

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Mateshuk-Vatseba Lesya Rostyslavivna / Матешук-Вацеба Леся Ростиславівна
Danylo Halytsky Lviv National Medical University / Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Ukraine, 79010, Lviv, 69 Pekarska str. / Адреса: Україна, 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69
Tel.: +380675836557; +380731459455 / Тел.: +380675836557; +380731459455
E-mail: lvatseba@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 27.07.2024 / Стаття надійшла 27.07.2024 року

Accepted 20.11.2024 / Стаття прийнята до друку 20.11.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-469-476

UDC 616.37-002-007.253-089

Sukhodolia S. A., Moroz V. A.

INTRAOPERATIVE MULTIPLE BIOPSY OF PANCREATIC TISSUE AS A MORE EFFECTIVE METHOD OF DIAGNOSIS

Pirogov National Medical University, Vinnytsia (Vinnytsia, Ukraine)

ssukhodolia@gmail.com

Our study demonstrates that the success and advantage of early detection of pancreatic cancer (PaC) provides better treatment effects, improved quality of life, and positive long-term outcomes after surgery. The goal of the pancreatic ductal adenocarcinoma screening program is to detect and treat T1N0M0 or high-grade dysplasia (pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN), mucinous cystic neoplasia (MCN), intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN), as precursors to the pancreatic cancer (PaC). It is also known that differentiation between PaC and chronic pancreatitis (CP) is difficult and unreliable when performing CT, MRI, and MRCP. Unfortunately, there is currently no recommended combination of biomarkers approved for the diagnosis and prognosis of PaC. It is well known that recurrent acute pancreatitis (AP) leads to CP, which is a well-known risk factor for the development of PaC. Over the past decade, numerous studies have evaluated AP as a risk factor for the development of PaC. That is why we developed and implemented the technique of intraoperative multiple biopsy in patients with neglected and complicated CP, for which a certificate of copyright registration was obtained «Intraoperative multiple biopsy technique of the pancreas» №114856 from 19.09.2022. During 2016-2023, the study included 55 patients which we operated on, with complicated CP, where this technique was used. The method is simple and accessible, and the results obtained were the reason for changing the surgical correction of complicated CP in the direction of increasing the resection volume, which ensured and guaranteed more radical and high-quality treatment with improved quality of life in the immediate and long-term postoperative period.

Key words: pancreas, chronic pancreatitis, pancreatic cancer, poly biops.

Connection of the publication with planned research works.

The data provided is a fragment of the research. «Diagnosis and surgical treatment of complicated forms of chronic pancreatitis, with a high risk of developing pancreatic cancer. Development and improvement of the latest technologies in surgical treatment and prevention of postoperative complications in patients with diseases of the abdominal and thoracic organs» (state registration number 0113U007692).

Introduction.

Today, the most urgent and necessary issue is early, preclinical diagnosis of pancreatic (P) and periampullary tumours with the most accurate determination and verification of the extent of the process to determine resectability and, accordingly, ensure further radicality of treatment. This is emphasized in a number of modern scientific publications [1, 2].

The success and advantage of early detection of pancreatic cancer (PaC) is more effective treatment, improved quality of life and positive long-term results

after surgery. The goal of the screening program [3-5] for pancreatic ductal adenocarcinoma is to detect and treat T1N0M0 or high-grade dysplasia (pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN), mucinous cystic neoplasia (MCN), intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN)) as precursors to the development of PaC.

Moreover, the differential diagnostic between PaC and chronic pancreatitis (CP) is also difficult and unreliable when performing CT, MRI, and MRCP. Unfortunately, there is currently no recommended combination of biomarkers approved for the diagnosis and prognosis of PaC [6, 7]. It is well known that recurrent acute pancreatitis (AP) leads to CP, which is a well-known risk factor for the development of PaC. Over the past decade, numerous studies have evaluated AP as a risk factor for the development of PaC [8].

The histopathological features of CP are acinar atrophy, fibrosis, fatty transformation, chronic inflammation, and the development of abnormal ducts. In addition to common clinical symptoms such as pain, exocrine insuf-

iciency, and diabetes, CP may pose an increased risk of developing PaC [9, 10]. Ductal adenocarcinoma is the most common neoplastic pancreas lesion [11]. Numerous experimental studies have revealed a relationship between the formation of ductal metaplastic epithelium and changes in pancreatic acinar cells, thereby confirming the relationship between CP and PaC [12].

The idea of an acinar cell origin of PaC was formed in the early 1990s [13]. The relationship between CP and pancreatic cancer has been the subject of numerous studies, most of which have proven their significant relationship [14]. However, the details of this relationship, pathogenesis, risk factors, and differentiation possibilities remain incompletely understood. That is why, quite often, surgical interventions are not performed in full, which precedes further progression of the disease.

The aim of the study.

A thorough and precise intraoperative diagnosis of altered pancreatic tissue in the setting of neglected and complicated CP.

Object and research methods.

During 2016-2023, we examined 55 patients who underwent surgery for complicated CP. This study was conducted in accordance with the requirements of Good Clinical Practice (ICH E2(R6) GCP) and the Declaration of Helsinki of the World Health Organization. All patients provided informed voluntary consent prior to any

procedures. The mean age was 48 years (range 29-77 years). In these patients, despite a thorough and complete preoperative examination, it was impossible to clearly and convincingly differentiate CP from the changes that caused us to suspect the presence of malignant degeneration of the pancreas, because the clinical symptoms and diagnostic picture in these diseases are similar. We proposed and implemented a new method of intraoperative multiple biopsy in patients with neglected and complicated CP, for which a certificate of copyright registration was obtained «Intraoperative multiple biopsy technique of the pancreas» №114856 from 19.09.2022 (fig. 1).

