоякісних новоутворень підшлункової залози найбільші специфічність і чутливість (з точковими оцінками по 100%) отримані при використанні біомаркера СА 19-9, однак TGF- β 1 також мав прекрасну дискримінаційну здатність із чутливістю 92,6% (95%-ДІ = (75,7; 99,1)%) і специфічністю 93,5% (95%-ДІ = (84,3; 98,2)%). Оптимальним пороговим значенням для стратифікації хворих зі злоякісними новоутвореннями підшлункової залози є рівень TGF- β 1 не менше 109,8 нг/мл і СА 19-9 на рівні 36,0 Од/мл та більше.

Висновки. TGF- β 1 може слугувати зручним індикатором ступеня імунної супресії у хворих на доброякісні та злоякісні новоутворення підшлункової залози. Можна припустити, що TGF- β 1 має глибокий вплив на структурні зміни та ремоделювання цього органа, тим самим відіграючи ключову роль у патогенезі фіброзу та потенціюванні апоптозу в епітеліальних клітинах. Можливо, високий рівень продукції TGF- β 1 у сироватці крові асоціюється з несприятливим прогнозом у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями підшлункової залози. Отримані дані дозволяють припустити, що сироватковий TGF- β 1 є цінним діагностичним показником, який дозволяє використовувати його як об'єктивний діагностичний критерій солідних злоякісних утворень підшлункової залози, зі значенням відсікання не менше 109,8 нг/мл, використовуючи цей показник разом із визначенням СА 19-9 у сироватці крові, зі значенням відсікання на рівні 36,0 Од/мл та більше.

Для цитування:

Криворучко І.А., Лурін І.А., Красносельський М.В., Гончарова Н.М., Тамер А.А.М. Хабиб, Нессонова М.М., Гончаров А.С., Кузьменко О.В., Колесник В.П. Значення передопераційних рівнів біомаркерів TGF- β 1 і СА 19-9 у диференціації доброякісних і злоякісних новоутворень підшлункової залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024. Т. 32. № 4. С. 428–447. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.428-447>

Key words:

biomarkers TGF- β 1 and CA 19-9, blood, benign and malignant pancreatic neoplasms, diagnostics.

For correspondence:

Kryvoruchko Ihor Andriyovych
Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Surgery № 2;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: ikryvoruchko60@gmail.com

© *Kryvoruchko I.A., Lurin I.A., Krasnoselskyi M.V., Honcharova N.M., Tamer A.A.M. Habib, Nessonova M.M., Honcharov A.S., Kuzmenko O.V., Kolesnyk V.P., 2024*

ABSTRACT

Background. The article is relevant to the subject matter. Benign and malignant neoplasms of the pancreas represent a significant challenge in clinical practice, largely due to the lack of early diagnostic tools and the aggressive nature of the disease. Pancreatic cancer represents the 12th most commonly diagnosed cancer and the 3rd leading cause of cancer mortality, accounting for approximately 3% of all new cancer cases and 6% of all cancer deaths worldwide. The prognosis is poor, largely due to the difficulty of detecting the disease early. Consequently, in developing disease management strategies that align with the principles of precision medicine, which considers the unique characteristics of each patient, research has concentrated on identifying reliable clinical biomarkers with high specificity and sensitivity. These biomarkers are intended to facilitate early diagnosis in patients exhibiting symptoms and early detection of the disease in asymptomatic individuals at elevated risk of developing pancreatic cancer. The differentiation between inflammatory and neoplastic pancreatic neoplasms represents a significant diagnostic challenge for surgeons.

Purpose – is to investigate TGF- β in the blood serum of patients with solid and cystic neoplasms of the pancreas and to evaluate the clinical significance of this cytokine together with CA 19-9 for the diagnosis of benign and malignant neoplasms.

Materials and methods. This was a retrospective, cross-sectional study that analysed 89 patients of varying age groups with benign and malignant pancreatic neoplasms who were hospitalised and underwent surgical intervention between January 2020 and May 2024. Design: The patients were divided into two groups, malignant and benign, based on the cytological and histological assessment of pancreatic lesions. This resulted in seven groups of patients with different pathologies, designated as groups 1–7. The concentration of TGF- β 1 in the blood serum was determined using the DRG TGF- β 1 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test system (Germany). The concentration of CA19-9 in the blood serum was investigated by enzyme-linked immunosorbent assay. The control group comprised healthy donors aged between 19 and 53 (group 8). The statistical significance of the differences in TGF- β 1 and CA 19-9 levels between the seven groups of patients with different diagnoses and the control group, as well as between the three groups (control / benign / malignant pancreatic neoplasms), was determined based on the Kruskal–Wallis test at a confidence level of 95%. Given that the differences were statistically significant in all cases, further pairwise intergroup comparisons were required. These were performed using the Mann–Whitney test. The area under the ROC curve (AUC) was regarded as the primary indicator of the quality of discrimination based on the values of a biomarker. The optimal threshold values of TGF- β 1 and CA 19-9 levels in the blood serum were identified to facilitate the detection of pancreatic neoplasia and to differentiate neoplasms according to their type. In seeking a threshold value, the objective was to identify the optimal point that would achieve the highest possible specificity and sensitivity of discrimination.

Results. The results demonstrated that the level of TGF- β 1 was statistically significantly different across all types of pancreatic pathology, as indicated by the Kruskal–Wallis test ($H(7,104)=80,821, p<0,0001$). However, when comparing the levels of this indicator between groups using the Mann–Whitney test, notable differences were observed between patients with pancreatic cancer and all other pathologies and controls, except patients with mucinous malignant neoplasms of the gland. The highest TGF- β 1 values were observed in mucinous cystic neoplasms among all groups with pancreatic malignancies. When the data were summarised by dividing patients with pancreatic neoplasms into two groups depending on the malignancy/benignity of the neoplasms, a statistically significantly higher level of TGF- β 1 and CA 19-9 was confirmed in malignant neoplasms compared to benign ones. Both biomarkers demonstrated excellent discriminatory ability for all tasks. The area under the ROC curves indicates that TGF- β 1 and CA 19-9 have high diagnostic value for determining the presence/absence of pancreatic neoplasms and distinguishing between malignant and benign neoplasms in the sample of patients used in the study. In distinguishing between benign and malignant pancreatic neoplasms, the CA 19-9 biomarker exhibited the highest specificity and sensitivity (with point estimates of 100%), while the TGF- β 1 also demonstrated excellent discriminatory ability with a sensitivity of 92.6% (95% CI = (75.7; 99.1)%) and specificity of 93.5% (95% CI = (84.3; 98.2)%). The optimal threshold value for the stratification of patients with pancreatic malignancies is a TGF- β 1 level of at least 109.8 ng/ml and a CA 19-9 level of 36.0 U/ml or more.

Conclusions. TGF- β 1 can serve as a convenient indicator of the degree of immune suppression in patients with benign and malignant pancreatic neoplasms. It can be assumed that TGF- β 1 has a profound effect on structural changes and remodelling of this organ, thereby playing a key role in the pathogenesis of fibrosis and potentiation of apoptosis in epithelial cells. High serum TGF- β 1 levels may be associated with an unfavourable prognosis in patients with prostate cancer. The data obtained suggest that serum TGF- β 1 is a valuable diagnostic indicator, which allows it to be used as an objective diagnostic criterion for solid pancreatic malignancies, with a cut-off value of at least 109.8 ng/ml, using this indicator together with the determination of CA 19-9 in the blood serum, with a cut-off value of 36.0 U/ml or more.

For citation:

Kryvoruchko IA, Lurin IA, Krasnoselskyi MV, Honcharova NM, Tamer AAM Habib, Nessonova MM, Honcharov AS, Kuzmenko OV, Kolesnyk VP. Significance of preoperative levels biomarkers TGF- β 1 and CA 19-9 in distinguishing benign and malignant pancreatic neoplasms. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2024;32(4):428–448. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.428-447>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Розробка хірургічних технологій діагностики і лікування захворювань та травм органів травної системи із використанням гібридних (відкритих та мініінвазивних) операцій», номер державної реєстрації: 0119U002909, шифр теми: НТІ:76.29.39, прикладна, термін виконання: 2019–2023 рр., керівник – доктор медичних наук, професор В.В. Бойко.

Relationship with academic programs, plans and themes

The article represents a segment of the research conducted by the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, entitled «Development of surgical technologies for diagnosis and treatment of diseases and injuries of the digestive system using hybrid (open and minimally invasive) operations», registration number 0119U002909 and the topic code, code 76.29.39 and is scheduled for completion in 2023. The principal investigator is Doctor of Medical Sciences, professor V.V. Boyko.

ВСТУП

Гострий та хронічний панкреатит, протокова аденокарцинома підшлункової залози (ПАПЗ) є значним тягарем для систем охорони здоров'я в усьому світі. Гострий панкреатит (ГП) входить до трійки найпоширеніших доброякісних захворювань шлунково-кишкового тракту з суттєвим рівнем смертності і оцінюваними економічними витратами у 2,6 млрд доларів США на рік [1]. Хронічний панкреатит (ХП) характеризується поступовими необоротними пошкодженнями ендокринної та екзокринної паренхіми, спричиненими запаленням і подальшим заміщенням цих тканин фіброзною тканиною. Профілактика ХП є єдиним способом зменшити захворюваність, оскільки серйозні ускладнення, такі як екзокринна недостатність підшлункової залози (ПЗ), розвиток мальабсорбції, цукровий діабет та переродження тканини ПЗ у ПАПЗ, можуть розвиватися в міру прогресування цього захворювання [2]. Приблизно 50% хворих на ХП мають в анамнезі перенесені напади ГП. Відбувається постійне заміщення паренхіми ПЗ фіброзною тканиною, особливо у пацієнтів, які перенесли три епізоди ГП – у 16% з них є шанс на розвиток ХП. Крім того, хворі з чотирма або більше епізодами ГП мають значно вищий ризик, а саме близько 50%, розвитку ХП [3]. Злоякісні пухлини ПЗ становлять значну проблему у клінічній практиці через відсутність засобів ранньої діагностики та агресивний характер перебігу захворювання [4–6].

В останні роки увагу дослідників все більше привертає використання біомаркерів, зокрема TGF- β 1 та CA 19-9, на передопераційному етапі для диференціації доброякісних і злоякісних пухлин ПЗ [7–9]. TGF- β 1 – цитокін, представник суперсімейства трансформуючого фактора росту бета, який існує у п'яти різних ізоформах (від TGF- β 1 до TGF- β 5), бере участь у різних клітинних процесах, включаючи ріст, диференціацію та апоптоз клітин, він є багатофункціональним цитокіном, який експресується майже кожною тканиною і типом клітин, та відіграє важливу роль у низці фізіологічних процесів, включаючи загоєння ран, розвиток і ремоделювання тканин, а також

INTRODUCTION

Acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma represent a significant burden on healthcare systems worldwide. Acute pancreatitis is one of the three most prevalent benign diseases of the gastrointestinal tract, with a notable mortality rate and an estimated economic burden of US\$2.6 billion per year [1]. Chronic pancreatitis is typified by a gradual, irreversible deterioration of the endocrine and exocrine parenchyma, resulting from an inflammatory response and subsequent replacement of these tissues with fibrous tissue. The only means of reducing the burden of the disease is through prevention, as serious complications, including pancreatic exocrine insufficiency, malabsorption, diabetes mellitus and pancreatic ductal adenocarcinoma, can develop as the disease progresses [2]. It is estimated that approximately 50% of patients with chronic pancreatitis have a history of acute pancreatitis. A constant replacement of pancreatic tissue with fibrosis is observed, particularly in patients who have experienced three episodes of acute pancreatitis, with a 16% probability of developing chronic pancreatitis. Furthermore, patients who have experienced four or more episodes of acute pancreatitis are at a markedly elevated risk of developing chronic pancreatitis, with an estimated prevalence of approximately 50% [3]. Malignant tumours of the pancreas represent a significant challenge in clinical practice, due to the lack of early diagnostic tools and the aggressive nature of the disease [4–6].

