



Рак поджелудочной железы, панкреатогенный диабет, сахарный диабет 2 типа

Друк И. В.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, 644099, Омская область, Россия

Для цитирования: Друк И. В. Рак поджелудочной железы, панкреатогенный диабет, сахарный диабет 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 171–182. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-171-182

✉ Для переписки:

Друк

Инна Викторовна

drukinna@yandex.ru

Друк Инна Викторовна, врач-эндокринолог, терапевт, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, д.м.н., доцент

Резюме

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является четвертой ведущей причиной смерти среди всех видов рака. РПЖ очень агрессивен с низкой 5-летней общей выживаемостью. Наиболее высокая распространенность сахарного диабета (СД), существенно превышающая среднепопуляционную, регистрируется среди пациентов с РПЖ. Рекомендации по системному скринингу пациентов с диабетом для выявления РПЖ не стандартизированы.

Цель настоящего обзора — представить анализ современных литературных данных о патогенетических взаимосвязях между СД и РПЖ и перспективах скрининга РПЖ.

Данные исследований свидетельствуют, что существует двунаправленная связь между СД и РПЖ, при которой СД может выступать либо как фактор риска РПЖ, либо как маркер паранеопластического синдрома РПЖ. В дифференциальной диагностике СД2 типа, панкреатогенного диабета и диабета, ассоциированного с РПЖ, можно использовать комплекс клинических признаков. Пациенты с СД, имеющие дополнительные признаки/симптомы повышенного риска могут рассматриваться как группа, подлежащая обязательному скринингу. Опубликовано множество исследований различных протеомных, метаболомных, генетических и транскриптомных биомаркеров. Поиск простого в использовании клинически полезного и экономически эффективного маркера РПЖ все еще продолжается.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, сахарный диабет, скрининг, биомаркеры

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: KKH00Y



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-171-182>

Pancreatic cancer, pancreatogenic diabetes, type 2 diabetes mellitus

I. V. Druk

Omsk State Medical University, 12. st. Lenina, 644099 Omsk, Russia

For citation: Druk I. V. Pancreatic cancer, pancreatogenic diabetes, type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 171–182. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-171-182

✉ *Corresponding author:*

Inna V. Druk

drukinna@yandex.ru

Inna V. Druk, endocrinologist, therapist, doctor of medical Sciences, Head of the Department of Internal Diseases and Family Medicine, associate Professor; ORCID: 0000-0001-8317-7765, SPIN: 9069-1518

Summary

Pancreatic cancer (PC) is the fourth leading cause of death among all types of cancer. PC is very aggressive with a low 5-year overall survival rate. The highest prevalence of diabetes mellitus (DM), significantly exceeding the average population, is registered among patients with prostate cancer. Recommendations for systemic screening of patients with diabetes for the detection of PC are not standardized.

The purpose of this review is to present an analysis of current literature data on pathogenetic relationships between DM and PC and prospects for PC screening.

Research data indicate that there is a bidirectional relationship between DM and PC, in which DM can act either as a risk factor for PC or as a marker of paraneoplastic syndrome of PC. In the differential diagnosis of type 2 diabetes, pancreatogenic diabetes and diabetes associated with PC, a set of clinical signs can be used. Patients with DM who have additional signs/symptoms of increased risk can be considered as a group subject to mandatory screening. Numerous studies of various proteomic, metabolomic, genetic and transcriptomic biomarkers PC have been published. The search for an easy-to-use clinically useful and cost-effective PC marker is still ongoing.

Keywords: pancreatic cancer, diabetes mellitus, screening, biomarkers

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – смертельная злокачественная опухоль, характеризующаяся быстрой прогрессией, инвазивностью и резистентностью к противоопухолевому лечению. Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПАК) является наиболее распространенной и смертельной формой РПЖ [1]. Поэтому данные о заболеваемости и смертности от РПЖ фактически отражают таковые при ПАК. К предраковым заболеваниям относятся панкреатические внутриэпителиальные неоплазии (PanIN), внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли (ВПМО) и муцинозные кистозные опухоли [2]. ПАК регистрируется редко, в мире ежегодная заболеваемость составляет 5–17 на 100 000 населения [3]. В последнее десятилетие во всем мире наблюдается тенденция к росту заболеваемости РПЖ и смертности от него независимо от пола [4,5]. В структуре онкологических заболеваний населения России в 2018 году РПЖ составил 3,3%. Прирост показателей заболеваемости РПЖ среди мужчин за предшествующие

10 лет составил 11,45%, среди женщин – 22,3% [2]. В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2018 году РПЖ составил 6,3%, что соответствует 5-му месту, после рака лёгкого, желудка, ободочной кишки и молочной железы. Прирост показателей смертности от РПЖ среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 2,58%, среди женщин – 5,64%. [2].