The main feature of the invention is multiple point express biopsies of the target tissue, using a punch-pen biopsy method, which ensures the achievement of the set goal.

What is new in the proposed solution of the problem is the way of performing the express biopsy method, the amount of material being diagnosed, and, accordingly, a more reliable diagnostic result.

Research results and their discussion.

During surgery, the surgeon performs a biopsy in the most convenient place for the operator and the safest place for the patient to prevent the development of typical complications (intraoperative bleeding, acute postoperative pancreatitis, pancreatic fistula). In this regard, from a diagnostic point of view, the reliability of this biopsy and its result is often questionable and false negative. That is why the possibility of performing a draining operation and forming an anastomosis on already malignant degenerated tissue is not excluded. After retrospectively analysing the results, we improved this method, and the uniqueness and novelty were confirmed by obtaining a copyright registration certificate. In case of complicated CP, during surgery, a biopsy is performed using a punch pen along the entire length of the main pancreatic duct along its upper and lower edges, dissection in a checkerboard pattern along the entire length of the gland. Thus, during the study, a safe and complete collection of material occurs (fig. 2).

The method is carried out as follows: an upper median laparotomy is performed with revision of the abdominal organs. The gastocolic ligament is opened, the pancreas is found using standard topographic and anatomical landmarks, and the projection of the duct of Wirsung is palpated in the presence of ductal hypertension. A puncture is made in its anterior part to obtain pancreatic juice as a guide and to safely open the duct. We dissect the duct with a scalpel to 6-8 cm, and perform punch biopsies in the direction of the head and tail of the pancreas, along the upper and lower edges of the duct. The obtained material is immediately sent for histopathological examination. If bleeding occurs, it can be stopped using an electrocautery or precision suturing. After a biopsy, if pancreas cancer is ruled out, the opening in the duct is used to perform a draining operation on the pancreas.

Using the above method, 55 intraoperative punch biopsies were performed related to pancreatic tissue pathology. The material obtained was sufficient for research (fig. 3).

Among 34 (61.8%) operated patients who underwent the entire range of examinations and studies we

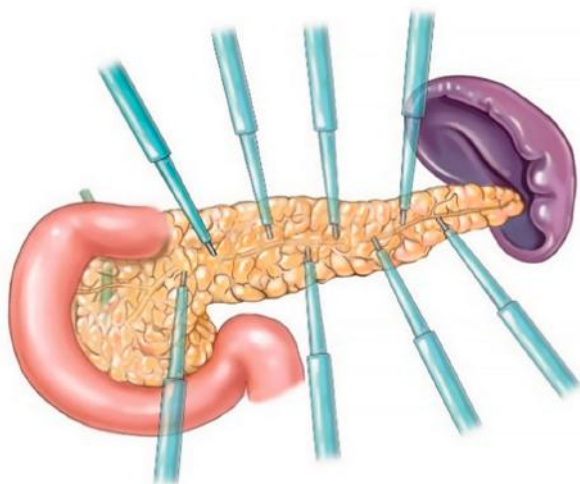


Figure 1 – Schematic representation of intraoperative multiple punch biopsy of the pancreas proposed and implemented by us.

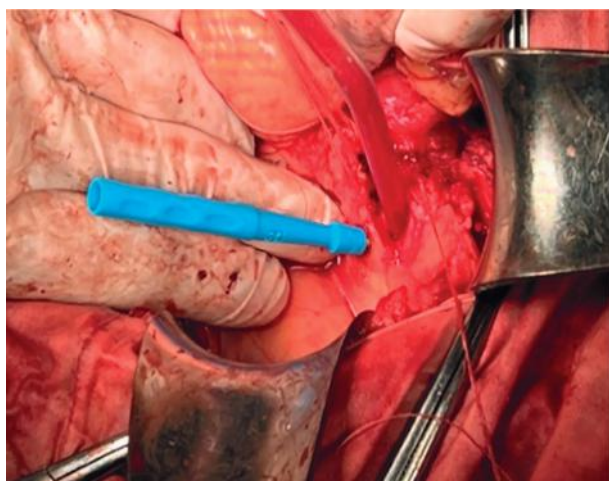


Figure 2 – Intraoperative punch biopsy of altered pancreatic tissue.

introduced, who were also diagnosed with diabetes mellitus with changes in MMP and peptide pool, results correlated with the data obtained in retrospectively studied patients. In 23 (67.6%) patients, intraoperatively after performing multiple punch biopsy, changes in the pancreas were detected which are commonly seen in malignant tissue. Intraoperatively, after punch biopsy, acinar metaplasia was detected in 6 (26.1%) patients, tissue changes characteristic of PanIN2-PanIN3 or high-grade PanIN according to the 2014 Baltimore consensus were detected in 8 (34.7%) patients, and the presence of PCA localized in its head was confirmed intraoperatively in 9 (39.2%) patients. Changes in the plasma protein profile, which we determined at the preoperative stage [15, 16], as well as characteristic changes in the pancreatic tissue, provided the basis for performing extended resection interventions, which should be performed in patients with malignant pancreatic pathology. Therefore, 13 (56.5%) Whipple operations and 10 (43.5%) extensive left-sided distal pancreatic resections with splenectomy and lymphadenectomy were performed.