In recent years, there has been a growing interest in the use of biomarkers, in particular TGF- β 1 and CA 19-9, at the preoperative stage to differentiate between benign and malignant pancreatic tumours [7–9]. TGF- β 1 is a cytokine, a member of the transforming growth factor beta superfamily, which exists in five different isoforms (TGF- β 1 to TGF- β 5). It is involved in various cellular processes, including cell growth, differentiation and apoptosis. It is a multifunctional cytokine expressed by almost every tissue and cell type. TGF- β plays an important role in several physiological processes, including wound healing, tissue development and remodelling. Additionally, it suppresses several aspects of the immune

пригнічує кілька аспектів імунної відповіді. TGF- β також бере участь у багатьох патологічних станах, включаючи рак. У дослідженнях було продемонстровано, що він регулює низку процесів, включаючи ангіогенез, імуносупресію та клітинну міграцію. Дослідження TGF- β почалися ще у 1980-х роках і з того часу швидко розвиваються [10–12]. Підвищений рівень TGF- β 1 асоціюється з прогресуванням раку ПЗ через вплив його на експресію генів та вивільнення імуносупресивних цитокінів, що робить його потенційним індикатором злоякісності через забезпечення інвазії та поширення ракових клітин, а передача сигналів TGF- β відіграє провідну роль у прогресуванні раку [13]. Відсутність TGF- β посилює запалення, що призводить до пошкодження тканин і клітинної трансформації [14]. Сигнальний шлях TGF- β відіграє багатофункціональну роль у раку ПЗ, оскільки він діє як промотор пухлини, так і як її супресор відповідно до стадії пухлини та навколишнього мікрооточення. Вважається, що запалення відіграє важливу роль у прогресуванні раку та добре відомо, що при ХП зірчасті клітини ПЗ виступають центральними утвореннями, вплив на які є причиною комплексного прогресування фіброзу у залозі. Дослідження багатьох регуляторних факторів, у тому числі TGF- β , і шляхів, залучених до активації зірчастих клітин ПЗ, є перспективним у визначенні потенційних терапевтичних цілей для полегшення фіброзу при ХП як потенційної загрози виникнення раку [15].

Онкомаркер СА 19-9 синтезується у нормальній паренхімі ПЗ та жовчних шляхах. Він також виробляється з епітеліальних клітин слизової оболонки шлунка, товстої кишки та матки, а також слинних залоз. Цей вуглеводний антиген, зазвичай використовується як пухлинний маркер при раку ПЗ. Підвищений рівень СА 19-9 пов'язаний зі злоякісними пухлинами ПЗ, що робить його цінним інструментом у діагностиці та моніторингу захворювання. Крім злоякісних новоутворень, відомо, що СА 19-9 також може підвищуватися при доброякісних панкреатобіліарних, печінкових і легневих захворюваннях, тиреоїдиті, цукровому діабеті та аутоімунних захворюваннях. Таким чином, клініцисти повинні бути обережними в інтерпретації значення підвищення СА 19-9 у хворих [16].

Клінічною користю цього дослідження є те, що рівні TGF- β 1 і СА 19-9 у передопераційному періоді можуть дати цінну інформацію про природу пухлин ПЗ. Аналізуючи ці біомаркери перед операцією, лікарі можуть краще диференціювати доброякісні та злоякісні пухлини, приймаючи рішення щодо лікування та покращення результатів лікування пацієнтів. Крім того, використання цих біомаркерів може допомогти у ранньому виявленні раку ПЗ, що має вирішальне значення для започаткування швидких та ефективних стратегій лікування. Хоча TGF- β 1 і СА 19-9 є перспективними передопераційними біомаркерами пухлин ПЗ, існують проблеми, які потребують вирішення: варіабельність рівнів біомаркерів, проблеми з чутливістю і специфічністю, а також наявність перешкоджаючих факторів, що можуть впливати на точність цих маркерів. Дослідження, що спрямовані на вдосконалення використання TGF- β 1 і СА 19-9, які передбачають поєднання різних біомаркерів з методами візуалізації для підвищення точності діагностики та покращення результатів лікування пацієнтів, є актуальними. Передопераційні рівні біомар-

response. TGF- β is also involved in many pathological conditions, including cancer, and has been shown to regulate many processes, including angiogenesis, immunosuppression and cell migration. Research on TGF- β commenced in the 1980s and has been progressing at a rapid pace since that time [10–12]. Elevated TGF- β 1 levels have been linked to the progression of pancreatic cancer, due to its influence on gene expression and the release of immunosuppressive cytokines. This makes it a potential indicator of malignancy, as it enables cancer cell invasion and spread. Additionally, TGF- β signalling plays a pivotal role in cancer progression. Tumour progression is accompanied by the utilisation of TGF- β to drive an uncontrolled wound-healing programme in cancer-related fibroblasts, as well as to suppress both the adaptive and innate immune systems. The absence of TGF- β has been demonstrated to increase the level of inflammation, which in turn leads to tissue damage and cellular transformation. Among the related mechanisms, the transforming growth factor beta pathway has been identified as a significant contributor to the pathogenesis of pancreatic cancer. The transforming growth factor beta (TGF- β) signalling pathway plays a multifunctional role in pancreatic cancer, acting as both a tumour promoter and a tumour suppressor, depending on the stage of the tumour and the surrounding microenvironment. It is increasingly recognised that inflammation plays a pivotal role in cancer progression. Chronic pancreatitis is a condition in which pancreatic stellate cells assume a pivotal role in the complex progression of fibrosis in the pancreas. The study of numerous regulatory factors, including TGF- β , and pathways involved in the activation of pancreatic stellate cells, is a promising avenue of research with the potential to identify therapeutic targets that could alleviate fibrosis in chronic pancreatitis, which is a significant risk factor for cancer [15].

CA 19-9 is synthesised in the normal pancreatic parenchyma and biliary tract. Additionally, it is produced by epithelial cells in the mucous membranes of the stomach, colon, and uterus, as well as salivary glands. This carbohydrate antigen is frequently employed as a tumour marker in the context of pancreatic cancer. Furthermore, elevated levels of CA 19-9 have been linked to pancreatic malignancies, making it a valuable diagnostic and monitoring tool in the context of this disease. In addition to malignancies, elevated levels of CA 19-9 have been observed in the context of a range of other conditions, including benign pancreatic, hepatic and pulmonary diseases, thyroiditis, diabetes mellitus and autoimmune diseases. It is therefore imperative that clinicians exercise caution when interpreting the significance of an elevated CA 19-9 in patients [16].

The clinical utility of this study is that preoperative TGF- β 1 and CA 19-9 levels can provide valuable information about the nature of pancreatic tumours. The analysis of these biomarkers before surgical intervention enables the differentiation between benign and malignant tumours, thereby facilitating the formulation of optimal treatment plans and enhancing patient outcomes. Furthermore, the utilisation of these biomarkers can facilitate the early detection of pancreatic cancer, which is of paramount importance for the prompt and efficacious implementation of treatment strategies. While TGF- β 1 and CA 19-9 are promising preoperative biomarkers for pancreatic tumours, several challenges remain to

керів TGF- β 1 і СА 19-9 мають значний потенціал у розрізненні доброякісних і злоякісних пухлин ПЗ. Використовуючи діагностичні можливості цих біомаркерів, клініцисти можуть зазделегідь виявити патології ПЗ, що врешті-решт приведе до поліпшення результатів лікування пацієнтів. Продовження досліджень та клінічна валідація є необхідними для подальшого з'ясування ролі TGF- β 1 та СА 19-9 у передопераційній оцінці пухлин ПЗ та підвищення їхньої клінічної корисності.

Мета роботи – дослідити вміст TGF- β 1 у сироватці крові хворих на солідні та кістозні новоутворення ПЗ і оцінити клінічне значення цього цитокину разом із СА 19-9 для діагностики доброякісних та злоякісних новоутворень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було проведено дослідження рівня цитокину TGF- β 1 та вмісту СА 19-9 у сироватці крові 89 хворих різних вікових груп з доброякісними та злоякісними новоутвореннями підшлункової залози. Отриману сироватку крові зберігали в лабораторії Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України». Контрольну групу склали здорові донори віком 19–58 років. Хворі проходили лікування у Державній установі «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України» (договір про науково-практичне співробітництво №05/01-23-Н від 05 січня 2023 р.) та Комунального закладу охорони здоров'я Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня». До дослідження увійшли хворі обох статей віком 20–74 роки, яких було розподілено на 7 груп, залежно від патології: 12 хворих на ГП та псевдокісти підшлункової залози, 23 – на ХП та псевдокісти підшлункової залози, 24 – на ХП із запальним утворенням у голівці підшлункової залози, 21 – на ускладнений рак ПЗ, 4 – на муцинозно-кістозні неоплазми (mucinous-cystic neoplasms – MCNs), 2 – на внутрішньопротокові папілярні муцинозні новоутворення (*intraductal papillary mucinous neoplasms* – IPMNs) та 3 – на серозні цистаденоми (*serous cystadenoma* – SCA), яких було прооперовано за період з 2020 по 2024 рр. Критеріями включення до дослідження були пацієнти з діагностованими за даними променевих методів дослідження кістозними та солідними (ускладненими та неускладненими) утвореннями будь-якого типу, які були оперовані у подальшому: панкреатичні псевдокісти внаслідок хронічного панкреатиту (хворі на псевдокісти підшлункової залози більше 5 см, які не зменшуються у розмірах протягом 6 тижнів після нападу гострого панкреатиту); хворі на хронічний фіброзно-дегенеративний панкреатит

be addressed. Firstly, there is considerable variability in biomarker levels, which can affect the accuracy of these markers. Secondly, there are sensitivity and specificity issues, and thirdly, there are many confounding factors that can affect the accuracy of these markers. Therefore, studies aimed at improving the use of TGF- β 1 and CA 19-9, as well as studies that combine different biomarkers or imaging techniques, are relevant to improving diagnostic accuracy and patient outcomes. The preoperative levels of the biomarkers TGF- β 1 and CA 19-9 have significant potential for distinguishing between benign and malignant pancreatic tumours. The utilisation of these biomarkers allows clinicians to enhance the early detection and treatment of pancreatic pathologies, which will ultimately result in improved patient outcomes. Further research and clinical validation are required to gain a deeper understanding of the role of TGF- β 1 and CA 19-9 in the preoperative assessment of pancreatic tumours and to enhance their clinical utility.

Objective – was to examine the role of transforming growth factor beta (TGF- β 1) in the serum of patients with solid and cystic pancreatic neoplasms and to evaluate the clinical significance of this cytokine in conjunction with carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) for the diagnosis of benign and malignant neoplasms.

MATERIALS AND METHODS

A total of 89 patients who had blood samples collected at diagnosis with a score CA 19-9 for all diseases were included in the study. Serum TGF- β 1 levels were measured in all subjects. The control group comprised healthy donors aged between 19 and 58 years. The patients were treated at two medical facilities: the State Institution «Institute of General and Emergency Surgery named after V.T. Zaitsev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (The agreement on scientific and practical cooperation No. 05/01-23-H dated January 5, 2023) and the Municipal Health Care Institution of the Kharkiv Regional Council «Regional Clinical Hospital». The study included patients of both sexes aged between 20 and 74 years, who were divided into seven groups depending on the pathology. A total of 12 patients with acute pancreatitis and pseudocysts of the pancreas, 23 with chronic pancreatitis and pseudocysts of the pancreas, and 24 with chronic pancreatitis with inflammatory formation in the head of the pancreas were included in the study. Twenty-one patients with complicated pancreatic cancer, four with mucinous-cystic neoplasms (MCNs), two with intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs), and three with serous cystadenomas (SCAs) underwent surgical intervention between 2020 and 2024. The study included patients with cystic and solid (complicated and uncomplicated) masses of any type diagnosed by radiological methods and subsequently operated on, following the established inclusion criteria. Pancreatic pseudocysts resulting from acute and chronic pancreatitis (patients with pancreatic pseudocysts exceeding 5 cm in size and persisting for a minimum of six weeks following an acute pancreatitis episode); patients with chronic fibrotic degenerative pancreatitis (with evidence of inflammatory formation in the head of the pancreas. The study included patients with visceral lithiasis and calcifications in the parenchyma, patients with obstruction of the main

(із запальним утворенням у голівці підшлункової залози; на вірсунголітіаз та кальцифікати у паренхімі; на обструкцію головної панкреатичної протоки); хворі на ускладнений рак підшлункової залози; хворі на внутрішньопроктової папілярні муцинозні новоутворення та на муцинознокістозні неоплазії згідно з Міжнародними консенсусними рекомендаціями 2012 р. [17], а також хворі на серозні цистаденоми.

Критеріями виключення були: хворі на солідні нейроендокринні пухлини підшлункової залози; пацієнти із псевдокістами підшлункової залози менше 5 см; хворі з патологією печінки (гепатит, цироз, рак), хворі на супутню автоімунну, онкологічну патологію, з вираженими порушеннями серцевого ритму та провідності, з гострим інфарктом міокарда або інсультом, гострою ліво- чи правошлунковою недостатністю, хронічною серцевою недостатністю III ст., супутніми психічними захворюваннями, наркоманією, а також хворі, які не дали згоди на участь у дослідженні.

