

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2025.285-296>
УДК: 616.36-006.6-07:616.37-002



Визначення диференційно-діагностичних критеріїв протокової аденокарциноми підшлункової залози та хронічного панкреатиту на основі морфологічних змін

Криворучко І.А., <https://orcid.org/0000-0002-5525-701X>, e-mail: ikryvoruchko60@gmail.com
Гончаров А.С., <https://orcid.org/0000-0001-5937-8890>, e-mail: ashoncharov.po@knmu.edu.ua
Івахно І.В., <https://orcid.org/0000-0002-5229-0068>, e-mail: igorv.ivakhno@gmail.com
Гончарова Н.М., <https://orcid.org/0000-0001-5031-7311>, e-mail: drhoncharova@gmail.com
Антонов А.Г., <https://orcid.org/0000-0001-7782-978X>, e-mail: ah.antonov@knmu.edu.ua

Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Determination of differential diagnostic criteria for pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis based on morphological changes

Kryvoruchko I.A., <https://orcid.org/0000-0002-5525-701X>, e-mail: ikryvoruchko60@gmail.com
Honcharov A.S., <https://orcid.org/0000-0001-5937-8890>, e-mail: ashoncharov.po@knmu.edu.ua
Ivakhno I.V., <https://orcid.org/0000-0002-5229-0068>, e-mail: igorv.ivakhno@gmail.com
Honcharova N.M., <https://orcid.org/0000-0001-5031-7311>, e-mail: drhoncharova@gmail.com
Antonov A.H., <https://orcid.org/0000-0001-7782-978X>, e-mail: ah.antonov@knmu.edu.ua

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

Ключові слова:

диференційно-діагностичні критерії, протокова аденокарцинома підшлункової залози, хронічний панкреатит, строма, морфологічне дослідження.

Для кореспонденції:

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

© Криворучко І.А., Гончаров А.С., Івахно І.В., Гончарова Н.М., Антонов А.Г., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Хронічний панкреатит із фіброзом має схожі з раком підшлункової залози діагностичні ознаки, що спричиняє труднощі диференційної діагностики не лише при неінвазивній візуалізації, а й при морфологічному дослідженні.

Мета роботи – визначити диференційно-діагностичні критерії протокової аденокарциноми підшлункової залози та хронічного панкреатиту на основі морфологічних змін з метою вдосконалення передопераційної та інтраопераційної діагностики злоякісних та доброякісних трансформацій підшлункової залози.

Матеріали та методи. Нами проведено морфологічне дослідження інтраопераційно резекційованих ділянок хворих із хронічним панкреатитом та протоковою аденокарциномою підшлункової залози з оцінкою характеристик паренхіматозного та стромального компонентів, показників вирівняності колагенових волокон і щільності строми. Проведено імуногістохімічне дослідження з використанням маркерів Ki-67, гладком'язового актину альфа та віментину.

Результати. Виявлено морфологічні особливості протокових структур, фіброзу та запалення при протоковій аденокарциномі підшлункової залози і хронічному панкреатиті. Було встановлено, що з наростанням фіброзу в обох групах підвищувався рівень експресії гладком'язового актину альфа ($p < 0,005$ для протокової аденокарциноми; $p < 0,05$ для хронічного панкреатиту) за рахунок активованих міофібробластів. При протоковій аденокарциномі підшлункової залози, порівняно з хронічним панкреатитом, рівень експресії Ki-67 у клітинах протоків був вищим ($p < 0,001$); строма мала більш виражену експресію гладком'язового актину альфа ($p < 0,001$), вищий показник вирівняності колагенових волокон ($p < 0,001$) і нижчий рівень імуноклітинної інфільтрації ($p < 0,001$).

Висновки. Фіброзування при протоковій аденокарциномі підшлункової залози і хронічному панкреатиті відбувається за участі міофібробластів, що експресують гладком'язовий актин альфа, та супроводжується підвищенням вирівняності колагенових волокон при протоковій аденокарциномі підшлункової залози ($p < 0,01$). До диференційно-діагностичних морфологічних критеріїв слід віднести експресію Ki-67, гладком'язового актину альфа, дилатацію протоків, показник вирівняності колагенових волокон та імунну інфільтрацію.

Для цитування:

Криворучко І.А., Гончаров А.С., Івахно І.В., Гончарова Н.М., Антонов А.Г. Визначення диференційно-діагностичних критеріїв протокової аденокарциноми підшлункової залози та хронічного панкреатиту на основі морфологічних змін. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2025. Т. 33. № 3. С.285–296. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2025.285-296>

Key words:

differential diagnostic criteria, pancreatic ductal adenocarcinoma, chronic pancreatitis, stroma, morphological study.

For correspondence:

Honcharova Natalia Mykolaivna
Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Surgery No. 2;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: drhoncharova@gmail.com

© Kryvoruchko I.A., Honcharov A.S., Ivakhno I.V., Honcharova N.M., Antonov A.H., 2025

ABSTRACT

Background. Chronic pancreatitis with fibrosis has diagnostic features similar to pancreatic cancer, which causes difficulties in differential diagnosis not only with non-invasive imaging, but also with morphological examination.

Purpose – is to determine the differential diagnostic criteria for pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis based on morphological changes in order to improve preoperative and intraoperative diagnosis of malignant and benign transformations of the pancreas.

Materials and methods. We conducted a morphological study of intraoperatively resected areas of patients with chronic pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma with an assessment of the characteristics of the parenchymal and stromal components, indicators of collagen fiber alignment and stromal density. An immunohistochemically study was performed using markers Ki-67, smooth muscle actin alpha and vimentin.

Results. Morphological features of ductal structures, fibrosis and inflammation in pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis were revealed. It was found that with the increase in fibrosis in both groups, the level of expression of smooth muscle actin alpha increased ($p < 0.005$ for ductal adenocarcinoma; $p < 0.05$ for chronic pancreatitis) due to activated myofibroblasts. In pancreatic ductal adenocarcinoma, compared with chronic pancreatitis, the level of Ki-67 expression in ductal cells was higher ($p < 0.001$); the stroma had a more pronounced expression of smooth muscle actin alpha ($p < 0.001$), a higher index of collagen fiber alignment ($p < 0.001$) and a lower level of immune cell infiltration ($p < 0.001$).

Conclusions. Fibrosis in pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis occurs with the participation of myofibroblasts expressing alpha smooth muscle actin and is accompanied by increased alignment of collagen fibers in pancreatic ductal adenocarcinoma ($p < 0.01$). Differential diagnostic morphological criteria include expression of Ki-67, alpha smooth muscle actin, ductal dilation, collagen fiber alignment index, and immune infiltration.

For citation:

Kryvoruchko IA, Honcharov AS, Ivakhno IV, Honcharova NM, Antonov AH. Determination of differential diagnostic criteria for pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis based on morphological changes. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2025;33(3):285–296. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2025.285-296>

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 діагностичних методів й відкритих та мініінвазивних технологій лікування захворювань та травм органів грудної та черевної порожнини, судин кінцівок у хворих у військовий час», номер державної реєстрації №0124U002908, шифр теми: НТІ: 76.29.39, прикладна, термін виконання: 2024–2028 рр., керівник – доктор медичних наук, професор В.В. Бойко.

Relationship with academic programs, plans and themes

Research work of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Development of diagnostic methods and open and minimally invasive technologies for the treatment of diseases and injuries of the thoracic and abdominal organs, limb vessels in patients during wartime», state registration number №0124U002908, topic code: scientific and technical information: 76.29.39, applied, implementation period: 2024–2028, supervisor – Doctor of Medical Sciences, Professor V.V. Boyko.