The method is simple and accessible, and the results obtained were the reason for changing the surgical correction of complicated CP in the direction of increasing the resection volume, which ensured and guaranteed a more radical and high-quality treatment with improved quality of life in the immediate and distant postoperative period (**fig. 4**).

Today, thin-slice cytology is used to improve intraoperative diagnosis of PaC. Its value in intraoperative fine-needle aspiration biopsy of pancreatic cancer is a proven fact [17, 18]. However, using this method, it is possible to obtain a histological conclusion from one area of the pancreas, which does not ensure the reliability of the purity of the resection edges and exclude malignancy of fibrously altered tissue. The advantages of our proposed intraoperative multiple express biopsy are the absence of blind damage to normal tissue, as well as the collection of material from a large area of tissue. This provides convincing information, which is the main task of biopsy and allows for the most effective method of surgical correction.

Conclusions.

1. The proposed method of intraoperative multiple express biopsy helped to diagnose malignant pancreatic pathology in certain complex patients who were previously diagnosed with CP with ductal hypertension and pronounced fibrous changes, who were accordingly prepared only for draining surgery.

2. The larger volume and area of the studied tissue obtained through multiple biopsy provided greater information content, which is the main task of express diagnostics, allowing, depending on the result, to apply the most effective and appropriate method of surgical correction.

Prospects for further research.

The introduction of this technique allows, depending on the result, to apply the most effective and appropriate method of surgical correction. That is, correct

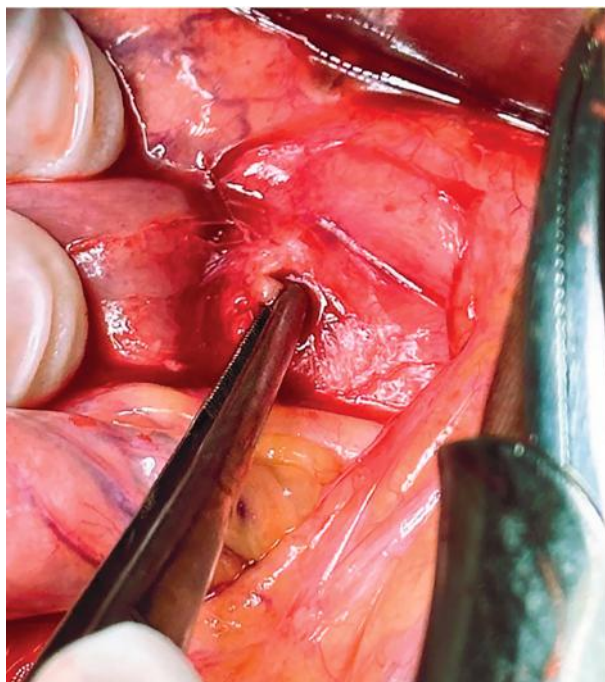


Figure 3 – Excision of the biopsy column from the surgical field with subsequent rapid diagnostics.

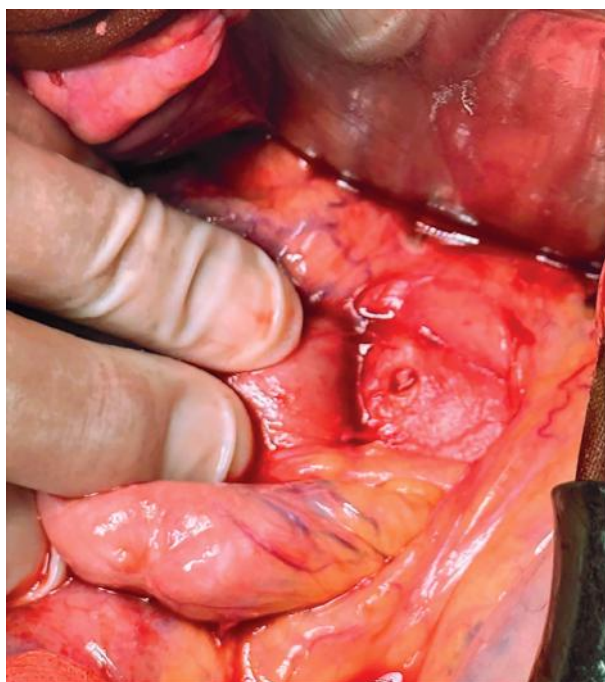


Figure 4 – The area after excision of the affected area of the pancreas that remains safe for the patient and the surgeon.

and early diagnosis of PaC and initial pancreas malignancy at the initial preclinical stage is possible. Accordingly, the use of radical surgery will improve patients' quality of life and, in some cases, significantly extend the duration of postoperative life.