Дизайн дослідження

Пацієнти були розподілені на злякисні або доброякісні групи на основі цитологічної та гістологічної оцінки зразків уражень ПЗ, що загалом склало 7 груп хворих на різні патології (групи 1–7). Вивчали вміст TGF- β 1 та CA 19-9 у сироватці крові всіх пацієнтів, що ввійшли у дослідження. Вміст цитокину TGF- β 1 у сироватці крові оцінювали за допомогою тест-системи «DRG TGF- β 1 ELISA» для імуноферментного аналізу (Німеччина).

Статистичну значущість розбіжностей у рівнях TGF- β 1 і CA 19-9 між сімома групами пацієнтів із різними діагнозами та контрольною групою (група 8), а також між трьома групами (контроль / доброякісні / злякисні новоутворення ПЗ), визначали на підставі критерію Краскела–Уолліса за довірчої імовірності 95%. Оскільки в усіх випадках розбіжності виявилися статистично значущими, це потребувало подальших попарних міжгрупових порівнянь, які були виконані з використанням критерію Манна–Уїтні. Ефекту множинних порівнянь запобігали за допомогою поправки Бонферроні. Описова статистика досліджуваних показників у групах наведена у вигляді $M \pm SE$ (середнє значення і стандартна похибка середнього), M (95%-ДІ) (середнє значення і його 95% довірчий інтервал) та Me [LQ;UQ] (медіана і межі міжквартильного інтервалу). Необхідні обчислення на цьому етапі виконувалися у пакеті STATISTICA 13 (TIBCO Software Inc., USA). Оцінювання діагностичної цінності TGF- β 1 та CA 19-9 для визначення наявності новоутворень ПЗ, а також для диференціальної діагностики доброякісних і злякисних неоплазм, проводили за допомогою аналізу ROC-кривих. Отриманий після порівняння ROC-кривих чисельний показник AUC дозволив встановити, що TGF- β 1 та CA 19-9 мають кращу чутливість та специфічність. Як основний показник якості дискримінації, що здійснюється на основі значень того чи іншого біомаркера, розглядали значення площі під його ROC-кривою (AUC). Обчислені точкові та інтервальні оцінки AUC для двох біомаркерів у кожному завданні дослідження трактували якісно на підставі інтерпретаційної шкали запропонованої Çorbacioğlu Ş.K. та Aksel G. [18]. Крім того, визначали оптимальні порогові значення рівнів TGF- β 1 та CA 19-9 у сироватці крові для виявлення наявності

pancreatic duct, patients with complicated pancreatic cancer, patients with intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms according to the International Consensus Guidelines 2012 [17], as well as patients with serous cystadenomas.

The exclusion criteria were as follows: patients with pancreatic pseudocysts measuring less than 5 cm; patients with solid neuroendocrine tumours of the pancreas; patients with pancreatic pseudocysts measuring less than 5 cm; patients with liver pathology (hepatitis, cirrhosis, cancer), concomitant autoimmune, oncological pathology, with severe cardiac rhythm and conduction disorders, with acute myocardial infarction or stroke, acute left or right ventricular failure, chronic heart failure of the third degree. Furthermore, patients with concomitant mental illness, drug addiction, or failure to obtain consent to participate in the study were excluded.

The study was designed as follows

The patients were divided into two groups, malignant and benign, based on the cytological and histological evaluation of the pancreatic lesions, which resulted in a total of seven groups of patients with different pathologies (groups 1–7). TGF- β 1 and CA 19-9 levels were quantified in the serum of each patient. The concentration of the transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1) cytokine in the blood serum was determined using the DRG TGF- β 1 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test system (Germany). These studies were conducted at the State of Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine) on the basis of the agreement on scientific and practical cooperation No. 08/01-23-H dated January 5, 2023.

The statistical significance of the differences in TGF- β 1 and CA 19-9 levels between the seven groups of patients with different diagnoses and the control group, as well as between the three groups (control / benign / malignant pancreatic neoplasms), was determined based on the Kruskal–Wallis test at 95% confidence probability. Given that the differences were statistically significant in all cases, further pairwise intergroup comparisons were required. These were performed using the Mann–Whitney test. The effect of multiple comparisons was prevented through the application of the Bonferroni correction. The descriptive statistics of the parameters under study in the groups are presented as follows: mean \pm standard error of the mean ($M \pm SE$), mean \pm 95% confidence interval (M [95% CI]), and median [lower quartile (LQ); upper quartile (UQ)]. The requisite calculations were conducted using STATISTICA 13 (TIBCO Software Inc., USA). The diagnostic value of TGF- β 1 and CA 19-9 for the detection of pancreatic neoplasms, as well as for the differential diagnosis of benign and malignant neoplasms, was evaluated through the analysis of receiver operating characteristic (ROC) curves. The area under the ROC curve (AUC) was regarded as the primary indicator of the quality of discrimination based on the values of a biomarker. The calculated point and interval AUC estimates for the two biomarkers in each study task were interpreted qualitatively following the interpretation scale proposed by Çorbacioğlu Ş.K. and Aksel G. [18]. Furthermore, the optimal threshold values of TGF- β 1 and

неоплазми ПЗ, і для диференціації новоутворень за їх видом. ROC аналіз проводився за допомогою онлайн інструментів Easy ROC 1.3.1 (Erciyes University, Turkey).

Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Дослідження проведено під контролем Комісії з біоетики.

CA 19-9 levels in the blood serum were identified for the detection of prostate neoplasms and the differentiation of neoplasms by their type. In seeking a threshold value, the objective was to identify the point that would achieve the highest possible specificity and sensitivity of discrimination. The ROC analysis was conducted using the online tool EasyROC 1.3.1, developed by Erciyes University in Turkey.

The study was conducted following the ethical standards outlined in the World Medical Association Declaration of Helsinki on the Ethical Principles for Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964–2008), the European Society Directive 86/609 on the participation of human subjects in biomedical research, and Order of the Ministry of Health of Ukraine № 690 of 23/09/2009. The patients provided informed consent to participate in the study, which was approved by the Bioethics Committee of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Усі хворі, залучені до дослідження, були прооперовані. Вихідні доопераційні параметри досліджуваних хворих подано у таблиці 1. Усі групи пацієнтів статистично не відрізнялися за показниками наявності у них болю ($p = 0,822$) та цукрового діабету ($p = 0,616$), тоді як за віком, статтю, індексом маси тіла (ІМТ) та наявністю жовтяниці спостерігалися суттєві, статистично значущі відмінності (критерії Краскела–Уолліса, Манна–Уїтні, $p < 0,01$). При цьому жовтяниця була у 100% хворих на рак ПЗ, що потребувало у 85,7% хворих встановлення жовчного дренажу перед операцією. Незадовільний нутритивний стан хворих до операції потребував передопераційної нутритивної підтримки у 54 (60,7%) з 89 хворих. Передопераційна пункція солідного новоутворення та дренажування кіст були виконані у 58 (65,2%) хворих.

Як відомо, вуглеводний антиген CA 19-9 та цитокін TGF- β 1 є біомаркерами та індикаторами при різних захворюваннях ПЗ, їх рівні значно відрізняються при порівнянні з референтними значеннями цих показників, що й підтвердили отримані нами дані (рис. 1).

Рівень TGF- β 1 статистично значущо відрізнявся при всіх видах патології ПЗ за критерієм Краскела–Уолліса (KW H(7,104)=80,821, $p < 0,001$), але, як свідчать дані наведені у таблиці 2, при парних порівняннях за критерієм Манна–Уїтні значущі відмінності були між рівнем цього показника у хворих на рак ПЗ (група 3) та усіма іншими патологіями та контролем, за винятком пацієнтів із муцинозними злоякісними новоутвореннями ПЗ (групи 5, 6), але кількість хворих у цих групах була мала (відповідно, $n = 2$ та $n = 4$). Проте, серед усіх груп зі злоякісними новоутвореннями ПЗ найвищі значення TGF- β 1 спостерігалися саме при муцинозно-кістозних новоутвореннях (табл. 2, рис. 1, групи 5 та 6). Для узагальнення даних, пацієнтів із новоутвореннями ПЗ об'єднали у дві групи, залежно від злоякісності/доброякісності новоутворень. Було виявлено статистично значуще вищий рівень показників TGF- β 1 і CA 19-9 при злоякісних новоутвореннях, порівняно з доброякісними, й обох груп пацієнтів, порівняно з контролем (KW H (2,104) = 74,620, $p < 0,001$, табл. 3, рис. 3).

All patients included in the study underwent surgery. The baseline preoperative parameters of the patients under study are presented in Table 1. No statistically significant differences were observed between the groups of patients in terms of pain ($p = 0.822$) and diabetes mellitus ($p = 0.616$). However, significant differences were noted in the following variables: age, sex, BMI and jaundice (Kruskal–Wallis, Mann–Whitney tests, $p < 0.01$). In this case, all patients with pancreatic cancer exhibited jaundice, necessitating biliary drainage in 85.7% of patients before surgery. The suboptimal nutritional status of the patients before surgery necessitated the provision of preoperative nutritional support in 54 (60.7%) of the 89 patients. In 58 patients (65.2%), a preoperative puncture of a solid tumour or drainage of cysts was performed.

It is established that the carbohydrate antigen CA 19-9 and the cytokine TGF- β 1 are biomarkers and indicators in a range of pancreatic diseases. Our data (Fig. 1) substantiate that these levels diverge considerably from the reference values of these indicators.

The level of TGF- β 1 exhibited a statistically significant divergence across all forms of pancreatic pathology, as evidenced by the Kruskal–Wallis test (KW H (7,104)=80.821, $p < 0.001$), as demonstrated in Table 2, significant discrepancies were identified in the levels of this indicator between patients with pancreatic cancer (Group 3) and all other pathologies and controls, except patients with mucinous malignant neoplasms of the gland (Groups 5 and 6). However, the number of patients in these groups was limited ($n = 2$ and $n = 4$, respectively). However, the highest TGF- β 1 values were observed among all groups with pancreatic malignancies in mucinous cystic neoplasms (Table 2, Fig. 1, groups 5 and 6). Upon summarising the data and combining patients with pancreatic neoplasms into two groups based on the malignancy/benignity of the neoplasms, a statistically significant elevation in TGF- β 1 and CA 19-9 levels was observed in malignant neoplasms relative to benign ones, and in both patient groups in comparison to controls (KW H (2.104) = 74.620, $p < 0.001$, Table 3, Fig. 3).