ВСТУП

Рак підшлункової залози (ПЗ) та хронічний панкреатит (ХП) мають спільні окремі морфологічні ознаки, зокрема фіброз, запальну інфільтрацію, проліферацію протоків, що ускладнює їх диференціальну діагностику. Складність встановлення діагнозу поглиблюється тим, що хронічне запалення нерідко супроводжує пухлинний процес або передуює його

INTRODUCTION

Pancreatic cancer (PC) and chronic pancreatitis (CP) share certain morphological features, including fibrosis, inflammatory infiltration, and ductal proliferation, which complicates their differential diagnosis. The difficulty of establishing the diagnosis is exacerbated by the fact that chronic inflammation often accompanies the tumor process or precedes its development. Invasive

розвитку. Інвазивне зростання раку ПЗ супроводжується запальним процесом та фіброзуванням. У свою чергу хронічне рецидивуюче запалення при ХП супроводжується патологічною відповіддю до ураження паренхіми ПЗ та незворотними змінами з фіброзуванням [1, 2]. Так, серед пацієнтів, яким проводились операції з приводу підозри на рак періампулярної локалізації, у 23% виявлявся хронічний запальний процес [3]. За даними Munigala S. та співавт., при проведенні ретроспективного аналізу результатів лікування хворих було встановлено, що близько 5% пацієнтів із протоковою аденокарциномою підшлункової залози (ПАПЗ) мали неправильний діагноз хронічного панкреатиту, тоді як хворіли на рак ПЗ [4]. З іншого боку, пік діагностики раку ПЗ у перші роки після встановлення діагнозу ХП може свідчити про те, що хворі на рак ПЗ, яким спочатку був встановлений діагноз ХП, мали рак раніше, що маскувався хронічним панкреатитом [1, 5].

Особливу увагу привертає підвищений ризик розвитку раку ПЗ у пацієнтів зі спадковими формами ХП, зумовленими мутаціями у генах PRSS1 (protease serine 1), SPINK1 (serine protease inhibitor Kazal-type 1), CFTR (cystic fibrosis chymotrypsinogen C). У таких випадках ризик аденокарциноми зростає у кілька разів і реалізується у молодому віці [3]. Ураховуючи високий ризик раку ПЗ у перші роки після діагностики ХП, слід звертати особливу увагу на можливу наявність раку ПЗ у таких пацієнтів. Згідно з міжнародними рекомендаціями слід проводити спостереження за перебігом ХП з PRSS1 мутаціями та у випадках із аутосомно-домінантними спадковими ХП без відомих генетичних мутацій починаючи з віку 40 років. У разі наявності за даними ультрасонографії пухлинноподібних змін у ПЗ з ознаками запалення, фіброзу та петрифікації, рекомендовано проводити спіральну комп'ютерну томографію (СКТ) або магнітно-резонансну томографію (МРТ), хоча точність діагностики методами неінвазивної візуалізації раку ПЗ у пацієнтів із ХП є низькою [6].

Сучасні методи неінвазивної візуалізації, включно із СКТ, МРТ та ендоультрасонографією, хоч і є стандартом при виявленні пухлин ПЗ, але демонструють обмежену діагностичну чутливість у пацієнтів із фоновим ХП через схожість структурних змін [6, 7]. У таких випадках ключову роль відіграє біопсія, проте, проліферуючі протоки при ХП можуть імітувати ракові комплекси протокової аденокарциноми ПЗ, а такий вагомий маркер раку ПЗ, як десмопластична строма, може бути представлений недостатньо [8]. При цьому критичним елементом діагностики може стати оцінка не тільки мікроскопічних характеристик епітелію і строми, але й імуногістохімічні критерії проліферації, мікрооточення та активованих міофібробластів [8–11].

Таким чином, проблема диференційної діагностики ХП та ПАПЗ залишається актуальною й потребує подальшого поглибленого вивчення морфологічних та молекулярно-біологічних ознак, що можуть мати як діагностичне, так і прогностичне значення.

Мета роботи – визначення диференційно-діагностичних критеріїв протокової аденокарциноми підшлункової залози та хронічного панкреатиту на основі морфологічних змін з метою вдосконалення передопераційної та інтраопераційної діагностики злоякісних та доброякісних трансформацій підшлункової залози.

growth of pancreatic cancer is accompanied by inflammation and fibrosis. In turn, chronic recurrent inflammation in CP is accompanied by a pathological response to pancreatic parenchymal damage and irreversible changes with fibrosis [1, 2]. Thus, among patients who underwent surgery for suspected periampullary cancer, 23% had a chronic inflammatory process [3]. According to Munigala S. et al., a retrospective analysis of the treatment outcomes of patients found that about 5% of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) were incorrectly diagnosed with chronic pancreatitis, while they had pancreatic cancer [4]. On the other hand, the peak of pancreatic cancer diagnosis in the first years after the diagnosis of CP may indicate that patients with pancreatic cancer who were initially diagnosed with CP had a previous cancer that was masked by chronic pancreatitis [1, 5].

Of particular interest is the increased risk of pancreatic cancer in patients with hereditary forms of CP caused by mutations in the PRSS1 (protease serine 1), SPINK1 (serine protease inhibitor Kazal-type 1), CFTR (cystic fibrosis chymotrypsinogen C) genes. In such cases, the risk of adenocarcinoma increases several times and is realized at a young age [3]. Given the high risk of pancreatic cancer in the first years after diagnosis of CP, special attention should be paid to the possible presence of pancreatic cancer in such patients. According to international recommendations, monitoring of the course of CP with PRSS1 mutations and in cases of autosomal dominant hereditary CP without known genetic mutations should be carried out starting from the age of 40. In the case of ultrasonographic findings of tumor-like changes in the pancreas with signs of inflammation, fibrosis and petrification, spiral computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) is recommended, although the diagnostic accuracy of non-invasive imaging methods for pancreatic cancer in patients with CP is low [6].

Modern noninvasive imaging techniques, including CT, MRI, and endoscopic ultrasonography, although standard for the detection of pancreatic tumors, have limited diagnostic sensitivity in patients with underlying CP due to the similarity of structural changes [6, 7]. In such cases, biopsy plays a key role; however, proliferating ducts in CP may mimic PDAC complexes, and a significant marker of pancreatic cancer, desmoplastic stroma, may be underrepresented [8]. In this case, the assessment of not only microscopic characteristics of the epithelium and stroma, but also immunohistochemical criteria for proliferation, microenvironment, and activated myofibroblasts may be a critical element of diagnosis [8–11].

Thus, the problem of differential diagnosis of CP and PDAC remains relevant and requires further in-depth study of morphological and molecular biological features that may have both diagnostic and prognostic significance.

Objective – to determine differential diagnostic criteria for pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis based on morphological changes in order to improve preoperative and intraoperative diagnostics of malignant and benign transformations of the pancreas.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Нами було проведено дослідження інтраопераційно резекційованих ділянок ПЗ хворих із основним діагнозом ПАПЗ – 20 випадків та ХП – 20 випадків. Досліджувався характер та ступінь фіброзу за системою Ammann's fibrosis score [12], яка враховувала окремо перилобулярний та інтралобулярний фіброз у балах від 1 до 6 з наступною сумацією балів. Слабкий рівень фіброзу оцінювався у 1–4 бали, помірний – 5–8 балів, виражений – 9–12 балів. У ділянках із ПАПЗ розраховувалось паренхіматозно-стромальне співвідношення (ПСС) з урахуванням співвідношення відсотка паренхіматозного компонента до стромального від загальної площі. Відповідно ПСС менше 1 визначалось при переважанні строми, більше 1 – паренхіми. Параметр вирівняності колагенових волокон (ВКВ) оцінювався у балах: 0–1, де 1 бал – визначав орієнтацію всіх волокон під одним кутом, розташованих між собою паралельно, 0 балів – при випадковій орієнтації волокон, що формували кути більше 45 градусів. Параметр щільності строми (ЩС) також оцінювався у балах, де 1 бал характеризувався суцільною сполучною тканиною з гіалінозом без просторів між волокнистими структурами, 0 балів – відповідно за наявності ділянок навколо протоків без колагенових волокон. Проводився підрахунок імункомпетентних клітин – бралася до уваги середня кількість мононуклеарних клітин у стромі пухлини. Було проведено урахування абсолютної кількості клітин у площі поля зору мікроскопа діаметром 0,46 мм, що дорівнювало 0,166 мм², з наступним розрахунком показника у 1 мм².