СПОСІБ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ МНОЖИННОЇ БІОПСІЇ ТКАНИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ, ЯК ЕФЕКТИВНІШИЙ МЕТОД ДІАГНОСТИКИ

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

ssukhodolia@gmail.com

Наше дослідження демонструє, що успіх та перевага раннього виявлення захворювання раку підшлункової залози (РПЗ) забезпечує кращий ефект від лікування, покращення якості життя та позитивні віддалені результати після оперативного втручання. Метою скринінгової програми для протокової аденокарциноми ПЗ є виявлення і лікування T1N0M0 або дисплазії високого ступеня (панкреатичної інтраепітеліальної неоплазії (PanIN), муцинозної кістозної неоплазії (MCN), внутрішньопротокової папілярної муцинозної неоплазії (IPMN), як попередників розвитку РПЗ. Також відомо, що диференціація між РПЗ та хронічним панкреатитом (ХП) утруднена та не достовірна при проведенні КТ, МРТ і МРХПГ. Нажаль, поки що не існує рекомендованої комбінації біомаркерів, затвердженої для діагностики та прогнозу розвитку РПЗ. Загальновідомо, що рецидивуючий гострий панкреатит (ГП) призводить до ХП, який є добре відомим фактором ризику розвитку РПЗ. За останнє десятиліття численні дослідження оцінювали ГП як фактор ризику розвитку РПЗ. Саме тому ми розробили та впровадили методику інтраопераційної множинної біопсії у пацієнтів із занедбаним та ускладненим ХП на який було отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір «Методика інтраопераційної множинної біопсії підшлункової залози» №114856 від 19.09.2022 р. Протягом 2016-2023 рр., до дослідження було включено 55 пацієнтів прооперованих нами із ускладненим ХП, у яких ми застосували дану методику. Метод є простим та доступним, а отримані результати, були причиною зміни хірургічної корекції ускладненого ХП у напрямку збільшення резекційного об'єму, що забезпечувало та гарантувало отримання більш радикального та якісного лікування із покращенням якості життя у найближчому та віддаленому післяопераційному періоді.

Ключові слова: підшлункова залоза, хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, множинна біопсія.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Наведені дані є фрагментом НДР «Діагностика та хірургічне лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту, з високим ризиком розвитку раку підшлункової залози. Розробка і вдосконалення новітніх технологій в хірургічному лікуванні та профілактиці післяопераційних ускладнень у хворих з захворюваннями органів черевної та грудної порожнини» (номер державної реєстрації 0113U007692).

Вступ.

На сьогоднішній день найактуальнішим та необхідним питанням є рання, доклінічна діагностика пухлини підшлункової залози (ПЗ) та периампулярної зони з максимально точним визначенням та верифікацією поширеності процесу для визначення резектабельності та, відповідно, забезпечення подальшої радикальності лікування. Про це наголошується в цілому ряді сучасних наукових публікацій [1, 2].

Успіх та перевага раннього виявлення захворювання раку підшлункової залози (РПЗ) є кращий ефект від лікування, покращення якості життя та позитивні віддалені результати після оперативного втручання. Метою скринінгової програми [3-5] для протокової аденокарциноми ПЗ є виявлення і лікування T1N0M0 або дисплазії високого ступеня (панкреатичної інтраепітеліальної неоплазії (PanIN), муцинозної кістозної неоплазії (MCN), внутрішньопротокової папілярної муцинозної неоплазії (IPMN), як попередників розвитку РПЗ.

Крім того, диференціація між РПЗ та хронічним панкреатитом (ХП) також утруднена та не достовірна при проведенні КТ, МРТ і МРХПГ. Нажаль, поки що не існує рекомендованої комбінації біомаркерів, затвердженої для діагностики та прогнозу розвитку РПЗ

[6, 7]. Загальновідомо, що рецидивуючий гострий панкреатит (ГП) призводить до ХП, який є добре відомим фактором ризику розвитку РПЗ. За останнє десятиліття численні дослідження оцінювали ГП як фактор ризику розвитку РПЗ [8].

Гістопатологічними особливостями ХП є ацинарна атрофія, фіброз, жирова трансформація, хронічне запалення та розвиток аномальних проток. Окрім загальноприйнятих клінічних симптомів, таких як біль, екзокринна недостатність та ЦД, ХП може загрожувати підвищеним ризиком розвитку РПЗ [9, 10]. Протокова аденокарцинома є найбільш частим неопластичним ураженням ПЗ [11]. Численними експериментальними дослідженнями виявлено взаємозв'язок між формуванням протокового метастатичного епітелію та змінами в ацинарних клітинах ПЗ, тим самим підтверджено взаємозв'язок між ХП та РПЗ [12].

Ідея ацинарно-клітинного походження РПЗ сформувалась ще у ранні 90-ті [13]. Взаємозв'язок між ХП та раком ПЗ став об'єктом численних досліджень, більшість з яких довели їх значну спорідненість [14]. Однак, деталі цього взаємозв'язку, патогенез, фактори ризику та можливості диференціації, залишаються не до кінця вивченими. Саме тому, досить часто, виконуються оперативні втручання не у повному об'ємі, що передусє подальшому прогресуванню хвороби.

Мета дослідження.

Ретельна та прецизійна інтраопераційна діагностика зміненої тканини ПЗ за умови занедбаного та ускладненого ХП.

Об'єкт і методи дослідження.

Протягом 2016-2023 рр. нами було обстежено 55 пацієнтів, які були прооперовані з приводу ускладненого ХП. Під час проведення даного досліджен-

ня було дотримано вимог Good Clinical Practice (ICH E2(R6) GCP) та Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної організації. До початку будь-яких процедур усі пацієнти надали інформовану добровільну згоду на участь. Середній вік складав 48 років (29-77 років). У даних пацієнтів, незважаючи на глибоке та повноцінне передопераційне обстеження, чітко та переконливо віддиференціювати ХП від змін, котрі викликали у нас підозру наявного злоякісного переродження ПЗ було неможливим, тому що клінічні симптоми та діагностична картина у цих захворюваннях – спільні. Ми запропонували та впровадили нову методику інтраопераційної множинної біопсії у пацієнтів із занедбаним та ускладненим ХП, на який було отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір «Методика інтраопераційної множинної біопсії підшлункової залози» №114856 від 19.09.2022 р. (рис. 1).