Таблиця 1. Вихідні характеристики пацієнтів до операції (n = 89)
Table 1. Baseline characteristics of patients before surgery (n = 89)

Індикатори The indicators	Патологія підшлункової залози / Pancreatic pathology							P
	Гострий панкреатит з псевдокістою Acute pancreatitis with pseudocyst	Хронічний панкреатит з псевдокістою Chronic pancreatitis with pseudocyst	Хронічний панкреатит із запальним утворенням у голівці підшлункової залози Chronic pancreatitis with inflammatory formation in the head of the pancreas	Рак підшлункової залози Pancreatic cancer	Муцинозно-кістозні новоутворення підшлункової залози Mucinous cystic neoplasms of the pancreas	Внутрішньопроктокові папілярні муцинозні новоутворення Intraductal papillary mucinous neoplasms	Серозна цистаденома підшлункової залози Serous cystadenoma of the pancreas	
	(n = 12)	(n = 23)	(n = 24)	(n = 21)	(n = 4)	(n = 2)	(n = 3)	
Вік (роки), медіана (IQR) Age (years), median (IQR)	50 [32–74]	55 [41–71]	59 [49–73]	56 [44–78]	45 [20–61]	61 [46–69]	60 [49–71]	0,000
Чоловіки / Men, (%) Жінки / Women, (%)	9 (75) 3 (25)	21 (91,3) 12(8,7)	22 (91,7) 2 (8,3)	11 (52,4) 10 (47,6)	1 (25) 3 (75)	1 (50) 1 (50)	1 (33,3) 2 (66,7)	0,000
ІМТ кг/м ² , медіана (IQR) BMI kg/m ² , median (IQR)	23 [22–46]	26 [21–32]	21 [16–28]	22 [21–29]	26 [23–28]	24 [22–34]	25 [23–29]	0,000
Клас ІМТ / BMI class, n (%):								NA
1. Недостатня маса тіла (<18,5 кг/м ²) Underweight (<18.5 kg/m ²)	1 (8,3)	16 (69,7)	8 (33,3)	9 (42,9)	0	0	0	
2. Нормальна маса тіла (18,5–24,9 кг/м ²) Normal weight (18.5–24.9 kg/m ²)	3 (25)	5 (21,7)	14 (58,3)	11 (52,4)	3 (75)	1 (50)	1 (33,3)	
3. Стан перед ожирінням (25–29,9 кг/м ²) Pre-obesity (25–29.9 kg/m ²)	6 (50)	1 (4,3)	2 (8,4)	1 (4,7)	1 (25)	0	2 (66,7)	
4. Ожиріння (30 кг/м ² або більше) Obesity (30 kg/m ² or more)	2 (16,7)	1 (4,3)	0	0	0	1 (50)	0	
Цукровий діабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	3 (25)	11 (47,8)	16 (66,7)	12 (57,1)	1 (25)	1 (50)	1 (33,3)	0,616
Біль, n (%) Pain, n (%)	12 (100)	23 (100)	24 (100)	15 (71,4)	2 (50)	1 (50)	3 (100)	0,822
Жовтяниця, n (%) Jaundice, n (%)	2 (16,7)	8 (34,8)	7 (29,2)	21 (100)	0	0	0	0,006
Передопераційний жовчний дренаж, n (%) Preoperative biliary drainage, n (%)	0	0	2 (8,3)	18 (85,7)	0	0	0	0,000
Передопераційні пункція/дренування кіст, n (%) Preoperative puncture/drainage of cysts, n (%)	12 (100)	23 (100)	9 (37,5)	14 (66,7)	0	0	0	0,025
Передопераційна нутритивна підтримка, n (%) Pre-operative nutritional support, n (%)	12 (100)	14 (60,9)	8 (33,3)	20 (95,2)	0	0	0	0,018
Хірургічне лікування, n (%) Surgical treatment, n (%)	12 (100)	23 (100)	24 (100)	21 (100)	4 (100)	2 (100)	3 (100)	NA

Примітка: NA – не застосовується

Notes: BMI – Body mass index; NA – not applicable

Відомо, що СА 19-9 функціонує як біомаркер, предиктор і промотор. Загалом, дані нашого дослідження підтверджують наявність статистично значущої різниці у рівні СА 19-9 як між досліджуваними видами патологій ПЗ (KW H (7,104) = 82,416, p < 0,0001), так і при порівнянні доброякісних і злоякісних новоутво-

CA 19-9 is recognised as a biomarker, predictor and promoter. The data from our study corroborate the existence of a statistically significant discrepancy in the concentration of CA 19-9 between the seven categories of pancreatic pathology (KW H (7.104) = 82.416, p < 0.0001) and when contrasting benign and malignant neoplasms

рень (KW H (2,104) = 78,588, p < 0,0001, табл. 3, рис. 3). Рівень цього біомаркера у сироватці крові, як і рівень TGF-β1, зростає при наявності новоутворень ПЗ, і був значуще вищим при злоякісних новоутвореннях, порівняно з доброякісними.

(KW H (2,104) = 78,588, p < 0.0001; Table 3, Fig. 3). The concentration of this biomarker in the blood serum, along with that of TGF-β1, was elevated in the presence of pancreatic neoplasms, with a significantly higher level observed in malignant neoplasms relative to benign ones.

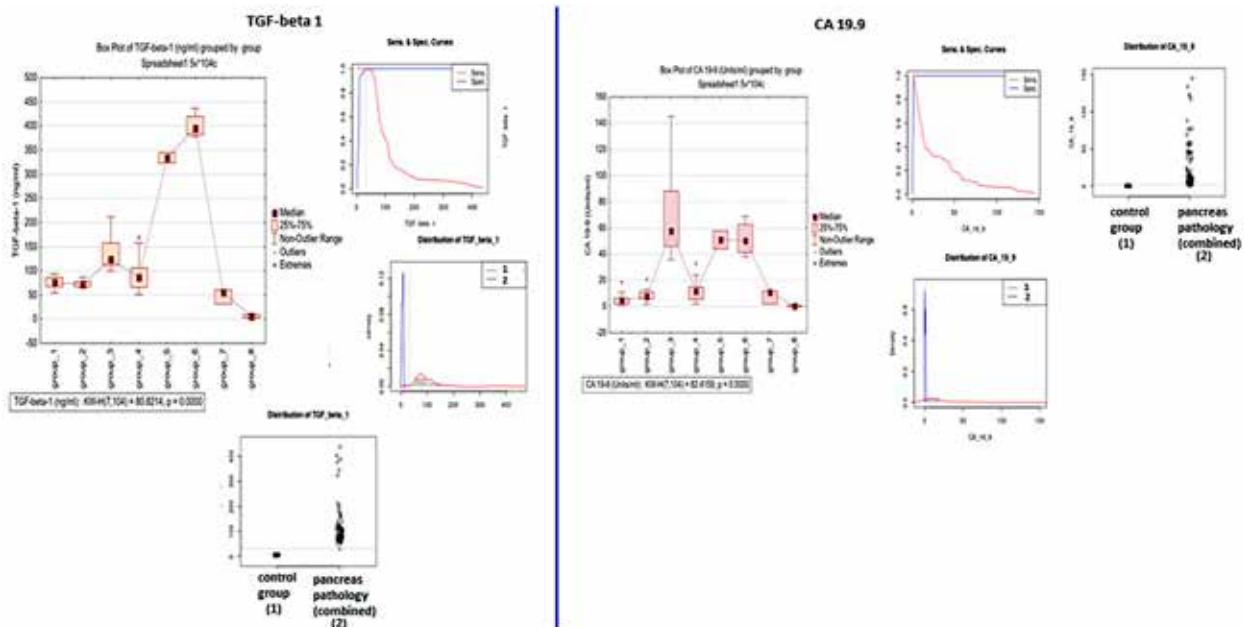


Рис 1. Рівні TGF-β1 і CA 19-9 у сироватці крові хворих із різною патологією підшлункової залози (групи 1–7) до операції та у групі контролю (група 8)
Fig. 1. Levels of TGF-β1 and CA 19-9 in the blood serum of patients with various pancreatic pathologies (groups 1–7) before surgery and in the control group (group 8)

Таблиця 2. Рівні TGF-β1 та CA 19-9 у сироватці крові хворих із різною патологією підшлункової залози до операції та у групі контролю

Table 2. Serum levels of TGF-β1 and CA 19-9 in patients with various pancreatic pathologies before surgery and in the control group

Група дослідження The research group		TGF-β1, нг/мл // TGF-β1, ng/ml		CA 19-9, Од/мл // CA 19-9, U/ml	
		Описова статистика* Descriptive statistics*	Статистична значущість розбіжностей між групами** Statistical significance of differences between groups**	Описова статистика* Descriptive statistics*	Статистична значущість розбіжностей між групами** Statistical significance of differences between groups**
1	2	3	4	5	6
1	Гострий панкреатит, гостра псевдокіста підшлункової залози Acute pancreatitis, acute pseudocyst of the pancreas (n=12)	76.17±3.77	p ₂ =0.497438 p ₃ =5.6367×10 ⁻⁹ p ₄ =0.128100 p ₅ =0.021978 p ₆ =0.001099 p ₇ =0.030769 p _κ =1.1505×10 ⁻⁷	5.75±1.46	p ₂ =0.027914 p ₃ =5.6367×10 ⁻⁹ p ₄ =0.007907 p ₅ =0.021978 p ₆ =0.001099 p ₇ =0.364835 p _κ =5.1772×10 ⁻⁶
		76.17 (67.86;84.47)		5.75 (2.53;8.97)	
		75.65 [68.05;85.65]		5.00 [2.00;6.50]	
2	Хронічний панкреатит, хронічна псевдокіста підшлункової залози Chronic pancreatitis, chronic pancreatic pseudocyst (n=23)	73.56±1.34	p ₁ =0.497438 p ₃ =9.9373×10 ⁻¹³ p ₄ =0.050883 p ₅ =0.006667 p ₆ =0.000114 p ₇ =0.000769 p _κ =1.2927×10 ⁻¹⁰	8.26±0.88	p ₁ =0.027914 p ₃ =9.9373×10 ⁻¹³ p ₄ =0.056297 p ₅ =0.006667 p ₆ =0.000114 p ₇ =0.820769 p _κ =1.2927×10 ⁻¹⁰
		73.56 (70.77;76.34)		8.26 (6.43;10.09)	
		72.80 [67.60;77.60]		8.00 [6.00;11.00]	
3	Рак підшлункової залози (голівка) Pancreatic cancer (head) (n=21)	138.44±7.58	p ₁ =5.6367×10 ⁻⁹ p ₂ =9.9373×10 ⁻¹³ p ₄ =3.766×10 ⁻⁷ p ₅ =0.007905 p ₆ =0.000158 p ₇ =0.000988 p _κ =3.5920×10 ⁻¹⁰	73.05±7.57	p ₁ =5.6367×10 ⁻⁹ p ₂ =9.9373×10 ⁻¹³ p ₄ =5.2999×10 ⁻¹³ p ₅ =0.442688 p ₆ =0.295178 p ₇ =0.000988 p _κ =3.5920×10 ⁻¹⁰
		138.44 (122.64;154.24)		73.05 (57.25;88.85)	
		124.80 [112.60;158.50]		58.00 [46.00;88.00]	

Продовження таблиці 2
 Continuation of table 2

1	2	3	4	5	6
4	Хронічний панкреатит із запальним утворенням в голівці підшлункової залози Chronic pancreatitis with inflammatory formation in the head of the pancreas (n=24)	91.525±6.01 91.525 (79.10;103.95) 87.60 [66.25;106.50]	p ₁ =0.128100 p ₂ =0.050883 p ₃ =3.766×10 ⁻⁷ p ₄ =0.006154 p ₅ =0.000098 p ₆ =0.004786 p ₇ =7.9552×10 ⁻¹¹	12.125±1.57 12.125 (8.88;15.37) 12.00 [5.50;15.00]	p ₁ =0.007907 p ₂ =0.056297 p ₃ =5.2999×10 ⁻¹³ p ₄ =0.006154 p ₅ =0.000098 p ₆ =0.393162 p ₇ =7.9552×10 ⁻¹¹
5	Внутрішньопотокова неоплазія (муцинозний рак) підшлункової залози Intraductal neoplasia (mucinous cancer) of the pancreas (n=2)	334.20±10.70 334.20 (198.24;470.16) 334.20 [323.50;419.55]	p ₁ =0.021978 p ₂ =0.006667 p ₃ =0.007905 p ₄ =0.006154 p ₅ =0.133333 p ₆ =0.200000 p ₇ =0.014706	51.00±7.00 51.00 (-37.94;139.94) 51.00 [44.00;58.00]	p ₁ =0.021978 p ₂ =0.006667 p ₃ =0.442688 p ₄ =0.006154 p ₅ =1.000000 p ₆ =0.200000 p ₇ =0.014706
6	Муцинозно-кістозне новоутворення підшлункової залози (злоякісне) Mucinous cystic neoplasm of the pancreas (malignant) (n=4)	401.05±12.96 401.05 (359.82;442.28) 395.15 [382.55;419.55]	p ₁ =0.001099 p ₂ =0.000114 p ₃ =0.000158 p ₄ =0.000098 p ₅ =0.133333 p ₆ =0.057143 p ₇ =0.000516	52.00±6.77 52.00 (30.45;73.55) 50.50 [41.50;62.50]	p ₁ =0.001099 p ₂ =0.000114 p ₃ =0.295178 p ₄ =0.000098 p ₅ =1.000000 p ₆ =0.057143 p ₇ =0.000516
7	Серозна цистоаденома підшлункової залози Serous cystoadenoma of the pancreas (n=3)	49.60±9.30 49.60 (9.57;89.63) 56.40 [31.20;61.20]	p ₁ =0.030769 p ₂ =0.000769 p ₃ =0.000988 p ₄ =0.004786 p ₅ =0.200000 p ₆ =0.057143 p ₇ =0.002451	8.33±3.18 8.33 (-5.35;22.01) 11.00 [2.00;12.00]	p ₁ =0.364835 p ₂ =0.820769 p ₃ =0.000988 p ₄ =0.393162 p ₅ =0.200000 p ₆ =0.057143 p ₇ =0.002451
8	Контроль Control (n=15)	6.23±0.70 6.23 (4.72;7.73) 6.40 [3.40;8.60]	p ₁ =1.1505×10 ⁻⁷ p ₂ =1.2927×10 ⁻¹⁰ p ₃ =3.5920×10 ⁻¹⁰ p ₄ =7.9552×10 ⁻¹¹ p ₅ =0.014706 p ₆ =0.000516 p ₇ =0.002451	0.51±0.13 0.51 (0.24;0.79) 0.50 [0.00;1.00]	p ₁ =5.1772×10 ⁻⁶ p ₂ =1.2927×10 ⁻¹⁰ p ₃ =3.5920×10 ⁻¹⁰ p ₄ =7.9552×10 ⁻¹¹ p ₅ =0.014706 p ₆ =0.000516 p ₇ =0.002451

Примітка: *Описова статистика показників в групах надана у вигляді M±SE, M (95% CI) та Me [LQ; UQ];

**p_k – рівень помилки I роду порівняно з контрольною групою; p₁₋₇ – рівень помилки I роду порівняно з групами хворих, що досліджувались (висновок про статистичну значущість розбіжностей між групами робився на підставі критерію Манна–Уїтні з використанням поправки Бонферроні на множинність, тобто при p<0.05/28≈0.001785714).