Серед імуногістохімічних маркерів досліджувалась експресія Ki-67, гладком'язового актину альфа (ГМА α), віментину. Індекс проліферації (ІП) за Ki-67 підраховувався як співвідношення імунопозитивних ядер до загальної кількості ядер пухлинних клітин без урахування інтенсивності забарвлення. Реакція ГМА α оцінювалась напівкількісним методом у залежності від інтенсивності забарвлення: 0 – відсутність реакції, 1 – при слабкій реакції, 2 – при помірній реакції, 3 – при вираженій реакції. Також брався до урахування відсоток клітин строми, що демонстрували експресію маркера: 1 – менше за 30%, 2 – 31–65%, 3 – 66–100%.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за загальноприйнятими методиками з використанням пакета «MedCalc» (Version 20.009, trial). Достовірними вважали результати при $p < 0,05$.

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. Пацієнти дали свою інформовану згоду на участь у дослідженні, яке схвалене Комісією з біоетики Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

We conducted a study of intraoperatively resected areas of the pancreas of patients with the main diagnosis of PDAC – 20 cases and CP – 20 cases. The nature and degree of fibrosis were studied according to the Ammann's fibrosis score system [12], which took into account separately perilobular and intralobular fibrosis in scores from 1 to 6 with the subsequent summation of the scores. A weak level of fibrosis was assessed by 1–4 points, moderate – 5–8 points, pronounced – 9–12 points. In areas with PDAC, the parenchymal-stromal ratio (PSR) was calculated taking into account the ratio of the percentage of the parenchymal component to the stromal component of the total area. Accordingly, a PSR of less than 1 was determined by the predominance of stroma, more than 1 by parenchyma. The collagen fiber alignment parameter (CFIP) was evaluated in points: 0 – 1, where 1 point determined the orientation of all fibers at the same angle, parallel to each other, 0 points – with a random orientation of fibers that formed angles of more than 45 degrees. The stromal density parameter (SDC) was also evaluated in points, where 1 point was characterized by continuous connective tissue with hyalinosis without spaces between fibrous structures, 0 points – respectively, in the presence of areas around the ducts without collagen fibers. Immunocompetent cells were counted – the average number of mononuclear cells in the tumor stroma was taken into account. The absolute number of cells in the area of the field of view of the microscope with a diameter of 0.46 mm was taken into account, which was equal to 0.166 mm², with the subsequent calculation of the indicator in 1 mm².

Among the immunohistochemical markers, the expression of Ki-67, smooth muscle actin alpha (SMA α), and vimentin was studied. The proliferation index (PI) for Ki-67 was calculated as the ratio of immunopositive nuclei to the total number of tumor cell nuclei without taking into account the intensity of staining. The SMA α reaction was assessed by a semi quantitative method depending on the intensity of staining: 0 – no reaction, 1 – with a weak reaction, 2 – with a moderate reaction, 3 – with a pronounced reaction. The percentage of stromal cells that demonstrated marker expression was also taken into account: 1 – less than 30%, 2 – 31–65%, 3 – 66–100%.

Statistical processing of the study results was carried out according to generally accepted methods using the MedCalc package (Version 20.009, trial). Results were considered reliable at $p < 0.05$.

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on the ethical principles of conducting scientific medical research involving human participants (1964–2008), the European Society Directive 86/609 on the participation of humans in biomedical research, as well as the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009. Patients gave their informed consent to participate in the study, which was approved by the Bioethics Commission of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

РЕЗУЛЬТАТИ

RESULTS

При хронічному панкреатиті проліферативно змінені протокові структури мали змінену форму й розмір та в умовах щільного стромального оточення часто морфологічно нагадували протокові або залозисті ракові утворення. Мітотична активність епітелію протоків і рівень експресії Ki-67, як маркера проліферації, були переважно негативними. Іншим поширеним явищем при ХП була дилатація великих протоків, що виявлялася у 60% випадків (12 із 20). Ці зміни проявлялися у вигляді округлих, розширених і складчастих протоків великого діаметра та спостерігались на відстані від основної протоки.

Сполучно-тканинний компонент при ХП відзначався варіабельністю за ступенем фіброзу, розташуванням колагенових волокон, показником ВКВ та щільністю фібрил. Дезорганізація й хвиляста орієнтація колагенових волокон спостерігались переважно у ділянках запальної інфільтрації та навколо протоків. Середній показник ВКВ становив $0,29 \pm 0,02$, що свідчить про переважно неупорядковану орієнтацію волокон: вони формували кути, здебільшого понад 45° , часто з різноспрямованою орієнтацією навіть у межах однієї ділянки. Статистично значущого зв'язку між рівнем фіброзу та показником ВКВ не було виявлено ($r = -0,1$; $p = 0,5$), хоча відзначалася слабка тенденція до більш впорядкованої орієнтації фібрил зі зростанням вираженості фіброзу. Щільність строми також була варіабельна та значно залежала від рівня фіброзування (табл. 1).

In chronic pancreatitis, proliferative altered ductal structures had an altered shape and size and, in conditions of dense stromal environment, often morphologically resembled ductal or glandular carcinomas. Mitotic activity of the ductal epithelium and the level of expression of Ki-67, as a marker of proliferation, were mostly negative. Another common phenomenon in CP was dilatation of the large ducts, which was detected in 60% of cases (12 of 20). These changes appeared in the form of rounded, dilated and folded ducts of large diameter and were observed at a distance from the main duct.

The connective tissue component of CP was variable in terms of the degree of fibrosis, the location of collagen fibers, the CFIP score, and the density of fibrils. Disorganization and wavy orientation of collagen fibers were observed mainly in areas of inflammatory infiltration and around the ducts. The average CFIP score was 0.29 ± 0.02 , indicating a predominantly disordered orientation of the fibers: they formed angles, mostly over 45° , often with a multidirectional orientation even within the same area. No statistically significant relationship was found between the level of fibrosis and the CFIP score ($r = -0.1$; $p = 0.5$), although there was a weak trend towards a more ordered orientation of the fibrils with increasing severity of fibrosis. The density of the stroma was also variable and significantly depended on the level of fibrosis (Table 1).

Таблиця 1. Залежність між фіброзом та окремими характеристиками строми при хронічному панкреатиті
Table 1. Relationship between fibrosis and individual stromal characteristics in chronic pancreatitis

Морфологічні ознаки Morphological signs	Фіброз / Fibrosis		
	Слабкий / Weak (1–4 бали / points)	Помірний / Moderate (5–8 балів / points)	Виражений / Expressed (9–12 балів / points)
	n=4	n=8	n=8
Вирівняність волокон Fiber alignment	0,26±0,04	0,28±0,01	0,32±0,03
Щільність строми Stromal density	0,28±0,01	0,43±0,02*	0,49±0,03*
Запальна інфільтрація Inflammatory infiltration	203,5±44,2	311,2±25,5	217,5±31,7
Експресія ГМА α / Expression of smooth muscle actin α			
0	3 (75,0%)	1 (%)	1 (%)
1+	1 (25,0%)	4 (%)	1 (%)
2+	0	3 (%)	4 (%)
3+	0	0 (%)	2 (%)

Примітка:

*достовірно значуща різниця ($p < 0,05$) у порівнянні зі слабким фіброзом.

Залежність між рівнем експресії та рівнем фіброзу достовірно значуща: $\chi^2 = 4,9$, $p = 0,54$.

Note:

*significantly different ($p < 0.05$) compared to mild fibrosis.

The relationship between expression level and fibrosis level is significantly different: $\chi^2 = 4.9$, $p = 0.54$.

При дослідженні була встановлена зворотня кореляційна залежність між показником паренхіматозно-стромального співвідношення та щільністю строми ($r = -0,7$; $p < 0,001$). Спостерігалась тенденція до збільшення вирівняності колагенових волокон при збільшенні щільності строми, проте кореляційна залежність

The study established an inverse correlation between the parenchymal-stromal ratio and stromal density ($r = -0.7$; $p < 0.001$). There was a tendency for the alignment of collagen fibers to increase with increasing stromal density, but there was no correlation ($r = 0.4$; $p = 0.07$), which is primarily explained by the significant variability

була відсутня ($r = 0,4$; $p = 0,07$), що пояснюється перш за все значною варіабельністю показників. Серед клітин строми при ХП були присутні переважно фібробласти та фіброцити, імунокомпетентні клітини. Реакція на віментин демонструвала виражену експресію маркера у фібробластах, фіброцитах та ендотеліальних клітинах.