Головною ознакою винаходу є множинні точкові експрес-біопсії тканини-мішені, способом біопсії панч-ручкою, що і забезпечує досягнення поставленої мети.

Новим у заявленому вирішенні проблеми є спосіб виконання експрес-біопсії, кількість матеріалу, що діагностується та, відповідно, більш достовірний результат діагностики.

Результати дослідження та їх обговорення.

Під час оперативного втручання, хірург виконує біопсію у найбільш зручному місці для оператора та найбільш безпечному місці для пацієнта для запобігання розвитку типових ускладнень (інтраопераційна кровотеча, гострий післяопераційний панкреатит, нориця ПЗ). У зв'язку з цим, з точки зору діагностики – достовірність цієї біопсії та її результат часто є сумнівною та хибнонегативною. Саме тому, не виключена можливість виконання дренуючої операції та формування анастомозу на вже злоякісно переродженій тканині. Ретроспективно проаналізувавши результати, ми вдосконалили даний метод, а унікальність та новизну підтверджено отриманням свідоцтва про реєстрацію авторського права. За умови ускладненого ХП під час оперативного втручання біопсію виконують за допомогою панч-ручки на усьому протязі головної панкреатичної протоки по верхньому та нижньому її краях розсічення у шахматному порядку по усій протяжності залози. Таким чином, під час дослідження відбувається безпечний та повноцінний забір матеріалу (рис. 2).

Спосіб здійснюють наступним чином: проводять верхньосерединну лапаротомію з ревізією органів черевної порожнини. Розкривають шлунково-ободову зв'язку, за стандартними топографо-анатомічними орієнтирами знаходять ПЗ та пальпаторно, за наявності протокової гіпертензії, проекцію вірсунгової протоки. В її передній частині роблять пункцію, з метою отримання соку ПЗ, як орієнтиру та безпечного розкриття протоки. Скальпелем розсікаємо протоку до 6-8 см, та виконуємо панч-біопсії у напрямку голівки та хвоста ПЗ, по верхньому та нижньому краю протоки. Отриманий матеріал одразу відправляється на патогістологічне дослідження. При появі кровотечі, можлива зупинка його за допомогою електрокоагулятора або прецизійного ушивання. Після проведення біопсії, при спростуванні РПЗ, отвір у протоці

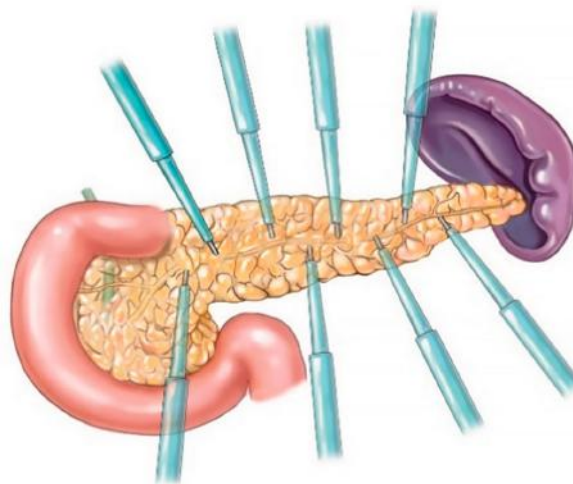


Рисунок 1 – Запропоноване та впроваджене нами схематичне зображення інтраопераційної множинної панч-біопсії підшлункової залози.

використовують для проведення дренуючої операції на ПЗ.

За вище вказаним способом, проведено 55 інтраопераційних панч-біопсій, пов'язаних із патологією тканини ПЗ. Отриманий матеріал був достатнім для дослідження (рис. 3).

Серед 34 (61,8%) прооперованих пацієнтів котрим виконувався весь впроваджений нами спектр додаткових обстежень та досліджень, а також був діагностований цукровий діабет зі змінами ММР та пептидного пулу, який корелював із отриманими даними у ретроспективно вивчених пацієнтів у 23 (67,6%), інтраопераційно після виконання множинної панч-біопсії, було отримано зміни у тканині ПЗ, що притаманно малігнізованій тканині. Інтраопераційно після проведення панч-біопсії у 6 (26,1%) встановлена ацинарна метаплазія, у 8 (34,7%) зміни у тканині, котрі характерні для PanIN2-PanIN3 або PanIN високого ступеню згідно Балтиморського консенсусу від 2014, у 9 (39,2%) інтраопераційно підтвердили наявність РПЗ з локалізацією в її головці. Зміни у білковому профілі плазми, яку ми визначали на доопераційному етапі [15, 16], а також характерні зміни у тканині ПЗ дали підставу для виконання розширених резекційних втручань, що потрібно виконувати пацієнтам при злоякісній патології ПЗ. Тому було виконано 13

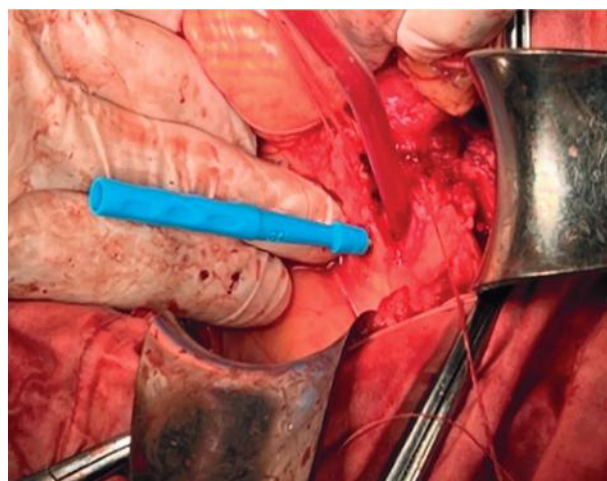


Рисунок 2 – Інтраопераційна панч-біопсія зміненої тканини ПЗ.