Note: *Descriptive statistics of indicators in the groups are presented in the form of M±SE, M (95% CI) and Me [LQ; UQ];

**p_k – type I error when compared to the control group; p₁₋₇ – type I error when compared to the groups of patients studied; (the conclusion about the statistical significance of differences between the groups was made on the basis of the Mann–Whitney test using the Bonferroni correction for multiplicity, i.e. at p<0.05/28=0.001785714).

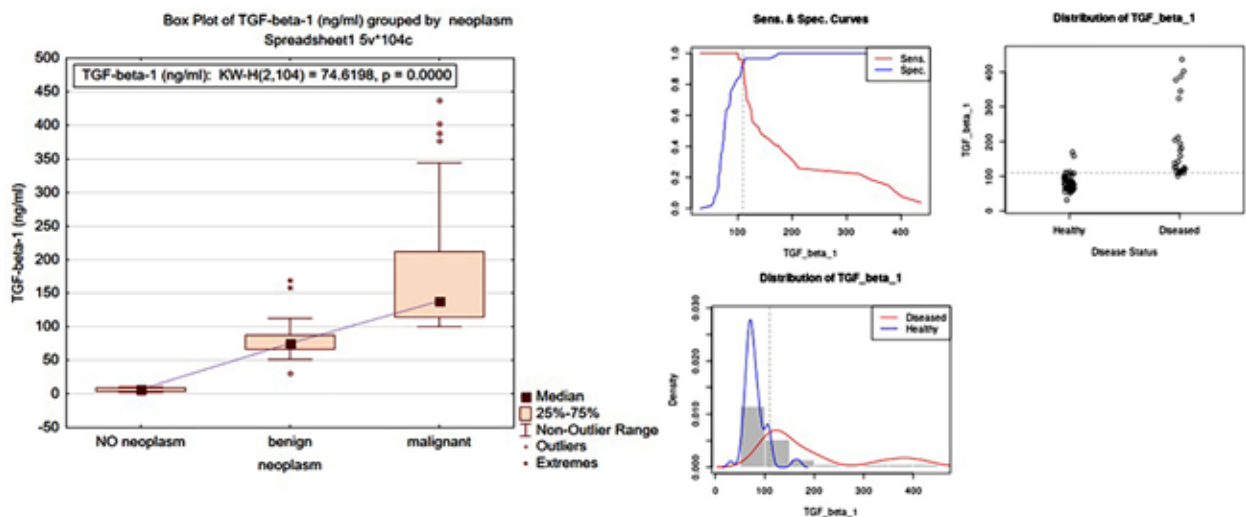


Рис. 2. Рівні TGF-β1 у сироватці крові до операції хворих із злоякісними та доброякісними новоутвореннями у підшлунковій залозі та у групі контролю

Fig. 2. Serum TGF-β1 levels in patients with malignant and benign pancreatic neoplasms before surgery and in the control group

Таблиця 3. Рівні TGF-β1 та CA 19-9 у сироватці крові пацієнтів із доброякісними та злоякісними новоутвореннями підшлункової залози до операції та у групі контролю
Table 3. Serum levels of TGF-β1 and CA 19-9 in patients with benign and malignant pancreatic neoplasms before surgery and in the control group

Група дослідження The research group	TGF-β1, нг/мл TGF-β1, ng/ml		CA 19-9, Од/мл CA 19-9, U/ml	
	Описова статистика* Descriptive statistics*	Статистична значущість розбіжностей між групами** Statistical significance of differences between groups**	Описова статистика* Descriptive statistics*	Статистична значущість розбіжностей між групами** Statistical significance of differences between groups**
Доброякісні новоутворення підшлункової залози Benign neoplasms of the pancreas (n=62)	79.86±2.83	$p_2=1.8309 \times 10^{-12}$ $p_k=2.2943 \times 10^{-9}$	9.27±0.81	$p_2=7.9185 \times 10^{-14}$ $p_k=3.7865 \times 10^{-9}$
	79.86 (74.20;85.52)		9.27 (7.66;10.89)	
	74.85 [67.20;86.90]		8.00 [5.00;12.00]	
Злоякісні новоутворення підшлункової залози Malignant neoplasms of the pancreas (n=27)	191.85±20.74	$p_1=1.8309 \times 10^{-12}$ $p_k=1.1417 \times 10^{-7}$	68.30±6.19	$p_1=7.9185 \times 10^{-14}$ $p_k=1.1007 \times 10^{-7}$
	191.85 (149.23;234.47)		68.30 (55.58;81.02)	
	138.70 [114.80;211.50]		56.00 [45.00;78.00]	
Контроль Control (n=15)	6.23±0.70	$p_2=1.1417 \times 10^{-7}$ $p_1=2.2943 \times 10^{-9}$	0.51±0.13	$p_2=1.1007 \times 10^{-7}$ $p_1=3.7865 \times 10^{-9}$
	6.23 (4.72;7.73)		0.51 (0.24;0.79)	
	6.40 [3.40;8.60]		0.50 [0.00;1.00]	

Примітка: *Описова статистика показників у групах надана у вигляді $M \pm SE$, M (95% CI) та Me [LQ; UQ];

** p_k – рівень похибки I роду при порівнянні з групою контролю; p_1 – рівень похибки I роду при порівнянні з групою доброякісних новоутворень; p_2 – рівень похибки I роду при порівнянні з групою злоякісних новоутворень (висновок про статистичну значущість розбіжностей між групами робився на підставі критерію Манна–Уїтні з використанням поправки Бонферроні на множинність, тобто при $p < 0.05/3 = 0.01666\dots$)

Note: *Descriptive statistics of indicators in the groups are given as $M \pm SE$, M (95% CI) and Me [LQ; UQ];

** p_k – level of type I error compared to the control group; p_1 – level of type I error compared to the benign tumour group; p_2 – level of type I error compared to the malignant tumour group (the conclusion about the statistical significance of differences between groups was made on the basis of the Mann–Whitney test using the Bonferroni correction for multiplicity that is at $p < 0.05/3 = 0.01666\dots$)

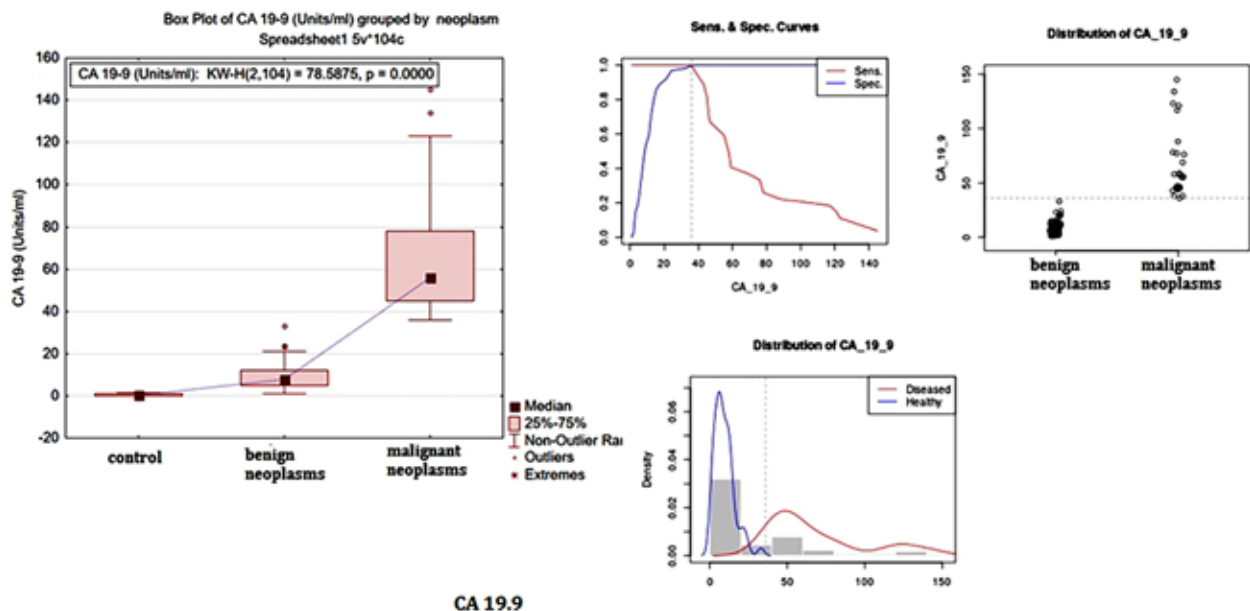


Рис. 3. Рівні CA 19-9 у сироватці крові пацієнтів із доброякісними та злоякісними новоутвореннями підшлункової залози до операції та у групі контролю
Fig. 3. Serum CA 19-9 levels in patients with benign and malignant pancreatic neoplasms before surgery and in the control group

Слід відзначити, що рівень CA 19-9 був нижчим в умовах розвитку гострого та хронічного панкреатиту, а також при серозній цистоаденомі (групи 1, 2, 7), ніж у хворих на рак ПЗ та злоякісні муцинозні новоутворення (групи 3, 5, 6). Така тенденція спостерігалась і при дослідженні цитокіну TGF-β1 (табл. 3).

It is noteworthy that the level of CA 19-9 was observed to be lower in the context of acute and chronic pancreatitis, as well as in serous cystadenoma (groups 1, 2, 7), in comparison to patients with pancreatic cancer and malignant mucinous neoplasms (groups 3, 5, 6). A similar trend was observed in the study of the cytokine TGF-β1 (Table 3).

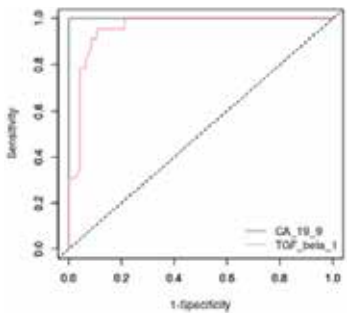
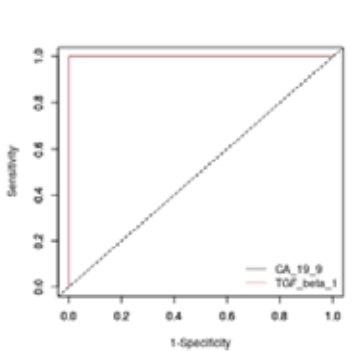
Обидва біомаркери продемонстрували відмінну дискримінаційну здатність для усіх завдань, що розглядалися (табл. 4). Якщо спиратися на значення площі під ROC-кривими як на міру діагностичної цінності показників, то треба визнати, що на використаній у дослідженні вибірці пацієнтів, діагностична цінність TGF-β1 і CA 19-9 була однаковою і при визначенні наявності/відсутності новоутворень ПЗ, і для розрізнення злоякісних та доброякісних неоплазм, і для диференціації ХП від раку чи від муцинозних пухлин цього органа, оскільки AUC для двох показників статистично значуще не відрізнялися (табл. 4). За даними ROC-аналізу встановлене порогове значення TGF-β1 31,2 нг/мл та більше і CA 19-9 не менше 2,0 Од/мл. Найвищі специфічність і чутливість виявлення новоутворень ПЗ досягалися при використанні з цією метою рівня TGF-β1: їх точкові оцінки на вибірці дослідження становили 100% з нижніми межами 95%-довірчих інтервалів 78,2% для специфічності та 95,9% для чутливості (табл. 4).