Іншим маркером стромальних клітин є ГМА α , що забарвлює гладком'язові філаменти цитоплазми. У тканинах ПЗ без ознак ХП експресія ГМА α була майже відсутня та спостерігалась лише в окремих клітинах, що слід вважати панкреатичними зірчастими клітинами (ПЗК), які є резидентними клітинами ПЗ, активація та проліферація яких супроводжується фіброзуванням [13]. Слабкий фіброз при ХП асоціювався з відсутністю експресії маркера ($\chi^2 = 6,6$; $p < 0,05$), тоді як при помірному та вираженому фіброзі рівень експресії поступово зростає, але ця різниця не була статистично достовірною ($\chi^2 = 4,9$; $p = 0,54$). Вищий рівень експресії ГМА α також спостерігався при пластинчасто-ламінарному фіброзі порівняно з перидуктальним і грубим рубцевим фіброзом. Встановлено статистично значущий зв'язок між вираженим фіброзом та експресією ГМА α на рівні 2+ ÷ 3+ ($\chi^2 = 4,8$; $p < 0,05$). Фіброз супроводжувався запальною інфільтрацією. Спостерігалось зростання рівня запальної інфільтрації у міру наростання фіброзу від слабого до помірного ($p > 0,05$), у подальшому при вираженому фіброзі інфільтрація зменшувалась ($p > 0,05$) (табл. 1).

При протокових аденокарциномах ПЗ виявлено відмінності від ХП як у паренхіматозному, так і стромальному компонентах. Протокові структури ПАПЗ G1 – G2 мали низьку мітотичну активність і нагадували проліферуючі протоки при ХП. Однак, середній рівень експресії Ki-67 у ПАПЗ (31,3±4,7%) був значно вищим, ніж при ХП (0,38±0,05%; $p < 0,0001$). Навіть у ПАПЗ G1 – G2 рівень Ki-67 (15,2±2,6%) істотно перевищував показники ХП, що дозволяє вважати Ki-67 диференційно-діагностичним маркером (табл. 2).

of the indicators. Among the stroma cells in CP, fibroblasts and fibrocytes, immunocompetent cells, were present. The reaction to vimentin demonstrated a pronounced expression of the marker in fibroblasts, fibrocytes and endothelial cells.

Another marker of stromal cells is SMA α , which stains the smooth muscle filaments of the cytoplasm. In pancreatic tissues without signs of CP, SMA α expression was almost absent and was observed only in individual cells, which should be considered pancreatic stellate cells (PSCs), which are resident cells of the pancreas, the activation and proliferation of which is accompanied by fibrosis [13]. Mild fibrosis in CP was associated with no expression of the marker ($\chi^2 = 6.6$; $p < 0.05$), while moderate and severe fibrosis gradually increased expression, but this difference was not statistically significant ($\chi^2 = 4.9$; $p = 0.54$). Higher levels of SMA α expression were also observed in lamellar fibrosis compared with periductal and coarse cicatrice fibrosis. A statistically significant association was found between severe fibrosis and SMA α expression at levels 2+ ÷ 3+ ($\chi^2 = 4.8$; $p < 0.05$). Fibrosis was accompanied by inflammatory infiltration. An increase in the level of inflammatory infiltration was observed as fibrosis increased from mild to moderate ($p > 0.05$), and subsequently, with severe fibrosis, the infiltration decreased ($p > 0.05$) (Table 1).

In PDAC, differences from CP were found in both the parenchymal and stromal components. The ductal structures of G1–G2 PDAC had low mitotic activity and resembled proliferating ducts in CP. However, the mean level of Ki-67 expression in PDAC (31.3 ± 4.7%) was significantly higher than in CP (0.38 ± 0.05%; $p < 0.0001$). Even in G1–G2 PDAC, the level of Ki-67 (15.2 ± 2.6%) significantly exceeded that of CP, which allows us to consider Ki-67 as a differential diagnostic marker (Table 2).

Таблиця 2. Диференційно-діагностичні критерії протокової аденокарциноми підшлункової залози та хронічного панкреатиту
Table 2. Differential diagnostic criteria for pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis

Морфологічні ознаки Morphological signs	Хронічний панкреатит Chronic pancreatitis	Протокова аденокарцинома підшлункової залози Ductal adenocarcinoma of the pancreas		
		Разом / Together	G1, G2	G3
Паренхіматозно-стромальне співвідношення Parenchymal-stromal ratio	0,89±0,3	1,32±0,16	1,1±0,1	1,4±0,3
Щільність строми Stromal density	0,43±0,02	0,48±0,026	0,50±0,04	0,46±0,03
Вирівняність волокон Fiber alignment	0,29±0,02	0,4±0,02*	0,43±0,03	0,39±0,02
Імуноклітинна інфільтрація Immunocellular infiltration	245,7±20,7	69,5±14,5*	60,0±12,3*	79,0±26,7*
Експресія Ki-67 епітелієм Ki-67 expression by epithelium	0,38±0,05	31,3±4,7*	15,2±2,6*	47,5±5,5*

Примітка:

* $p < 0,05$ – статистично значуща різниця у порівнянні з групою хронічного панкреатиту.

Note:

* $p < 0.05$ – statistically significant difference compared to the chronic pancreatitis group.

У паренхімі ПЗ на межі з раковою пухлиною, або у периферичних ділянках інвазивного росту раку, на відстані від головної панкреатичної протоки, присутність дилатації непухлинних протоків спостерігалась в усіх 20 випадках. Таким чином, дилатація протоків була більш притаманна ПАПЗ у порівнянні з ХП ($\chi^2 = 10,123$, $p < 0,01$).

In the pancreatic parenchyma at the border of the cancerous tumor, or in the peripheral areas of invasive cancer growth, at a distance from the main pancreatic duct, the presence of dilatation of non-neoplastic ducts was observed in all 20 cases. Thus, ductal dilatation was more characteristic of PDAC compared to CP ($\chi^2 = 10.123$, $p < 0.01$).

ОБГОВОРЕННЯ

За даними наукової літератури, до критеріїв ХП відносять ознаку пенетруючої протоки, на відміну від раку ПЗ, коли настає облітерація великих протоків ПЗ [14, 15]. Під час ультразвукової діагностики вимірюють протоково-паренхіматозне співвідношення. При раку ПЗ спостерігається розширення протоків та атрофія паренхіми ПЗ. Якщо показник протоково-паренхіматозного співвідношення сягає більше ніж 0,34 – це свідчить про рак ПЗ [3].

Строма ПАПЗ не переважала над паренхіматозним компонентом. Середнє значення показника паренхіматозно-стромального співвідношення склало $1,3 \pm 0,18$, що демонструє менш варіабельну поширеність фіброзу при ПАПЗ у порівнянні з ХП. Простежена тенденція до зменшення відносної площі стромы G3 ПАПЗ у порівнянні з G1 – G2 ПАПЗ. Середній показник вирівняності колагенових волокон становив $0,4 \pm 0,02$, що свідчить про здебільше впорядковане розташування колагенових волокон при ПАПЗ (див. табл. 2).

Фібрили мали тенденцію до розташування під однаковим кутом, проте певна варіабельність залежала від таких критеріїв як гістологічний тип будови паренхіматозного компонента пухлини, її диференціювання, присутність жирової тканини, зрілість стромы та запальної інфільтрації. На відміну від хаотичного розташування фібрил навколо протоків при ХП, при ПАПЗ колагенові волокна між раковими комплексами та навколо протокових структур були подовженими та вирівняними, спостерігалось збільшення їх довжини та товщини (рис. 1).