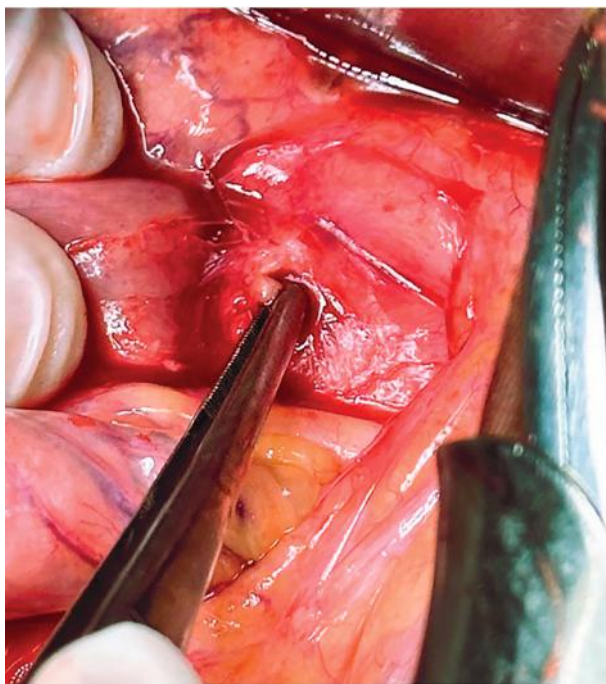


Рисунок 3 – Екцизія біопсійного стовпчика із операційного поля із подальшою експрес діагностикою.

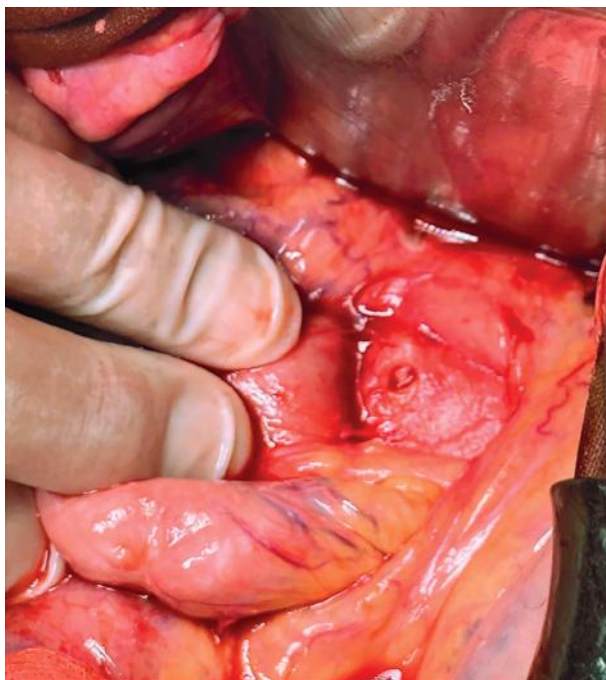


Рисунок 4 – Місце після екцизії ураженої ділянки ПЗ, що залишається безпечним для пацієнта та хірурга.

(56,5%) операцій Whipple та 10 (43,5%) обширних лі вобічних дистальних резекцій ПЗ із спленектомією та лімфодисекцією.

Метод є простим та доступним, а отримані результати, були причиною зміни хірургічної корекції ускладненого ХП у напрямку збільшення резекційного об'єму, що забезпечувало та гарантувало отримання більш радикального та якісного лікування із покращенням якості життя у найближчому та віддаленому післяопераційному періоді (рис. 4).

На сьогоднішній день для покращення інтраопераційної діагностики РПЗ застосовують тонкошарову цитологію. Її значення в інтраопераційній тонкошаровій аспіраційній біопсії раку підшлункової залози є доведеним фактом [17, 18]. Проте за допомогою цього способу можна отримати гістологічний висновок, як правило, з однієї ділянки ПЗ, що не дає змоги забезпечити достовірності чистоти країв резекції та виключити малігнізацію фіброзно зміненої тканини. Перевагами запропонованої нами інтраопераційної множинної експрес-біопсії є відсутність сліпого пошкодження нормальної тканини, а також взяття матеріалу з великої площі тканини. Це забезпечує переконливу інформативність, що і є основним завданням біопсії та дозволяє застосувати найбільш ефективний спосіб хірургічної корекції.

Висновки.

1. Запропонована методика інтраопераційної множинної експрес-біопсії допомогла діагностувати злоякісну патологію ПЗ у певних складних пацієнтів, яким попередньо встановлювався діагноз – ХП із протоковою гіпертензією та вираженими фіброзними змінами, що відповідно готувалися лише до дренуючого оперативного втручання.

2. Більший об'єм та площі досліджуваної тканини, отриманої шляхом множинної біопсії, забезпечував більшу інформативність, що і є основним завданням експрес-діагностики, дозволяє в залежності від результату, застосувати найбільш ефективний та доцільний спосіб хірургічної корекції.