The two biomarkers exhibited excellent discriminatory capacity for all tasks (Table 4). If we consider the area under the ROC curves as a measure of the diagnostic value of the indicators, it can be stated that in the sample of patients used in the study, the diagnostic value of TGF-β1 and CA 19-9 was identical in determining the presence or absence of pancreatic neoplasms, and for distinguishing between malignant and benign neoplasms, and for discriminating chronic pancreatitis from cancer or mucinous tumours of this organ. This is because the AUCs for the two indicators were not statistically significantly different (Table 4). In this case, the optimal value for determining the presence of pancreatic neoplasms in general is 31.2 ng/ml or more of TGF-β1 and a CA 19-9 level of at least 2.0 U/ml. The highest specificity and sensitivity for detecting pancreatic neoplasms were achieved when using TGF-β1 levels for this purpose. The point estimates in the study sample were 100% for both specificity and sensitivity, with lower limits of 95% confidence intervals of 78.2% for specificity and 95.9% for sensitivity (Table 4).

Таблиця 4. Результати аналізу ROC кривих рівнів TGF-β1 та CA 19-9 у сироватці крові пацієнтів із новоутвореннями підшлункової залози до операції для визначення діагностичної цінності біомаркерів
Table 4. Results of the analysis of ROC curves of TGF-β1 and CA 19-9 levels in the blood serum of patients with pancreatic neoplasms before surgery to determine the diagnostic value of biomarkers

Завдання Objectives	Графіки ROC-кривих ROC curve plots	Характеристики якості дискримінації та оптимальний поріг The quality characteristics of discrimination and the optimal threshold	TGF-β1, нг/мл TGF-β1, ng/ml	CA 19-9, Од/мл CA 19-9, U/ml	Статистична значущість розбіжностей між AUC The statistical significance of the differences between the area under the curves (AUC)
1	2	3	4	5	6
Визначення наявності новоутворень підшлункової залози Determining the presence of pancreatic neoplasms		AUC	1.00 (0.9651517; —)	0.99476 (0.955;0.999991)	Z=1.2277, p=0.2195>0.05
		порогове значення threshold	31.2	2.0	
		чутливість sensitivity (%)	100.00 (95.90; —)	97.80 (92.10;99.70)	
		специфічність specificity (%)	100.00 (78.20; —)	100.00 (78.20; —)	
Дискримінація злоякісних і доброякісних новоутворень підшлункової залози Discrimination of malignant and benign tumours of the pancreas		AUC	0.97192 (0.9128;0.99531)	1.00 (0.9593991; —)	Z=1.8541, p=0.0637>0.05
		порогове значення threshold	109.8	36.0	
		чутливість sensitivity (%)	92.60 (75.70;99.10)	100.00 (87.20; —)	
		специфічність specificity (%)	93.50 (84.30;98.20)	100.00 (94.20; —)	

Продовження таблиці 4
 Continuation of table 4

1	2	3	4	5	6
Розрізнення хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози Distinguishing between chronic pancreatitis and pancreatic cancer		AUC	0.95652 (0.911388;1.001655)	1.00 (1.00;1.00)	Z=1.8881, p=0.0590>0.05
		порогове значення threshold	109.8	36.0	
		чутливість sensitivity (%)	91.30 (72.00;98.90)	100.00 (85.20; —)	
		специфічність specificity (%)	91.50 (79.60;97.60)	100.00 (92.50; —)	
Розрізнення муцинозних пухлин підшлункової залози та хронічного панкреатиту Distinguishing between mucinous tumours of the pancreas and chronic pancreatitis		AUC	1.00 (1.00;1.00)	1.00 (1.00;1.00)	Z= —, p= —
		порогове значення threshold	323.5	38.0	
		чутливість sensitivity (%)	100.00 (54.10; —)	100.00 (54.10; —)	
		специфічність specificity (%)	100.00 (92.50; —)	100.00 (92.50; —)	

Примітка: для характеристик якості дискримінації наведено їх точкові оцінки та (95% ДІ); оптимальний поріг визначався за критерієм одночасної максимізації специфічності та чутливості.

Note: for the discrimination quality characteristics, their point estimates and (95% CI) are given; the optimal threshold was determined by the criterion of simultaneously maximising specificity and sensitivity.

У завданні щодо розрізнення доброякісних і злоякісних новоутворень ПЗ найбільші специфічність і чутливість (з точковими оцінками по 100%) отримані при використанні біомаркера СА 19-9, однак TGF-β1 також мав прекрасну дискримінаційну здатність із чутливістю 92,6% (95% ДІ = (75,7; 99,1)%) і специфічністю 93,5% (95% ДІ = (84,3; 98,2)%) (табл. 4). За даними ROC-аналізу оптимальним пороговим значенням для стратифікації хворих із злоякісними новоутвореннями ПЗ був рівень TGF-β1 не менше 109,8 нг/мл і СА 19-9 на рівні 36,0 Од/мл та більше.

Відомо, що для поліпшення лікування доброякісних та злоякісних захворювань ПЗ є концепція прецизійної медицини, яка враховує індивідуальні варіабельності пацієнтів, тому в останні роки дослідження зосереджені на ідентифікації ефективних клінічних біомаркерів із високою специфічністю та чутливістю, здатних до ранньої діагностики пацієнтів із симптомами, та раннього виявлення хворих із високим ризиком розвитку раку ПЗ, особливо враховуючи дані існуючих досліджень щодо розвитку різних форм цього захворювання на тлі хронічних запальних змін у ПЗ. Як відомо, ХП є одним із основних факторів ризику розвитку раку ПЗ: запалення та онкогени «працюють пліч-о-пліч» як ключові фактори цієї хвороби. Під час алкогольного ХП кумулятивний ризик розвитку раку оцінюється в 4% через 15–20 років. Цей кумулятивний ризик вищий при спадковому панкреатиті: 19 і 12% у випадку мутацій PRSS1 і SPINK1 відповідно у віці 60 років і більше [19].

In the task of distinguishing between benign and malignant pancreatic neoplasms, the highest specificity and sensitivity (with point estimates of 100%) were obtained using the CA 19-9 biomarker. However, TGF-β1 also demonstrated excellent discriminatory ability, with a sensitivity of 92.6% (95% CI = (75.7; 99.1)%) and a specificity of 93.5% (95% CI = (84.3; 98.2)%) (Table 4). The optimal threshold value for the stratification of patients with pancreatic malignancies was determined to be a TGF-β1 level of at least 109.8 ng/ml and a CA 19-9 level of 36.0 U/ml or more.

In recent years, research in these patients has focused on identifying effective clinical biomarkers with high specificity and sensitivity, capable of early diagnosis of patients with symptoms and early identification of patients at high risk of developing pancreatic cancer, especially given the data from existing studies on the development of different forms of pancreatic cancer. Chronic pancreatitis is known to be one of the main risk factors for pancreatic cancer: inflammation and oncogenes work hand in hand as key factors in this disease. In alcoholic chronic pancreatitis, the cumulative risk of developing cancer is estimated at 4% after 15–20 years. This cumulative risk is higher in hereditary pancreatitis: 19% and 12% in the case of PRSS1 and SPINK1 mutations, respectively, at the age of 60 years and older [19].

Our data suggest that TGF-β1 may serve as a convenient indicator of the degree of immunosuppression in patients with various cystic and solid pancreatic neoplasms, with the obtained threshold value of this

Отримані нами дані свідчать, що TGF- β 1 може слугувати зручним індикатором ступеня імунної супресії у хворих на різні кістозні та солідні новоутворення ПЗ з отриманим пороговим значенням цього фіброгенного цитокіну. У нашому дослідженні було встановлено, що рівні TGF- β 1 у сироватці крові були значно вищими у хворих на рак ПЗ, ніж у нормальної контрольної групи або пацієнтів із доброякісним захворюванням ПЗ. Можна припустити, що TGF- β 1 має глибокий вплив на структурні зміни та ремоделювання цього органа, тим самим відіграючи ключову роль у патогенезі фіброзу та потенціюванні апоптозу в епітеліальних клітинах. Нещодавні дослідження D. Vicente et al. (2019) підтвердили, що високий рівень продукції TGF- β 1 у сироватці крові асоціюється з несприятливим прогнозом у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями ПЗ [20]. Це було перше дослідження, яке продемонструвало зв'язок кількості циркулюючих пухлинних клітин при протоковій аденокарциномі із системними біомаркерами імуносупресії (TGF- β). Враховуючи важливі механічні зв'язки між TGF- β і циркулюючими пухлинними клітинами, отримані авторами результати свідчать, що TGF- β можна розглядати як маркер циркулюючих пухлинних клітин, а тенденції змін TGF- β у відповідь на передопераційну терапію та хірургічну резекцію можна розглядати як маркер відповіді на лікування [20]. Вочевидь, що під час росту пухлини функціонування ефektorів імунної відповіді зазнає низки змін, внаслідок чого знижується їх активація, пригнічується проліферація та розвивається анергія. Розвиток толерантності до пухлинних антигенів відбувається на більш пізньому етапі. Отримані дані у нашому дослідженні дозволяють припустити, що сироватковий TGF- β 1 є цінним діагностичним показником, значення якого залежить від типу новоутворень у ПЗ. Це, на наш погляд, дозволяє використовувати показники сироваткового TGF- β 1 як об'єктивний діагностичний критерій солідних злоякісних та запальних доброякісних утворень, використовуючи його разом із визначенням CA 19-9 у крові, оскільки попередні дослідження вказують на те, що CA 19-9 має потенціал скринінгу у поєднанні з симптомами та/або факторами ризику [21]. Слід відзначити, що у літературі є окремі дані про підвищення рівня вуглеводного антигену CA 19-9 при доброякісних та злоякісних захворюваннях панкреатобіліарної системи, а також при гострому панкреатиті, спричиненому жовчним каменем, та метаболічними/токсичними причинами, такими як гіпертензія, гіпертонія, гіперкаліємія, гіподинамія тощо [22].

Ризик раку ПЗ суттєво відрізняється залежно від наявності і типу генетичних мутацій при запаленні ПЗ, це робить важливим установлення рекомендацій щодо скринінгу раку ПЗ з урахуванням кожного рівня ризику. Слід додати, що внутрішньопротокові папілярні муцинозні новоутворення є найчастішими кістозними ураженнями ПЗ, і вважаються передраковим станом, при яких нами були отримані найвищі значення біомаркерів, що вивчались. Переважна більшість внутрішньопротокових папілярних муцинозних новоутворень ніколи не перероджується в інвазивний рак, але близько 20% видалених пухлин при гістопатологічному дослідженні містять інвазивний компонент, що ми спостерігали у 6 наших хворих. Цей тип раку ПЗ тепер називається аденокарци-

fibrogenic cytokine. In our study, we found that serum TGF- β 1 levels were significantly higher in patients with pancreatic cancer than in normal controls or patients with benign pancreatic disease. TGF- β 1 is thought to have a profound effect on the structural changes and remodelling of this organ, thereby playing a key role in the pathogenesis of fibrosis and the potentiation of apoptosis in epithelial cells. Recent studies by D. Vicente et al (2019) confirmed that high serum TGF- β 1 production is associated with an unfavourable prognosis in patients with pancreatic malignancies [20]. This was the first study to demonstrate an association between circulating tumour cell counts in ductal adenocarcinoma and systemic biomarkers of immunosuppression (TGF- β). Given the important mechanistic links between TGF- β and circulating tumour cells, the authors' results suggest that TGF- β can be considered a marker of circulating tumour cells, and trends in TGF- β changes in response to preoperative therapy and surgical resection can be considered a marker of treatment response [20]. It is clear that during tumour growth, the function of immune response effectors undergoes several changes, resulting in a decrease in their activation, suppression of proliferation and development of anergy. The development of tolerance to tumour antigens occurs at a later stage. The data obtained in our study suggest that serum TGF- β 1 is a valuable diagnostic indicator, the value of which depends on the type of pancreatic neoplasm. This, in our opinion, will allow the use of serum TGF- β 1 as an objective diagnostic criterion for solid malignant and inflammatory benign tumours, using it in conjunction with the determination of CA 19-9 in blood, as previous studies have indicated that CA 19-9 has the potential for screening in combination with symptoms and/or risk factors [21]. It should be noted that there is some evidence in the literature of elevated levels of carbohydrate antigen (CA) 19-9 in benign and malignant diseases of the pancreaticobiliary system, as well as in acute pancreatitis caused by gallstones and metabolic/toxic causes such as hypertension, hyperkalemia, physical inactivity, etc [22].