AND DISCUSSION

According to the scientific literature, the criteria for CP include the sign of a penetrating duct, in contrast to pancreatic cancer, when obliteration of the large pancreatic ducts occurs [14, 15]. During ultrasound diagnostics, the duct-pancreatic ratio is measured. In pancreatic cancer, ductal dilatation and atrophy of the pancreatic parenchyma are observed. If the duct-pancreatic ratio reaches more than 0.34, this indicates pancreatic cancer [3].

The stroma of PDAC did not predominate over the parenchymal component. The mean value of the parenchymal-stromal ratio was 1.3 ± 0.18 , demonstrating a less variable prevalence of fibrosis in PDAC compared to CP (Table 2). There was a trend towards a decrease in the relative area of the G3 PDAC stroma compared to G1 – G2 PDAC stroma (Table 2). The mean collagen fiber alignment index was 0.4 ± 0.02 , indicating a mostly ordered arrangement of collagen fibers in PDAC.

Fibrils tended to be arranged at the same angle, but some variability depended on criteria such as: histological type of the parenchymal component of the tumor, its differentiation, the presence of adipose tissue, stromal maturity, and inflammatory infiltration. In contrast to the chaotic arrangement of fibrils around the ducts in CP, in PDAC, the collagen fibers between the cancer complexes and around the ductal structures were elongated and aligned, and an increase in their length and thickness was observed (Fig. 1).

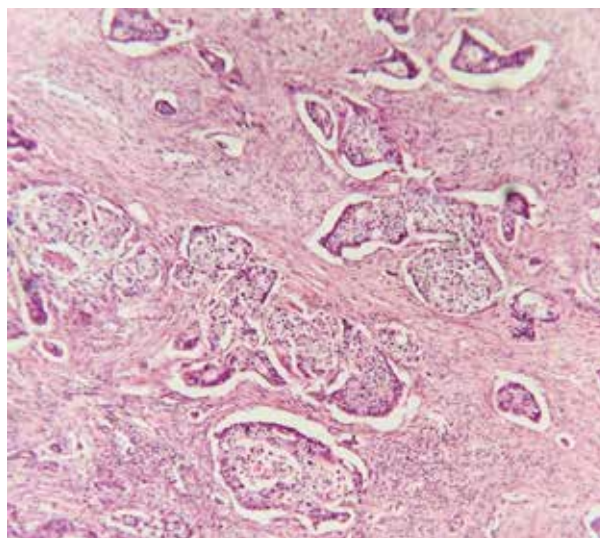


Рис. 1. Протокова аденокарцинома підшлункової залози зі стромою, що представлена переважно подовженими та вирівняними колагеновими волокнами. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 100$
Fig. 1. Ductal adenocarcinoma of the pancreas with a stroma consisting mainly of elongated and aligned collagen fibers. Hematoxylin and eosin stain. Magnification $\times 100$

Указані особливості розташування фібрил строми є ознакою десмопластичної реакції, що може слугувати диференційно-діагностичним та прогностичним критерієм раку ПЗ. Так, за даними Mascharak S. та співавт. урахування низки характеристик ракової строми, серед яких довжина, товщина, щільність, вирівняність волокон, тощо, визначає стромальну гистоархітектоніку та має вплив на прогноз загальної виживаності пацієнтів [16].

Показник ЩС у ПАПЗ становив $0,48 \pm 0,026$ зі значною варіабільністю значення від 0,3 до 0,7, що свідчить за переважно волокнисту будову строми з наявними проміжками (рис. 2).

У разі порівняння досліджених показників строми ПАПЗ встановлена зворотня кореляційна залежність між ПСС та ВКВ ($r = -0,56$; $p < 0,01$); між ПСС та ЩС ($r = -0,7$; $p < 0,001$) та пряма кореляційна залежність між показниками ВКВ та ЩС ($r = 0,6$; $p < 0,001$) (рис. 3). Показник ЩС в ПАПЗ становив $0,48 \pm 0,026$ зі значною варіабільністю значення від 0,3 до 0,7, що свідчить про переважно волокнисту будову строми з наявними проміжками. Таким чином, простежене підвищення впорядкованості орієнтації колагенових волокон та більш щільне їх розташування у міру зростання фіброзу, а також зростання щільності розташування фібрил у міру формування певної впорядкованої їх орієнтації.

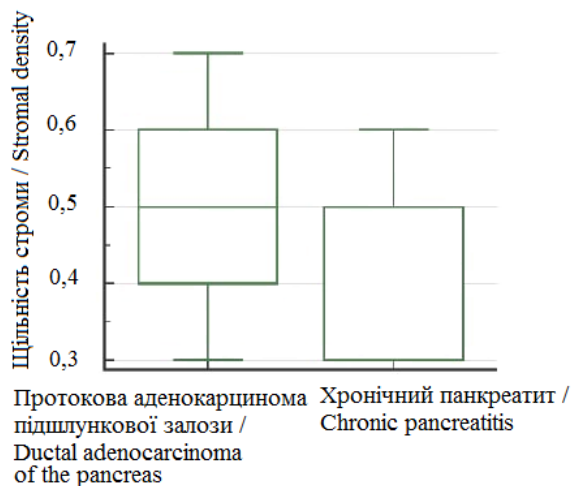


Рис. 2. Порівняння ЩС при ХП та ПАПЗ ($p > 0,05$)
Fig. 2. Comparison of the SDC in CP and PDAC ($p > 0.05$)

Як видно з таблиці 2, відносна площа строми та ЩС мають обмежене діагностичне значення. Для ПАПЗ у порівнянні з ХП встановлена слабка тенденція ($p > 0,05$) збільшення ЩС та дещо меншого значення відносно площі строми ($p > 0,05$).

Клітини строми пухлини були представлені переважно фібробластими та фіброцитами. У менш зрілій стромі фібробласти набували відносно великих розмірів. Експресія віментину спостерігалась в усіх клітинах строми та частково позаклітинно серед сполучно-тканинних волокон (рис. 4).

Експресія ГМА α визначалась у клітинах строми у всіх випадках раку. У ПАПЗ експресії ГМА α у порівнянні з ХП була більшою ($2,5 \pm 0,1$ та $1,3 \pm 0,2$ відповідно, $p < 0,001$). Простежена зворотня залежність між значенням показника ПСС пухлини та рівнем експресії ГМА α ($r = -0,6$; $p < 0,005$) (рис. 5).

The specified features of the location of stromal fibrils are a sign of desmoplastic reaction, which can serve as a differential diagnostic and prognostic criterion for pancreatic cancer. Thus, according to Mascharak S. et al., taking into account a number of characteristics of the cancerous stroma, including length, thickness, density, alignment of fibers, etc., determines the stromal histoarchitectonics and has an impact on the prognosis of overall survival of patients [16].

The SDC index in PDAC was 0.48 ± 0.026 with significant variability of the value from 0.3 to 0.7, which indicates a predominantly fibrous structure of the stroma with gaps (Fig. 2).

Comparing the studied indicators of the stroma of the PDAC, an inverse correlation was established between the PSR and the CFIP ($r = -0.56$; $p < 0.01$); between the PSR and the SDC ($r = -0.7$; $p < 0.001$) and a direct correlation between the CFIP and SDC indicators ($r = 0.6$; $p < 0.001$) (Fig. 3). The SDC indicator in the PDAC was 0.48 ± 0.026 with a significant variability of the value from 0.3 to 0.7, which indicates a predominantly fibrous structure of the stroma with gaps. Thus, an increase in the order of collagen fiber orientation and a denser arrangement of them as fibrosis increases, as well as an increase in the density of fibrils as a certain ordered orientation is formed, was observed.