Отсутствие симптомов на начальной стадии, неспецифичность позже появляющихся симптомов приводят к тому, что большая часть пациентов имеют III–IV стадии на момент первичной диагностики. Хирургическая резекция является единственным лечебным вариантом для этих пациентов, улучшая 5-летнюю выживаемость с 5% до 25% [6]. При раке тела и хвоста ПЖ первыми симптомами заболевания, как правило, являются снижение массы тела, появление болей в животе и гипергликемия [2]. В последнем случае возможна ошибочная диагностика сахарного диабета 2 типа (СД2).

Панкреатогенный диабет и диабет, ассоциированный с РПЖ: эпидемиология

У пациентов с различными формами рака предиабет и диабет могут встречаться у каждого второго пациента. При этом распространенность

предиабета и диабета широко варьирует в зависимости от локализации опухоли, варианта терапии рака и существенно возрастает после установления

Таблица 1
Клинические
и лабораторные
находки при
различных типах
диабета [14]
Table 1.
Clinical and
laboratory findings
in various types
of diabetes [14]

Параметр	СД 1 типа	СД2 типа	Панкреатогенный диабет (СД 3с типа)
Кетоацидоз	часто	редко	редко
Гипогликемия	часто	редко	часто
Периферическая чувстви- тельность к инсулину	Норма или снижена	снижена	Норма или повышена
Чувствительность к инсу- лину печени	Норма или снижена	снижена	Норма или снижена
Уровень инсулина	Нормальный или не определяется	Высокий или нормальный	Нормальный или низкий
Уровень глюкагона	Нормальный или высокий	Нормальный или высокий	Нормальный или низкий
Уровень Панкреатическо- го полипептида	Нормальный или низкий (на поздних стадиях)	Нормальный или высокий	Низкий или не опреде- ляется
Уровень ГИП	Нормальный или низкий	вариабельно	низкий
Уровень ГПП-1	нормальный	вариабельно	вариабельно
Типичный возраст дебюта	Детский или подростковый возраст	взрослые	любой
Типичная этиология	Аутоиммунный генез	Ожирение, старение	Хронический панкреатит, муковисцедоз, послеопе- рационный

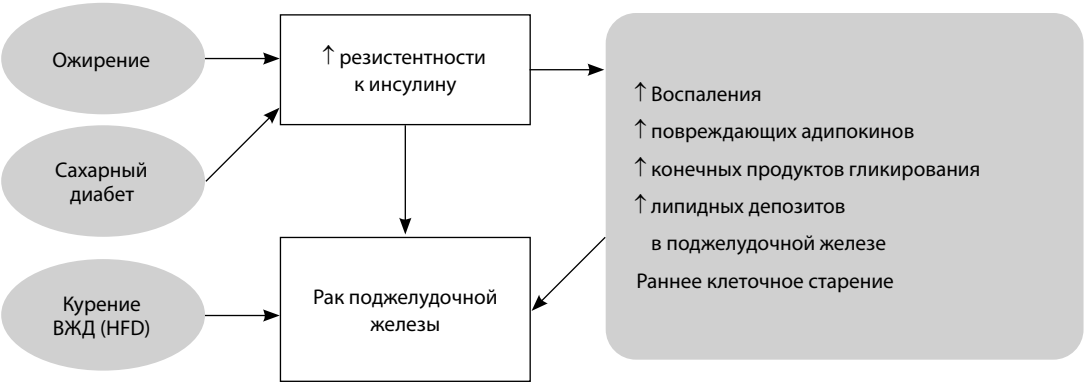
Таблица 2
Возможные
дифференциально-
диагностические
признаки диа-
бета, связанного
с РПЖ [15]
Table 2.
Possible differential
diagnostic signs of
diabetes associated
with pancreatic
cancer [15]