The risk of pancreatic cancer varies significantly depending on the presence and type of genetic mutations in the pancreas, so it is important to establish pancreatic cancer screening recommendations tailored to each risk level. It should be added that intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) are the most common cystic lesions of the pancreas and are considered to be precancerous conditions, in which we obtained the highest levels of the biomarkers studied. The vast majority of IPMNs never develop into invasive cancer, but about 20% of IPMNs removed contain an invasive component on histopathological examination, which we observed in our patients. This type of pancreatic cancer is now referred to as adenocarcinoma arising from IPMN (A-IPMN) according to the latest WHO guidelines [23].

It is well established that PANC tissues possess a distinctive peritumour stroma, comprising extracellular matrix proteins, fibroblasts, endothelial cells, pericytes and immune cells. Collectively, these elements influence the biological behaviour of the tumour and the response to therapeutic approaches. In general, the microenvironment of a prostate tumour exhibits an immunosuppressive phenotype, with a preponderance of myeloid cells and a lack of cytotoxic T lymphocytes. In contrast, intraductal papillary mucinous neoplasms have been

номою, які виникає внаслідок внутрішньопроктового папілярного муцинозного новоутворення (A-IPMN) відповідно до останніх рекомендацій BOOЗ [23]. Як відомо, тканини ПАПЗ мають унікальну навколорухлину строму, що складається з білків позаклітинного матриксу, фібробластів, ендотеліальних клітин, перицитів та імунних клітин, які разом формують біологічну поведінку пухлини, а також реакцію на терапевтичні підходи. Загалом мікрооточення пухлини ПЗ має імуносупресивний фенотип, у якому переважають мієлоїдні клітини та рідкісні цитотоксичні Т-лімфоцити. Навпаки, виявлено, що внутрішньопроктові папілярні муцинозні новоутворення містять протипухлинні імунні компоненти [24]. Це свідчить, що зміна складу Т-клітин і втрата імунного нагляду в основному відбувається при прогресуванні від внутрішньопроктового папілярного муцинозного новоутворення високого ступеня до протокової аденокарциноми ПЗ. Інші імунні клітини, які можна знайти у мікрооточенні пухлини, це асоційовані з пухлиною нейтрофіли (TAN), які раніше асоціювали з HGD-IPMN, що було досліджено Reid M. D. та співавт. у 2020 р. [25]. Ретроспективне дослідження підтвердило, що 96% уражень низького ризику були TAN-негативними, а 89% уражень високого ризику мали високий рівень TAN. Автори запропонували наявність маркерів запалення у рідині кісти як сурогатного маркера TAN. Дійсно, Sadot E. та співавт. ще у 2015 році опублікували результати свого дослідження, в якому було доведено, що високий TAN корелює з високим рівнем запальних маркерів рідини кісти: $TNF\alpha$, IL-4, IL-1 β , IL- α , INF- γ , IL-2 [25].

Це дослідження мало кілька обмежень. Насамперед, це було ретроспективне дослідження, яке, можливо, мало певний ступінь упередженості у відборі хворих. По-друге, усі пацієнти, включені до дослідження, були госпіталізовані до різних лікарень через різні терміни після початку захворювання, що могло вплинути на спостережувані рівні тих біомаркерів, що досліджувались у крові відповідно до часу початку операції. По-третє, хоча ми намагалися контролювати варіації за допомогою багатовимірних моделей, кілька інших невідомих факторів могли вплинути на отримані нами результати.

observed to contain antitumour immune components [24]. This indicates that the alteration in T cell composition and impairment of immune surveillance predominantly occurs during the transition from a high-grade intraductal papillary mucinous neoplasm to ductal adenocarcinoma of the prostate. Other immune cells that can be found in the tumour microenvironment are tumour-associated neutrophils (TANs), which were previously associated with HGD-IPMN, as investigated by Reid M. D. et al. (2020) [25]. The retrospective study yielded confirmation that 96% of low-risk lesions exhibited a TAN-negative status, while 89% of high-risk lesions demonstrated a high TAN level. The authors proposed that inflammatory markers in the cyst fluid could serve as a surrogate marker for TAN. Indeed, in 2015, Sadot E. et al. published the results of their study, which demonstrated a correlation between high TAN levels and elevated levels of inflammatory markers in cyst fluid: $TNF\alpha$, IL-4, IL-1 β , IL- α , INF- γ , IL-2 [25].

This study had several limitations. First, it was a retrospective study, which may have introduced some bias in the selection of patients. Second, all patients included in the analysis were admitted to different hospitals at different times after the onset of the disease, which may have influenced the observed levels of the biomarkers studied in the blood according to the time of surgery. Thirdly, although we tried to control for confounders using multivariate models, several other unknown factors may have influenced our results.

ВИСНОВКИ

Поточні та нові біомаркери гострих, хронічних запальних захворювань та раку підшлункової залози з високою специфічністю та чутливістю мають потенціал для врахування індивідуальних варіабельностей пацієнтів, для раннього виявлення захворювання до початку розвитку ускладнень, для покращення результатів лікування та виживання пацієнтів, допомоги у скринінгу груп високого ризику, прогнозування, надають точну інформацію про реакцію пацієнтів на конкретне лікування та покращують моніторинг пацієнтів під час лікування. TGF- β 1 може слугувати зручним індикатором ступеня імунної супресії у хворих на доброякісні та злоякісні новоутворення підшлункової залози. Можна припустити, що TGF- β 1 має глибокий вплив на структурні зміни та ремоделювання цього органа, тим самим відіграючи ключову роль у патогенезі фіброзу та потенціюванні апоптозу в епітеліальних клітинах. Можливо, високий

CONCLUSIONS

Current and emerging biomarkers of acute and chronic inflammatory diseases and pancreatic cancer with high specificity and sensitivity have the potential to account for individual patient variability, to detect disease early before complications develop to improve treatment outcomes and patient survival, to aid in the screening of high-risk groups, to provide prognostic information, to provide accurate information on patient response to specific treatments, and to improve patient monitoring during treatment. TGF- β 1 can serve as a convenient indicator of the degree of immune suppression in patients with benign and malignant pancreatic neoplasms. TGF- β 1 is thought to have a profound effect on the structural changes and remodelling of this organ, thereby playing a key role in the pathogenesis of fibrosis and the potentiation of apoptosis in epithelial cells. High serum TGF- β 1 levels may be associated with an unfavourable prognosis in patients with prostate

рівень продукції TGF- β 1 у сироватці крові асоціюється з несприятливим прогнозом у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями ПЗ. Отримані дані дозволяють припустити, що сироватковий TGF- β 1 є цінним діагностичним показником, що дозволяє використовувати показники сироваткового TGF- β 1 як об'єктивний діагностичний критерій солідних злоякісних та запальних доброякісних утворень підшлункової залози, зі значенням відсікання не менше 109,8 нг/мл, використовуючи цей показник разом із визначенням СА 19-9 у сироватці крові, зі значенням відсікання на рівні 36,0 Од/мл та більше.

The data obtained suggest that serum TGF- β 1 is a valuable diagnostic indicator allowing the use of serum TGF- β 1 as an objective diagnostic criterion for solid malignant and inflammatory benign pancreatic neoplasms with a cut-off value of at least 109.8 ng/ml, using this indicator together with the determination of CA 19-9 in blood serum with a cut-off value of 36.0 U/ml or higher.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C., Lund J.L. et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156(1). P. 254–272.e11. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>
2. Poulsen V.V., Hadi A., Werge M.P., Karstensen J.G., Novovic S. Circulating Biomarkers Involved in the Development of and Progression to Chronic Pancreatitis – A Literature Review. *Biomolecules*. 2024. Vol. 14(2). 239 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom14020239>
3. Hegyi P.J., Soós A., Tóth E., Ébert A. et al. Evidence for Diagnosis of Early Chronic Pancreatitis after Three Episodes of Acute Pancreatitis: A Cross-Sectional Multicentre International Study with Experimental Animal Model. *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11. 1367 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80532-6>
4. McGuigan A., Kelly P., Turkington R.C., Jones C., Coleman H.G., McCain R.S. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World Journal of Gastroenterology*. 2018. Vol. 24(43). P. 4846–4861. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
5. Hu C., Li M. In advanced pancreatic cancer: The value and significance of interventional therapy. *Journal of Interventional Medicine*. 2020. Vol. 3(3). P. 118–121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jimed.2020.07.002>
6. Gou A., Liu Z., Xiao Z., Li G., Xu Y. et al. A narrative review of a type of pancreatitis worthy of attention: acute pancreatitis associated with pancreatic tumors – current problems and future thinking. *Gland Surgery*. 2021. Vol. 10(7). P. 2304–2312. DOI: <https://doi.org/10.21037/gs-21-400>
7. Hong S., Song K.B., Hwang D.W., Lee J. H. Et al. Preoperative serum carbohydrate antigen 19.9 levels predict early recurrence after the resection of early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2021. Vol. 13(11). P. 1423–1435. DOI: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v13.i11.1423>
8. Izumo W., Higuchi R., Furukawa T., Yazawa T. et al. Evaluation of preoperative prognostic factors in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 54(6). P. 780–786. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1624816>
9. Sok C., Polireddy K., Kooby D. Molecular pathology and protein markers for pancreatic cancer: relevance in staging, in adjuvant therapy, in determination of minimal residual disease, and follow-up. *Hepatobiliary Surgery And Nutrition*. 2023. Vol. 13(1). P. 56–70. DOI: <https://doi.org/10.21037/hbsn-22-628>
10. Deng Z., Fan T., Xiao C., Tian H. et al. TGF- β signaling in health, disease and therapeutics. *Sig Transduct Target Ther*. 2024. Vol. 9. 61 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01764-w>
11. Ning W., Xu X., Zhou S., Wu X. et al. Effect of high glucose supplementation on pulmonary fibrosis involving reactive oxygen species and TGF- β . *Frontiers in nutrition*. 2022. Vol. 9. 998662 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.998662>
12. Luo Q., Hu Z., Zhao H., Fan Y. et al. The role of TGF- β in the tumor microenvironment of pancreatic cancer. *Genes & Diseases*. 2022. Vol. 10(4). P. 1513–1524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.10.019>
13. Derynck R., Turley S.J., Akhurst R.J. TGF- β biology in cancer progression and immunotherapy. *Nature reviews. Clinical oncology*. 2021. Vol. 18(1). P. 9–34. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0403-1>
14. Tauriello D.V.F., Sancho E., Batlle E. Overcoming TGF β -mediated immune evasion in cancer. *Nature reviews. Cancer*. 2022. Vol. 22(1). P. 25–44. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00413-6>
15. Kong F., Pan Y., Wu D. Activation and Regulation of Pancreatic Stellate Cells in Chronic Pancreatic Fibrosis: A Potential Therapeutic Approach for Chronic Pancreatitis. *Biomedicines*. 2024. Vol. 12(1). 108 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010108>
16. Kim S., Park B.K., Seo J.H., Choi J.A. et al. Carbohydrate antigen 19-9 elevation without evidence of malignant or pancreatobiliary diseases. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10(1). 8820 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65720-8>
1. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254–72.e11. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>
2. Poulsen VV, Hadi A, Werge MP, Karstensen JG, Novovic S. Circulating Biomarkers Involved in the Development of and Progression to Chronic Pancreatitis – A Literature Review. *Biomolecules*. 2024;14(2):239. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom14020239>
3. Hegyi PJ, Soós A, Tóth E, Ébert A et al. Evidence for Diagnosis of Early Chronic Pancreatitis after Three Episodes of Acute Pancreatitis: A Cross-Sectional Multicentre International Study with Experimental Animal Model. *Scientific Reports*. 2021;11:1367. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80532-6>
4. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(43):4846–61. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
5. Hu C, Li M. In advanced pancreatic cancer: The value and significance of interventional therapy. *Journal of Interventional Medicine*. 2020;3(3):118–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jimed.2020.07.002>
6. Gou A, Liu Z, Xiao Z, Li G, Xu Y et al. A narrative review of a type of pancreatitis worthy of attention: acute pancreatitis associated with pancreatic tumors – current problems and future thinking. *Gland Surgery*. 2021;10(7):2304–12. DOI: <https://doi.org/10.21037/gs-21-400>
7. Hong S, Song KB, Hwang DW, Lee JH et al. Preoperative serum carbohydrate antigen 19.9 levels predict early recurrence after the resection of early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2021;13(11):1423–35. DOI: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v13.i11.1423>
8. Izumo W, Higuchi R, Furukawa T, Yazawa T et al. Evaluation of preoperative prognostic factors in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2019;54(6):780–6. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1624816>
9. Sok C, Polireddy K, Kooby D. Molecular pathology and protein markers for pancreatic cancer: relevance in staging, in adjuvant therapy, in determination of minimal residual disease, and follow-up. *Hepatobiliary Surgery And Nutrition*. 2023;13(1):56–70. DOI: <https://doi.org/10.21037/hbsn-22-628>
10. Deng Z, Fan T, Xiao C, Tian H et al. TGF- β signaling in health, disease and therapeutics. *Sig Transduct Target Ther*. 2024;9:61. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01764-w>
11. Ning W, Xu X, Zhou S, Wu X et al. Effect of high glucose supplementation on pulmonary fibrosis involving reactive oxygen species and TGF- β . *Frontiers in nutrition*. 2022;9:998662. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.998662>
12. Luo Q, Hu Z, Zhao H, Fan Y et al. The role of TGF- β in the tumor microenvironment of pancreatic cancer. *Genes & Diseases*. 2022;10(4):1513–1524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.10.019>
13. Derynck R, Turley SJ, Akhurst RJ. TGF- β biology in cancer progression and immunotherapy. *Nature reviews. Clinical oncology*. 2021;18(1):9–34. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0403-1>
14. Tauriello DVF, Sancho E, Batlle E. Overcoming TGF- β -mediated immune evasion in cancer. *Nature reviews. Cancer*. 2022;22(1):25–44. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00413-6>
15. Kong F, Pan Y, Wu D. Activation and Regulation of Pancreatic Stellate Cells in Chronic Pancreatic Fibrosis: A Potential Therapeutic Approach for Chronic Pancreatitis. *Biomedicines*. 2024;12(1):108. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010108>
16. Kim S, Park BK, Seo JH, Choi JA et al. Carbohydrate antigen 19-9 elevation without evidence of malignant or pancreatobiliary diseases. *Scientific reports*. 2020;10(1):8820. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65720-8>