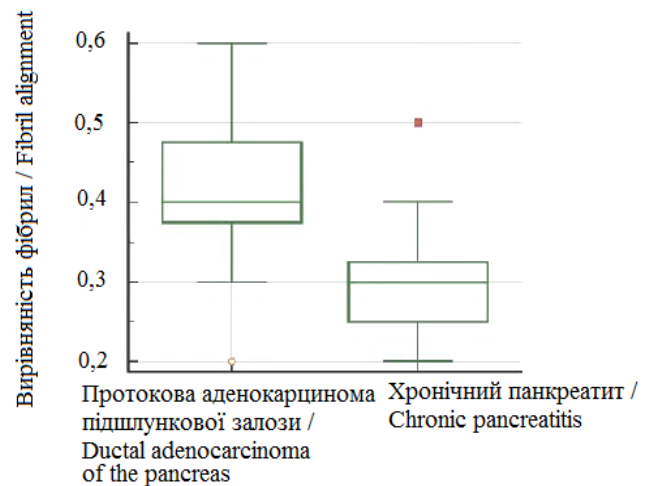


Рис. 3. Порівняння показника ВКВ при ХП та ПАПЗ ($p < 0,001$)
Fig. 3. Comparison of the CFIP index in CP and PDAC ($p < 0.001$)

As can be seen from Table 2, relative stromal area and stromal cell count have limited diagnostic value. For PDAC compared to CP, there was a weak trend ($p > 0.05$) of increased SDC and a slightly lower relative stromal area ($p > 0.05$).

The tumor stromal cells were represented mainly by fibroblasts and fibrocytes. In the less mature stroma, fibroblasts acquired relatively large sizes. Vimentin expression was observed in all stromal cells and partially extracellularly among connective tissue fibers (Fig. 4).

SMA α expression was determined in stromal cells in all cancer cases. In PDAC, SMA α expression was higher than in CP (2.5 ± 0.1 and 1.3 ± 0.2 , respectively, $p < 0.001$). An inverse relationship was observed between the value of the tumor PSR index and the level of SMA α expression ($r = -0.6$; $p < 0.005$) (Fig. 5).

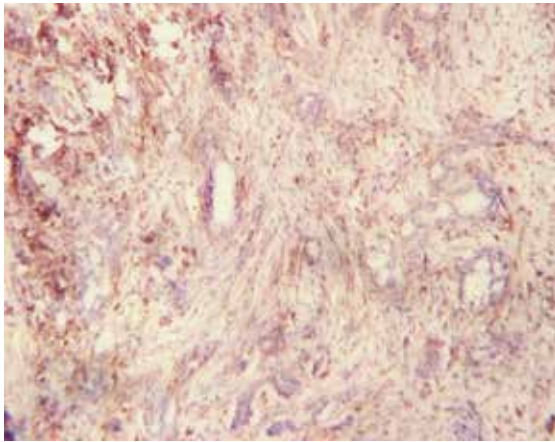


Рис. 4. Експресія віментину клітинами строми протокової аденокарциноми підшлункової залози. Збільшення $\times 100$

Fig. 4. Vimentin expression by stromal cells of pancreatic ductal adenocarcinoma. Magnification $\times 100$

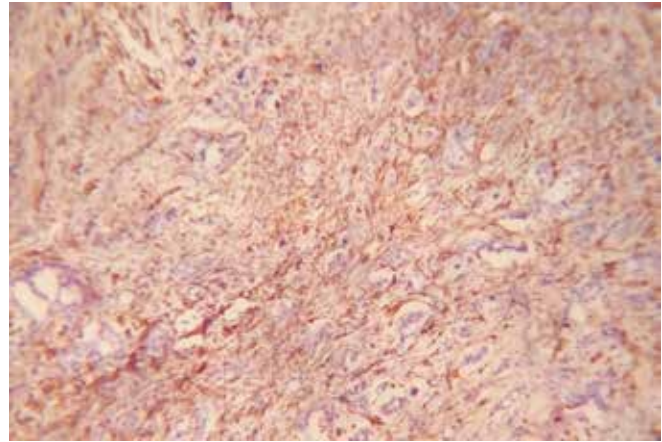


Рис. 5. Виражена експресія ГМАα міофібробласти строми протокової аденокарциноми підшлункової залози. Збільшення $\times 100$

Fig. 5. Strong expression of SMA α by myofibroblasts of the stroma of pancreatic ductal adenocarcinoma. Magnification $\times 100$

Таким чином, чим більш виражена десмопластична реакція пухлини та відповідно більш виражений стромальний компонент, тим більший рівень експресії ГМА α .

Десмопластична реакція завжди супроводжувалася хронічним запальним процесом, який часто за морфологічними характеристиками не відрізнявся від мікроскопічної картини хронічного панкреатиту. Проте, мононуклеарна інфільтрація була менш щільною, часто фіброзна пухлинна строма була без імуноклітинної інфільтрації або з присутністю поодиноких лімфоцитів. Середній рівень імуноклітинної інфільтрації у ПАПЗ становив $69,5 \pm 14,5$ клітин у mm^2 . Описані вище особливості сполучної тканини стосувалися саме пухлинної строми, а не строми підшлункової залози. На периферії пухлини у ділянках інвазивного росту зміни визначались і в оточуючих пухлину тканинах підшлункової залози з явищами хронічного панкреатиту та фіброзом. Тканина підшлункової залози на периферії ракової пухлини характеризувалася атрофічними змінами паренхіми за рахунок запальної інфільтрації та фіброзу в усіх випадках. Рівень фіброзу був варіабельним та коливався від помірного 5 балів за системою Ammann в одному випадку до вираженого – 11 у двох випадках. Середнє значення рівня фіброзу склало $7,95 \pm 4,5$ бала.

Запальна інфільтрація 60% (12/20) переважала фіброзний компонент, проте, в окремих випадках перитуморальний фіброз супроводжувався мізерною імуноклітинною інфільтрацією. Середнє значення запальної інфільтрації тканин ПЗ склало $127,5 \pm 19,7$. Рівень мононуклеарної інфільтрації на периферії пухлини був більшим, ніж у самій пухлині ($127,5 \pm 19,7$ та $69,5 \pm 14,5$ відповідно, $p < 0,05$).

За даними наукової літератури, ГМА α та міофіброблестам ПАПЗ надається визначальна роль у біологічній поведінці пухлини, зокрема доведена фундаментальна роль колагену I типу (Col1), отриманого з міофіброблестів, у регуляції пухлинного імунітету та стримуванні прогресування ПАПЗ [17, 18]. За результатами деяких досліджень, високий рівень експресії ГМА α у стромі може слугувати критерієм ризику судинної інвазії та гіршого прогнозу раку ПЗ [9], а пухлино-асоційовані фібробласти, що експресують

Thus, the more pronounced the desmoplastic reaction of the tumor and, accordingly, the more pronounced the stromal component, the higher the level of SMA α expression.

The desmoplastic reaction was always accompanied by a chronic inflammatory process, which often did not differ in morphological characteristics from the microscopic picture of chronic pancreatitis. However, the mononuclear infiltration was less dense, often the fibrous tumor stroma was without immunocellular infiltration or with the presence of single lymphocytes. The average level of immune cell infiltration in PDAC was 69.5 ± 14.5 cells per mm^2 . The above-described features of connective tissue concerned the tumor stroma, not the pancreatic stroma. On the periphery of the tumor in areas of invasive growth, changes were also detected in the surrounding pancreatic tissues with signs of chronic pancreatitis and fibrosis. The pancreatic tissue on the periphery of the cancer tumor was characterized by atrophic changes in the parenchyma due to inflammatory infiltration and fibrosis in all cases. The level of fibrosis was variable and ranged from moderate 5 points according to the Ammann's system in one case to severe – 11 in 2 cases. The mean fibrosis score was 7.95 ± 4.5 points.

Inflammatory infiltration was 60% (12/20) and the fibrous component was predominant, however, in some cases peritumoral fibrosis was accompanied by a scant immunocellular infiltration. The mean inflammatory infiltration of pancreatic tissues was 127.5 ± 19.7 . The level of mononuclear infiltration at the periphery of the tumor was higher than in the tumor itself (127.5 ± 19.7 and 69.5 ± 14.5 , respectively, $p < 0.05$).