Клинические показатели	Биохимические маркеры
Возраст > 65 лет	СА 19-9
Заядлый курильщик	Галектин 3
Низкий индекс массы тела	S100A9
История хронического панкреатита или желчнокаменной болезни	Инсулиноподобный фактор роста-1
Недавнее ухудшение гипергликемии у пожилого пациента	Остеопротегерин
Потеря веса, связанная с началом диабета	Полипептид поджелудочной железы
	Тромбоспондины – 1
Потеря подкожного жира и мышечной массы в исследованиях визу- ализации, таких как двухэнергетическая рентгеновская абсорбцио- метрия или магнитно-резонансная томография	Ванин 1
	Матриксная металлопротеиназа-9
	микроРНК

Таблица 3
Сравнение
между диабетом,
связанным с РПЖ,
и СД2 [17]
Table 3.
Comparison
between pancreatic
cancer-related dia-
betes and DM2 [17]

Сахарный диабет 2 типа	Диабет, связанный с РПЖ
Не связан с опухолью	Разрешение диабета после хирургического вмешательства (резекция опухоли ПЖ)
Обычно ассоциируется с увеличением веса	Ассоциированная с РПЖ потеря веса – до начала диабета
Гликемический контроль часто улучшается вместе с потерей веса	Гликемический контроль ухудшается вместе с потерей веса.

Рисунок 1.
Схематическая
диаграмма предпо-
лагаемых факторов,
приводящих в раз-
витию РПЖ при
длительном СД [15].
ВЖД – высокожиро-
вая диета.
Figure 1.
Schematic diagram
of the alleged factors
leading to the devel-
opment of prostate
cancer in long-term
diabetes [15]. HFD
is a high-fat diet.



диагноза злокачественного новообразования. Наиболее высокая распространенность диабета, существенно превышающая среднепопуляционную, регистрируется среди пациентов с РПЖ [7]. Диабет регистрируется в 65,1–68% случаев РПЖ (при других внепанкреатических локализациях – в 14,8–23,5%) [7,8]. Частота СД при предраковых заболеваниях ПЖ также повышена. Так, частота СД при ВПМО может составлять 25%, в том числе впервые выявленного СД – 6% [9]. Какова доля диабета, ассоциированного с РПЖ, среди всех форм СД точно неизвестно. Диабет, ассоциированный с РПЖ традиционно относится к варианту панкреатогенного диабета (ПД), включающего также и другие варианты поражения ПЖ (хронический

панкреатит, муковисцидоз и др.). Трудности, связанные с точной классификацией диабета в клинической практике и гиподиагностикой диабета в целом, определяют тот факт, что распространенность ПД среди лиц с диагнозом СД по разным данным широко варьирует, от 1,8 до 9,2%, и точно неизвестна [10–12]. По данным популяционного исследования среди пациентов с впервые выявленным СД в возрасте ≥ 50 лет в течение 3 лет РПЖ выявляется в 0,85% случаев [13]. По другим данным, доля СД, ассоциированного с РПЖ, может составлять до 8,1–31,0% в структуре ПД [12]. По меньшей мере, более чем у половины пациентов с РПЖ развитие СД обнаруживается в течение 36 месяцев, предшествующих обнаружению рака [8].

Панкреатогенный диабет, диабет, ассоциированный с РПЖ: особенности клинических проявлений

В реальной практике присутствуют трудности в выявлении ПД, связанные с «перекрестом» клинических проявлений (табл. 1).

В основе дифференциальной диагностики СД2 и ПД лежит понимание патогенеза последнего. Диабет развивается у 26–80% пациентов с хроническим панкреатитом, причем более высокая распространенность наблюдается при алкогольных заболеваниях, раннем развитии кальцификаций ПЖ и более длительной продолжительности заболевания; у большинства развивается диабет к пятому десятилетию жизни. Наиболее распространенные формы ПД включают хроническое экзокринное заболевание, приводящее к обструкции протоков, ацинарному воспалению и фиброзно-жировой замене экзокринной ПЖ, которая предшествует развитию дисфункции эндокринной ПЖ, что наблюдается при СД, ассоциированном с хроническим панкреатитом, СД, ассоциированном с муковисцидозом, и, реже, MODY типа 8 [1]. В связи с этим, признаки/симптомы основного панкреатического заболевания – важный дифференциально-диагностический признак.