17. Tanaka M., Fernández-del Castillo C., Adsay V., Chari S. et al. International Association of Pancreatology. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012. Vol. 12(3). P. 183–197. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.04.004>
18. Çorbacioğlu Ş.K., Aksel G. Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. *Turkish journal of emergency medicine*. 2023. Vol. 23(4). P. 195–198. DOI: https://doi.org/10.4103/tjem.tjem_182_23
19. Le Cosquer G., Maulat C., Bournet B., Cordelier P., Buscail E., Buscail L. Pancreatic Cancer in Chronic Pancreatitis: Pathogenesis and Diagnostic Approach. *Cancers*. 2023. Vol. 15(3). 761 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15030761>
20. Vicente D., Lee A.J., Hall C.S., Lucci A. et al. Circulating Tumor Cells and Transforming Growth Factor Beta in Resected Pancreatic Adenocarcinoma. *The Journal of surgical research*. 2019. Vol. 243. P. 90–99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.04.090>
21. Luo G., Jin K., Deng S., Cheng H. et al. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: Biomarker, predictor and promoter. *Biochimica et Biophysica Acta – Reviews on Cancer*. 2021. Vol. 1875(2). 188409 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188409>
22. Biniciier O.B., Pakoz Z.B. CA 19-9 levels in patients with acute pancreatitis due to gallstone and metabolic/toxic reasons. *Journal of the Brazilian Medical Association*. 2019. Vol. 65(7). P. 965–970. DOI: <http://doi.org/10.1590/1806-9282.65.7.965>
23. Bosman F., Carneiro F., Hruban R., Theise N. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. *Fifth Edition – WHO – OMS*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2019.
24. Roth S., Zamzow K., Gaida M.M., Heikenwälder M. et al. Evolution of the immune landscape during progression of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms to invasive cancer. *Ebiomedicine*. 2020. Vol. 54. 102714 p. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102714>
25. Nasca V., Chiaravalli M., Piro G., Esposito A. et al. Intraductal Pancreatic Mucinous Neoplasms: A Tumor-Biology Based Approach for Risk Stratification. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21(7). 6386 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21176386>
17. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S et al. International Association of Pancreatology. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012;12(3):183–97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.04.004>
18. Çorbacioğlu ŞK, Aksel G. Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. *Turkish journal of emergency medicine*. 2023;23(4):195–8. DOI: https://doi.org/10.4103/tjem.tjem_182_23
19. Le Cosquer G, Maulat C, Bournet B, Cordelier P, Buscail E, Buscail L. Pancreatic Cancer in Chronic Pancreatitis: Pathogenesis and Diagnostic Approach. *Cancers*. 2023;15(3):761. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15030761>
20. Vicente D, Lee AJ, Hall CS, Lucci A et al. Circulating Tumor Cells and Transforming Growth Factor Beta in Resected Pancreatic Adenocarcinoma. *The Journal of surgical research*. 2019;24:90–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.04.090>
21. Luo G, Jin K, Deng S, Cheng H et al. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: Biomarker, predictor and promoter. *Biochimica et Biophysica Acta – Reviews on Cancer*. 2021;1875(2):188409. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188409>
22. Biniciier OB, Pakoz ZB. CA 19-9 levels in patients with acute pancreatitis due to gallstone and metabolic/toxic reasons. *Journal of the Brazilian Medical Association*. 2019;7:965–70. DOI: <http://doi.org/10.1590/1806-9282.65.7.965>
23. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. World Health Organization, WHO classification of tumours of the digestive system. *Fifth Edition – WHO – OMS*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2019.
24. Roth S, Zamzow K, Gaida MM, Heikenwälder M et al. Evolution of the immune landscape during progression of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms to invasive cancer. *Ebiomedicine*. 2020;54:102714. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102714>
25. Nasca V, Chiaravalli M, Piro G, Esposito A. et al. Intraductal Pancreatic Mucinous Neoplasms: A Tumor-Biology Based Approach for Risk Stratification. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(7):6386. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21176386>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Розробка алгоритму діагностики та лікування хворих є подальшою перспективою нашого дослідження. Ці цілі включають: упровадження нових хірургічних методик і підходів до лікування доброякісних та злоякісних новоутворень підшлункової залози, особливо в ускладнених випадках з оцінкою ефективності використання малоінвазивних процедур для зменшення ускладнень і покращення результатів; вивчення впливу різних факторів на результати хірургічного лікування цих захворювань, що може допомогти в адаптації стратегій лікування до індивідуальних потреб пацієнта; оцінка довгострокових результатів та якості життя пацієнтів, які проходять хірургічне лікування, що може надати цінну інформацію про ефективність різних підходів до лікування та допомогти в оптимізації догляду за пацієнтами.

The development of an algorithm for the diagnosis and treatment of patients is another prospect of our research. These include: introducing new surgical techniques and approaches to the treatment of benign and malignant pancreatic neoplasms, especially in complicated cases, assessing the effectiveness of minimally invasive procedures to reduce complications and improve outcomes; studying the influence of various factors on the outcomes of surgical treatment of these diseases, which may help to adapt treatment strategies to individual patient needs; assessing the long-term outcomes and quality of life of patients undergoing surgical treatment.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine.

Подяка

Acknowledgments

Автори вдячні всім учасникам дослідження та клінічному персоналу за їх неоціненний внесок у цей проект.

The authors are grateful to all study participants and clinical staff for their invaluable contributions to this project.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Криворучко Ігор Андрійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії № 2 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: iryvoruchko60@gmail.com
моб.: +38 (050) 301-90-90

Внесок автора: планування дослідження, його дизайну, узагальнення результатів отриманих даних та підготовка статті до друку.

Лурін Ігор Анатолійович – доктор медичних наук, професор, Віце-президент Національної академії медичних наук України, вул. Герцена, буд. 12, м. Київ, Україна, 04050;

e-mail: lurinnamn@ukr.net
моб.: +38 (050) 135-30-39

Внесок автора: узагальнення результатів отриманих даних та підготовка статті до друку.

Красносельський Микола Вілленович – доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Григорія Скороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: medrad20@ukr.net
моб.: +38 (050) 300-56-97

Внесок автора: узагальнення результатів отриманих даних та підготовка статті до друку.

Гончарова Наталя Миколаївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургії № 2 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: drhoncharova@gmail.com
моб.: +38 (063) 811-98-60

Внесок автора: аналіз, узагальнення результатів отриманих даних та підготовка рукопису до друку.

Тамер А.А.М. Хабіб – доктор наук, професор, професор Медичного факультету Університету Загазіг, Арабська Республіка Єгипет; HFQM+872, Shaibetan Nakareyah, Zagazig 2, Al-Sharqia Governorate 7120001;

e-mail: tameralnaimy@hoymail.com

Внесок автора: аналіз отриманих результатів.

Нессонова Марина Миколаївна – кандидат технічних наук, доцент кафедри фундаментальних загальнонаукових дисциплін Приватного вищого навчального закладу «Харківський міжнародний медичний університет», вул. Молочна, буд. 38, м. Харків, Україна, 61001;

e-mail: m.nessonova@khimu.edu.ua
моб.: +38 (068) 609-02-54

Внесок автора: статистичний аналіз даних дослідження з інтерпретацією результатів і роботою математичних моделей, підготовка статті до друку.

Гончаров Андрій Сергійович – очний аспірант кафедри хірургії № 2 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: ashoncharov.po@knmu.edu.ua
моб.: +38 (050) 618-11-81

Внесок автора: планування експерименту, набір клінічного матеріалу, обробка результатів проведеного дослідження та отриманих результатів.

Kryvoruchko Igor Andriyovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery № 2 Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: iryvoruchko60@gmail.com
mob.: +38 (050) 301-90-90

Author's contribution: research planning, its design, generalization of the results of the obtained data and preparation of the article for publication.

Lurin Igor Anatoliyovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice President of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 12 Hertseny Str., Kyiv, Ukraine, 04050;

e-mail: lurinnamn@ukr.net
mob.: +38 (050) 135-30-39

Author's contribution: summarizing the results of the obtained data and preparing the article for publication.

Krasnoselskyi Mykola Villenovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriiia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: medrad20@ukr.net
mob.: +38 (050) 300-56-97

Author's contribution: summarizing the results of the obtained data and preparing the article for publication.

Honcharova Natalya Mykolaivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Surgery № 2 Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: drhoncharova@gmail.com
mob.: +38 (063) 811-98-60

Author's contribution: analysis, generalization of the results of the obtained data and preparation of the manuscript for publication.

Tamer A.A.M. Habib – Doctor of Science, Professor, Professor of the Faculty of Medicine, Zagazig University, Zagazig, Arab Republic of Egypt; HFQM+872, Shaibetan Nakareyah, Zagazig 2, Al-Sharqia Governorate 7120001;

e-mail: tameralnaimy@hoymail.com

Author's contribution: analysis of the obtained results.

Nessonova Maryna Mykolaivna – Candidate of Technical Sciences, Associate Professor of the Department of Fundamental General Scientific Disciplines of the Private Higher Educational Institution «Kharkiv International Medical University», 38 Molochna Str., Kharkiv, Ukraine, 61001;

e-mail: m.nessonova@khimu.edu.ua
mob.: +38 (068) 609-02-54

Author's contribution: statistical analysis of research data with interpretation of results and development of mathematical models, preparation of the article for publication.

Honcharov Andriy Serhiyovych – full-time Postgraduate of the Department of Surgery № 2 Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: ashoncharov.po@knmu.edu.ua
mob.: +38 (050) 618-11-81

Author's contribution: planning of the experiment, the collection of clinical material, processing of the results of the conducted research and the obtained results.

Кузьменко Олена Вікторівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: evkuzmenko@ukr.net
mob.: +38 (067) 812-50-06

Внесок автора: виконання лабораторної частини дослідження, аналіз отриманих результатів дослідження.

Колесник Варвара Петрівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри хірургії №2 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: vp.kolesnyk@kntmu.edu.ua
mob.: +38 (067) 252-91-66

Внесок автора: аналіз результатів дослідження, корегування виконаної роботи, підготовка статті до друку.

Kuzmenko Olena Viktorivna – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Radiation Immunology of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: evkyzmenko@ukr.net
mob.: +38 (067) 812-50-06

Author's contribution: performance of the laboratory part of the study, analysis of the obtained research results.

Kolesnyk Varvara Petrivna – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Surgery № 2 Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: vp.kolesnyk@kntmu.edu.ua
mob.: +38 (067) 252-91-66

Author's contribution: analysis of the research results, correction of the completed work, preparation of the article for publication.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
06.10.2024

Отримано після рецензування
Received after review
16.11.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
03.12.2024

Опубліковано
Published
03.12.2024