According to the scientific literature, SMA α and myofibroblasts of the pancreatic duct have a crucial role in the biological behavior of the tumor, in particular, the fundamental role of collagen type I (Col1) derived from myofibroblasts in the regulation of tumor immunity and inhibition of the progression of pancreatic ductal carcinoma has been proven [17, 18]. According to the results of some studies, high levels of SMA α expression in the stroma may serve as a criterion for the risk of vascular invasion and a worse prognosis of pancreatic cancer [9], and tumor-associated fibroblasts express-

ГМА α , сприяють тканинній контрактильності, інвазії та резистентності до терапії [18].

Таким чином, встановлено, що строма ПАПЗ, порівняно зі стромою підшлункової залози при ХП, відрізняється як клітинним складом, так і структурою позаклітинного фібрилярного матриксу, що відіграє ключову роль у розвитку та прогресії пухлини.

ing SMA α contribute to tissue contractility, invasion and resistance to therapy [18].

Thus, it has been established that the stroma of PDAC, compared with the stroma of the pancreas in CP, differs in both cellular composition and the structure of the extracellular fibrillary matrix, which plays a key role in the development and progression of the tumor.

ВИСНОВКИ

Протокова аденокарцинома підшлункової залози та хронічний панкреатит характеризуються патогістологічними ознаками фіброзу та хронічного запалення з імуноклітинною інфільтрацією. Із наростанням фіброзу в обох станах відзначалося підвищення експресії ГМА α ($p < 0,005$ для ПАПЗ; $p < 0,05$ для ХП), що зумовлено появою активованих міофібробластів у стромі. Зі збільшенням фіброзу зростали показники щільності колагенових волокон як при ПАПЗ ($p < 0,001$), так і при ХП ($p < 0,001$), а також показник вирівняності волокон при ПАПЗ ($p < 0,01$). Серед диференційно-діагностичних морфологічних ознак ХП та ПАПЗ слід враховувати підвищену експресію Ki-67 у клітинах протокових структур при ПАПЗ порівняно з ХП ($p < 0,001$); дилатацію великих протоків, асоційовану з ПАПЗ ($p < 0,01$); особливості стромального мікрооточення, а саме: вищу експресію ГМА α ($p < 0,001$) за рахунок міофібробластів, більшу вирівняність колагенових волокон ($p < 0,001$) та нижчий рівень імуноклітинної інфільтрації ($p < 0,001$).

CONCLUSIONS

Pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis are characterized by pathohistological signs of fibrosis and chronic inflammation with immune cell infiltration. With the increase in fibrosis in both conditions, an increase in the expression of SMA α was noted ($p < 0.005$ for PDAC; $p < 0.05$ for CP), which is due to the appearance of activated myofibroblasts in the stroma. With the increase in fibrosis, the density of collagen fibers increased, both in PDAC ($p < 0.001$) and in CP ($p < 0.001$), as well as the fiber alignment index in PDAC ($p < 0.01$). Among the differential diagnostic morphological signs of CP and PDAC, the following should be taken into account: increased expression of Ki-67 in the cells of the ductal structures in PDAC compared to CP ($p < 0.001$); dilatation of large ducts associated with PDAC ($p < 0.01$); features of the stromal microenvironment, namely: higher expression of SMA α ($p < 0.001$) due to myofibroblasts, greater alignment of collagen fibers ($p < 0.001$) and lower level of immune cell infiltration ($p < 0.001$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kirkegård J., Mortensen F.V., Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 112, № 9. P. 1366–1372. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.218>
2. Tong G.X., Yu W.M., Abou-Alfa G.K., Klimstra D.S. Morphologic clues and immunohistochemical markers useful in distinguishing autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma. *Histopathology*. 2022. Vol. 80, № 6. P. 933–945
3. Kennedy T., Preczewski L., Stocker S.J., Rao S.M., Parsons W.G., Wayne J.D., et al. Incidence of benign inflammatory disease in patients undergoing Whipple procedure for clinically suspected carcinoma: a single-institution experience. *The American Journal of Surgery*. 2006. Vol. 191. P. 437–441. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.10.051>
4. Munigala S., Kanwal F., Xian H., Agarwal B. New diagnosis of chronic pancreatitis: risk of missing an underlying pancreatic cancer. *The American Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 109. P. 1824–1830. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.318>
5. Umans D.S., Hoogenboom S.A., Sissingh N.J., Lekkerkerker S.J., Verdonk R.C., van Hooft J.E., et al. Pancreatitis and pancreatic cancer: a case of the chicken or the egg. *World Journal of Gastroenterology*. 2021. Vol. 27, № 23. P. 3148–3157. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i23.3148>
6. Greenhalf W., Lévy P., Gress T., Rebours V., Brand R.E., Pandol S., et al. International consensus guidelines on surveillance for pancreatic cancer in chronic pancreatitis: recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2020. Vol. 20, № 5. P. 910–918. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.05.011>
7. Gandhi N.S., Feldman M.K., Le O., Morris-Stiff G. Imaging mimics of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Abdominal Radiology (NY)*. 2018. Vol. 43, № 2. P. 273–284. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1330-1>
8. Haeberle L., Esposito I. Pathology of pancreatic cancer. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 4. P. 50. DOI: <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.06.02>
9. Akbas A., Bagci P. Role of alpha-smooth muscle actin positive stromal cells in pancreatic ductal adenocarcinoma: a quantitative analysis. *Türk Patoloji Dergisi (Turkish Journal of Pathology)*. 2024. Vol. 40, № 1. P. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.5146/tjpath.2024.13521>
10. Guinn S., Perez B., Tandurella J.A., Ramani M., et al. Cancer associated fibroblasts drive epithelial to mesenchymal transition and classical to basal change in pancreatic ductal adenocarcinoma cells with loss of IL-8 expression. *bioRxiv*. 2025. Article ID: 2025.01.07.631784. DOI: <https://doi.org/10.1101/2025.01.07.631784>

REFERENCES

1. Kirkegård J., Mortensen F.V., Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(9):1366-72. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.218>
2. Tong GX, Yu WM, Abou-Alfa GK, Klimstra DS. Morphologic clues and immunohistochemical markers useful in distinguishing autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma. *Histopathology*. 2022;80(6):933-45.
3. Kennedy T, Preczewski L, Stocker SJ, Rao SM, Parsons WG, Wayne JD, et al. Incidence of benign inflammatory disease in patients undergoing Whipple procedure for clinically suspected carcinoma: a single-institution experience. *American Journal of Surgery*. 2006;191:437-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.10.051>
4. Munigala S, Kanwal F, Xian H, Agarwal B. New diagnosis of chronic pancreatitis: risk of missing an underlying pancreatic cancer. *American Journal of Gastroenterology*. 2014;109:1824-30. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.318>
5. Umans DS, Hoogenboom SA, Sissingh NJ, Lekkerkerker SJ, Verdonk RC, van Hooft JE, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer: a case of the chicken or the egg. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(23):3148-57. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i23.3148>
6. Greenhalf W, Lévy P, Gress T, Rebours V, Brand RE, Pandol S, et al. International consensus guidelines on surveillance for pancreatic cancer in chronic pancreatitis: recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2020;20(5):910-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.05.011>
7. Gandhi NS, Feldman MK, Le O, Morris-Stiff G. Imaging mimics of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Abdominal Radiology (NY)*. 2018;43(2):273-84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1330-1>
8. Haeberle L, Esposito I. Pathology of pancreatic cancer. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2019;4:50. DOI: <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.06.02>
9. Akbas A, Bagci P. Role of alpha-smooth muscle actin positive stromal cells in pancreatic ductal adenocarcinoma: a quantitative analysis. *Türk Patoloji Dergisi (Turkish Journal of Pathology)*. 2024;40(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.5146/tjpath.2024.13521>
10. Guinn S, Perez B, Tandurella JA, Ramani M, et al. Cancer associated fibroblasts drive epithelial to mesenchymal transition and classical to basal change in pancreatic ductal adenocarcinoma cells with loss of IL-8 expression. *bioRxiv*. 2025;2025.01.07.631784. DOI: <https://doi.org/10.1101/2025.01.07.631784>