Перспективи подальших досліджень.

Впровадження даної методики дозволяє в залежності від результату, застосувати найбільш ефективний та доцільний спосіб хірургічної корекції. Тобто можливе вірне та раннє, на початковій доклінічній стадії, діагностування РПЗ та початкової малігнізації ПЗ. Відповідно застосування радикального оперативного втручання дозволить покращити якість життя пацієнтів, а у деяких значно подовжити тривалість післяопераційного життя.

References / Література

1. Zhao Q, Xie H, Wang X, Xie J, Liu J, Bai Y, et al. Comprehensive bioinformatics analysis of the prognostic value and immune infiltration of CAPN2 in pancreatic adenocarcinoma. *Gene*. 2024;934:149035. DOI: [10.1016/j.gene.2024.149035](https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.149035).
2. Dai Y, Guan X, Guo F, Kong X, Ji S, Shang D, et al. Botanical drugs and their natural compounds: a neglected treasury for inhibiting the carcinogenesis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pharmaceutical Biology*. 2024;62(1):853-73. DOI: <https://doi.org/10.1080/13880209.2024.2421759>.
3. Waleleng BJ, Adiwinata R, Wenas NT, Haroen H, Rotty L, Gosai F, et al. Screening of pancreatic cancer: Target population, optimal timing and how? *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;84:104814. DOI: [10.1016/j.amsu.2022.104814](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104814).
4. Koopmann BDM, Omidvari AH, Lansdorp-Vogelaar I, Cahen DL, Bruno MJ, de Kok IMCM. The impact of pancreatic cancer screening on life expectancy: A systematic review of modeling studies. *Int J Cancer*. 2023;152(8):1570-1580. DOI: [10.1002/ijc.34379](https://doi.org/10.1002/ijc.34379).
5. Draus T, Ansari D, Andersson R. Model-based screening for pancreatic cancer in Sweden. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2022;58(5):534-541. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2142481>.
6. Hasan S, Jacob R, Manne U, Paluri R. Advances in pancreatic cancer biomarkers. *Oncol. Rev*. 2019;13:69-76.
7. Kapszewicz M, Malecka-Wojcieszko E. Simple serum pancreatic ductal adenocarcinoma (Pdac) protein biomarkers – Is there anything in sight? *J. Clin. Med*. 2021;10:5463.

8. Munigala S, Almaskeen S, Subramaniam DS, Bandi S, Bowe B, Xian H, et al. Acute Pancreatitis Recurrences Augment Long-Term Pancreatic Cancer Risk. *Am. J. Gastroenterol.* 2023;118:727-737.
9. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol.* 2015;44(1):186-98. DOI: [10.1093/ije/dyu240](https://doi.org/10.1093/ije/dyu240).
10. Hao L, Zeng XP, Xin L, Wang D, Pan J, Bi YW, et al. Incidence of and risk factors for pancreatic cancer in chronic pancreatitis: A cohort of 1656 patients. *Dig Liver Dis.* 2017;49(11):1249-56. DOI: [10.1016/j.dld.2017.07.001](https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.07.001).
11. Hezel AF, Kimmelman AC, Stanger BZ, Bardeesy N, Depinho RA. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes and Development.* 2006;20(10):1218-49. DOI: [10.1101/gad.1415606](https://doi.org/10.1101/gad.1415606).
12. Rooman I, Real FX. Pancreatic ductal adenocarcinoma and acinar cells: a matter of differentiation and development? *Gut.* 2012;61(3):449-58. DOI: [10.1136/gut.2010.235804](https://doi.org/10.1136/gut.2010.235804).
13. Sandgren EP, Quaife CJ, Paulovich AG, Palmiter RD, Brinster RL. Pancreatic tumor pathogenesis reflects the causative genetic lesion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(1):93-97.
14. Kirkegaard J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(9):1366-72. DOI: [10.1038/ajg.2017.218](https://doi.org/10.1038/ajg.2017.218).
15. Raksha NG, Halenova TI, Vovk TB, Sukhodolia SA, Beregova TV, Ostapchenko LI. Proteolytic imbalance as a key factor of the development of chronic pancreatitis with and without type 1 diabetes mellitus. *Visnik problem biologii i medicine.* 2019;3(152):186-191.
16. Synel'nyk TB, Kravchenko OO, Kostyuk OS, Savchuk OM, Sukhodolia SA, Ostapchenko LI. Rozpodil serynovykh proteaz u plazmi krovi ta pidshlunkoviy zalozy za khronichnoho pankreatytu ta onkopatolohiyi Fiziologichnyi Zhurnal. 2022;68(6):31-43. [in Ukrainian].
17. Zhang ZH, Zhao DB, Zhao LI, Pan QJ, Shan Y, Wang CF, et al. The value of thin-layer cytology in intraoperative fine-needle aspiration biopsy of pancreatic cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2008;30(6):476-9.
18. Zhao DB, Wang Y, Shan Y, Wang CF, Shao YF, Zhao P. Value of intraoperative fine-needle aspiration cytology and histopathologic biopsy in the diagnosis of pancreatic cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2008;30(3):231-3.

СПОСІБ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ МНОЖИННОЇ БІОПСІЇ ТКАНИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ, ЯК ЕФЕКТИВНІШИЙ МЕТОД ДІАГНОСТИКИ

Суходоля С. А., Мороз В. А.