11. Yang D.H., Park S.H., Yoon S. Differential diagnosis of pancreatic cancer and its mimicking lesions. *Journal of the Korean Society of Radiology*. 2024. Vol. 85, № 5. P. 902–915. DOI: <https://doi.org/10.3348/jksr.2023.0100>
12. Ammann R.W., Heitz P.U., Klöppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology*. 1996. Vol. 111, № 1. P. 224–231. DOI: <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8698203>
13. Wang Z., Dong S., Zhou W. Pancreatic stellate cells: key players in pancreatic health and diseases (review). *Molecular Medicine Reports*. 2024. Vol. 30, № 1. Article ID: 109. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13233>
14. Li Z., Sun C., Qin Z. Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts and its effect on cancer cell reprogramming. *Theranostics*. 2021. Vol. 11, № 17. P. 8322–8336. DOI: <https://doi.org/10.7150/tno.62378>
15. Meng Q., Fang Z., Mao X., Tang R., Liang C., Hua J., et al. Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer contributes to the intratumor heterogeneity of PET-CT. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2023. Vol. 21. P. 2631–2639. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.04.003>
16. Mascharak S., Guo J.L., Foster D.S., Khan A., Davitt M.F., Nguyen A.T., et al. Desmoplastic stromal signatures predict patient outcomes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell Reports Medicine*. 2023. Vol. 4, № 11. P. 101248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101248>
17. Chen Y., Kim J., Yang S., Wang H., Wu C.J., Sugimoto H., et al. Type I collagen deletion in α SMA+ myofibroblasts augments immune suppression and accelerates progression of pancreatic cancer. *Cancer Cell*. 2021. Vol. 39, № 4. P. 548–565.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.02.007>
18. Menezes S., Okail M.H., Jalil S.M.A., Kocher H.M., Cameron A.J.M. Cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer: new subtypes, new markers, new targets. *The Journal of Pathology*. 2022. Vol. 257, № 4. P. 526–544. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.5926>
11. Yang DH, Park SH, Yoon S. Differential diagnosis of pancreatic cancer and its mimicking lesions. *Journal of the Korean Society of Radiology*. 2024;85(5):902-15. DOI: <https://doi.org/10.3348/jksr.2023.0100>
12. Ammann RW, Heitz PU, Klöppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology*. 1996;111(1):224-31. DOI: <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8698203>
13. Wang Z, Dong S, Zhou W. Pancreatic stellate cells: key players in pancreatic health and diseases (review). *Molecular Medicine Reports*. 2024;30(1):109. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13233>
14. Li Z, Sun C, Qin Z. Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts and its effect on cancer cell reprogramming. *Theranostics*. 2021;11(17):8322-36. DOI: <https://doi.org/10.7150/tno.62378>
15. Meng Q, Fang Z, Mao X, Tang R, Liang C, Hua J, et al. Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer contributes to the intratumor heterogeneity of PET-CT. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2023;21:2631-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.04.003>
16. Mascharak S, Guo JL, Foster DS, Khan A, Davitt MF, Nguyen AT, et al. Desmoplastic stromal signatures predict patient outcomes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell Reports Medicine*. 2023;4(11):101248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101248>
17. Chen Y, Kim J, Yang S, Wang H, Wu CJ, Sugimoto H, et al. Type I collagen deletion in Asma+ myofibroblasts augments immune suppression and accelerates progression of pancreatic cancer. *Cancer Cell*. 2021;39(4):548-65.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.02.007>
18. Menezes S, Okail MH, Jalil SMA, Kocher HM, Cameron AJM. Cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer: new subtypes, new markers, new targets. *Journal of Pathology*. 2022;257(4):526-44. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.5926>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Перспективними є дослідження паренхіматозно-стромальних взаємовідносин при ХП та раку ПЗ на гістологічному та молекулярно-генетичному рівні щодо пошуку диференційно-діагностичних та прогностичних критеріїв.

Prospects for further research are to study the parenchymal-stromal relationships in CP and pancreatic cancer at the histological and molecular genetic levels in order to find differential diagnostic and prognostic criteria.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors declare that there is no conflict of interest.

Дотримання етичних норм

Ethics statement

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось з використанням даних первинної медичної документації та включало клінічні спостереження за пацієнтами. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, 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. Інформована згода на участь у дослідженні була отримана від усіх учасників після надання їм зрозумілої, повної та доступної інформації про мету, дизайн і методологію дослідження, його потенційні ризики, очікувані переваги та можливі альтернативи. Усі учасники підтвердили свою добровільну участь шляхом підписання документа про інформовану згоду.

The authors of the manuscript consciously certify that the study was conducted using data from primary medical records and included clinical observations of patients. The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on the ethical principles of conducting scientific medical research involving human subjects, the European Society Directive 86/609 on the participation of humans in biomedical research, as well as the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009. Informed consent to participate in the study was obtained from all participants after providing them with clear, complete and accessible information about the purpose, design and methodology of the study, its potential risks, expected benefits and possible alternatives. All participants confirmed their voluntary participation by signing an informed consent document.

Дослідження схвалене Комітетом з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (витяг з протоколу №21 від 11 вересня 2024 р.).

The study was approved by the Ethics and Bioethics Committee of Kharkiv National Medical University (excerpt from protocol No. 21 dated September 11, 2024).

Використання штучного інтелекту

Use of artificial intelligence

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту (ШІ) для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту (GAIDeT, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного ШІ, виключно авторами.

The authors of the manuscript hereby declare that no generative artificial intelligence (AI) tools or services were used in the research and preparation of this manuscript to perform any tasks listed in the Taxonomy of Generative Artificial Intelligence Task Delegation (GAIDeT, 2025). All stages of the work, from conceptualization to final editing, were performed without the involvement of generative AI, solely by the authors.

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у роботі використано результати власних клінічних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані авторами. Первинні дані включають узагальнені показники пацієнтів, лабораторні результати, протоколи та отримані кількісні характеристики. Всі матеріали збережені в архіві дослідницької групи та можуть бути надані за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

Data availability statement

The authors of the manuscript consciously declare that the work uses the results of their own clinical studies, which were systematized and analyzed by the authors. Primary data include generalized patient indicators, laboratory results, protocols and obtained quantitative characteristics. All materials are stored in the archive of the research group and can be provided upon reasonable request to the corresponding author, taking into account the requirements of confidentiality and ethical norms.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

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: ikryvoruchko60@gmail.com
моб.: +38 (050) 301-90-90

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

Гончаров Андрій Сергійович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», асистент 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: розробка ідеї, планування експерименту, обробка результатів проведеного дослідження та отриманих результатів.

Івахно Ігор Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії та судово-медичної експертизи Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: igorv.ivakhno@gmail.com
моб.: +38 (095) 665-39-91

Внесок автора: виконання етапу морфологічного дослідження, узагальнення результатів отриманих даних.

Гончарова Наталя Миколаївна – доктор медичних наук, 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: узагальнення результатів отриманих даних, їх статистична обробка та підготовка статті до друку.

Антонов Андрій Геннадійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії та судово-медичної експертизи Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: ah.antonov@knmu.edu.ua
моб.: +38 (050) 471-38-71

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

e-mail: ikryvoruchko60@gmail.com
моб.: +38 (050) 301-90-90

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

Honcharov Andriy Serhiyovych – Doctor of Philosophy in Health Care in Specialty «Medicine», assistant of the Department of Surgery № 2 of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

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

Author's contribution: idea development, experiment planning, processing of the results of the research conducted and the obtained results.

Ivakhno Igor Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medical Examination of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: igorv.ivakhno@gmail.com
tel.: +38 (095) 665-39-91

Author's contribution: carrying out the morphological research stage, summarizing the results of the obtained data.

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

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

Author's contribution: generalization of the results of the obtained data, their statistical processing and preparation of the article for publication.

Antonov Andriy Hennadiyovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medical Examination of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: ah.antonov@knmu.edu.ua
tel.: +38 (050) 471-38-71

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

Рукопис надійшов
Manuscript was received
04.06.2025

Отримано після рецензування
Received after review
18.07.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
10.09.2025

Опубліковано
Published
30.09.2025