Резюме. На сьогоднішній день найактуальнішим та необхідним питанням є рання, доклінічна діагностика пухлини підшлункової залози (ПЗ) та периампулярної зони з максимально точним визначенням та верифікацією поширеності процесу для визначення резектабельності та, відповідно, забезпечення подальшої радикальності лікування. Наше дослідження демонструє, що успіх та перевага раннього виявлення захворювання раку підшлункової залози (РПЗ) забезпечує кращий ефект від лікування, покращення якості життя та позитивні віддалені результати після оперативного втручання. Метою скринінгової програми для протокової аденокарциноми ПЗ є виявлення і лікування T1N0M0 або дисплазії високого ступеня (панкреатичної інтраепітеліальної неоплазії (PanIN), муцинозної кістозної неоплазії (MCN), внутрішньопротокової папілярної муцинозної неоплазії (IPMN), як попередників розвитку РПЗ. Також відомо, що диференціація між РПЗ та хронічним панкреатитом (ХП) утруднена та не достовірна при проведенні КТ, МРТ і МРХПГ. Нажаль, поки що не існує рекомендованої комбінації біомаркерів, затвердженої для діагностики та прогнозу розвитку РПЗ. Загальновідомо, що рецидивуючий гострий панкреатит (ГП) призводить до ХП, який є добре відомим фактором ризику розвитку РПЗ. За останнє десятиліття численні дослідження оцінювали ГП як фактор ризику розвитку РПЗ. Саме тому ми розробили та впровадили методику інтраопераційної множинної біопсії у пацієнтів із занедбаним та ускладненим ХП на який було отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір «Методика інтраопераційної множинної біопсії підшлункової залози» №114856 від 19.09.2022р. Протягом 2016-2023рр., до дослідження було включено 55 пацієнтів прооперованих нами із ускладненим ХП, у яких ми застосували дану методику. Метод є простим та доступним, а отримані результати, були причиною зміни хірургічної корекції ускладненого ХП у напрямку збільшення резекційного об'єму, що забезпечувало та гарантувало отримання більш радикального та якісного лікування із покращенням якості життя у найближчому та віддаленому післяопераційному періоді. Запропонована методика інтраопераційної множинної експрес-біопсії допомогла діагностувати злякисну патологію ПЗ у певних складних пацієнтів, яким попередньо встановлювався діагноз – ХП із протоковою гіпертензією та вираженими фіброзними змінами, що відповідно готувалися лише до дренуючого оперативного втручання.

Ключові слова: підшлункова залоза, хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, множинна біопсія.

INTRAOPERATIVE MULTIPLE BIOPSY OF PANCREATIC TISSUE AS A MORE EFFECTIVE METHOD OF DIAGNOSIS

Sukhodolia S. A., Moroz V. A.

Abstract. Today, the most urgent and necessary issue is early, preclinical diagnosis of pancreatic (P) and periampullary tumours with the most accurate determination and verification of the extent of the process to determine resectability and, accordingly, ensure further radicality of treatment. Our study demonstrates that the success and advantage of early detection of pancreatic cancer (PaC) provides better treatment effects, improved quality of life, and positive long-term outcomes after surgery. The goal of the pancreatic ductal adenocarcinoma screening program is to detect and treat T1N0M0 or high-grade dysplasia (pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN), mucinous cystic neoplasia (MCN), intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN), as precursors to the pancreatic cancer (PaC). It is also known that differentiation between PaC and chronic pancreatitis (CP) is difficult and unreliable when performing CT, MRI, and MRCP. Unfortunately, there is currently no recommended combination of biomarkers approved for the diagnosis and prognosis of PaC. It is well known that recurrent acute pancreatitis (AP) leads to CP, which is a well-known risk factor for the development of PaC. Over the past decade, numerous studies have evaluated AP as a risk factor for the development of PaC. That is why we developed and implemented the technique of intraoperative multiple biopsy in patients with neglected and complicated CP, for which a certificate of copyright registration was obtained «Intraoperative multiple biopsy technique of the pancreas» №114856 from 19.09.2022y. During 2016-2023, the study included 55 patients which we operated on, with complicated CP, where this technique was used. The method is simple and accessible, and the results obtained were the reason for changing

the surgical correction of complicated CP in the direction of increasing the resection volume, which ensured and guaranteed more radical and high-quality treatment with improved quality of life in the immediate and long-term postoperative period. The proposed method of intraoperative multiple express biopsy helped to diagnose malignant pancreatic pathology in certain complex patients who were previously diagnosed with CP with ductal hypertension and pronounced fibrous changes, who were accordingly prepared only for draining surgery.

Key words: pancreas, chronic pancreatitis, pancreatic cancer, polybiops.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Sukhodolia S. A.: <https://orcid.org/0000-0002-5784-703X>^{ACDEF}

Moroz V. A.: <https://orcid.org/0009-0004-1732-2181>^{AB}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors of the article confirm that they have no conflict of interest. / Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Sukhodolia Sergii Anatoliyovich / Суходоля Сергій Анатолійович

Pirogov National Medical University, Vinnytsia / Вінницький національний медичний університет імені М. І.

Пирогова

Ukraine, 20018, Vinnytsia, 56 Pyrogorova str. / Адреса: Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56

Tel.: 0979398537 / Тел.: 0979398537

E-mail: ssukhodolia@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 14.07.2024 / Стаття надійшла 14.07.2024 року
Accepted 19.11.2024 / Стаття прийнята до друку 19.11.2024 року