Ряд авторов предлагают выделять большие (основные) диагностические критерии ПД, которые должны присутствовать в обязательном порядке для верификации диагноза, и малые (дополнительные) [12].

К основным критериям относят: наличие экзокринной недостаточности ПЖ (оценка уровня моноклональной фекальной эластазы 1 или прямых функциональных тестов); патологические

признаки при визуализации ПЖ (эндоскопическое УЗИ, МРТ, КТ); отсутствие аутоантител, ассоциированных с СД1 типа.

К второстепенным критериям относят результаты дополнительных методов обследования: *признаки нарушения функции β -клеток (индекс НОМА- β , соотношение С-пептид/глюкоза); отсутствие чрезмерной инсулинорезистентности; нарушение секреции инкретинов; низкий уровень жирорастворимых витаминов в сыворотке крови (витамина А, Д, Е или К) [12].* Кроме того, важно обратить внимание, что заместительная ферментная терапия при ПД устраняет мальдигестию и мальабсорбцию, симптомы стеатореи, улучшает секрецию инкретинов и, опосредованно, повышает высвобождение инсулина, что может снизить гипергликемию [1].

Механизмы, лежащие в основе диабета, связанного с ПАК, продолжают изучаться, но клинические особенности достаточно хорошо описаны. СД, ассоциированный с РПЖ, имеет дополнительные клинические признаки, способные помочь в дифференциальной диагностике с СД2 (табл. 2)

Yoon ВН с соавт. по результатам обследования более 600 пациентов с ПАК среди особенностей течения диабета, в сравнении с СД2, отметили помимо более старшего возраста, более низкого индекса массы тела и уровня HbA1c, более высокий уровень аланинаминотрансферазы, более низкий уровень креатинина и большую вероятность потребности в инсулине [16]. Другие исследователи отмечают отличия в прогнозе диабета (табл. 3).

Гипергликемия и диабет: фактор риска или маркер РПЖ?

ПАК имеет двунаправленную связь с диабетом [1]. С одной стороны, общеизвестно, что ожирение и СД2 являются факторами риска развития ПАК [14; 15]. Один из последних систематических обзоров и мета-анализов показал, что пациенты с ранее существовавшим диабетом имели повышенный риск поражения главного протока ПЖ (ОР 1,43), дисплазии высокой степени (ОР 1,27) и инвазивного рака (ОР 1,61) [9]. Механизмы, связывающие СД 2 типа с формированием и развитием ПАК, многослойны и сложны. Гипергликемия, гиперинсулинемия, резистентность к инсулину, хроническое воспаление и генетические факторы

способствуют ассоциации между этими состояниями [18] (рис. 1). Обсуждаются также геномные ассоциации СД2, хронического панкреатита и РПЖ [14].

Известно, что длительно существующий СД2 повышает риск РПЖ, вместе с тем, следует обратить внимание, что связь длительности СД2 и риска РПЖ непрямолинейна. Лица с более короткой продолжительностью диабета (от 1 до 4 лет) имеют более высокий риск развития РПЖ, чем лица с длительностью диабета от 5 до 9 лет и более 10 лет, но значительно более низкий риск, чем у лиц, страдавших диабетом менее 1 года (табл. 4).

Таблица 4
Table 4.
Относительный риск РПЖ в зависимости от длительности СД [19]
Relative risk of pancreatic cancer depending on the duration of DM [19]

Длительность СД	Относительный риск	Длительность СД	Относительный риск
<1 года	5,38	≥ 10 лет	1,47
1–4 года	1,95	> 1 года	1,96
5–9 лет	1,49	> 5 лет	1,83

Таблица 5
Примечание:
Table 5.
Note:
Риск развития РПЖ в группах риска [23]
2- FDR – наличие 2 родственников первой степени родства с РПЖ; * пожизненный риск; ** модель ENDPAC использует 3 параметра: возраст, изменение глюкозы крови, дельту потери массы тела, стратифицирует пациентов на 3 группы 3х- летнего риска – низкий (<0.1%), промежуточный (~0.5%), высокий (~4%) [24].
Risk of developing pancreatic cancer in risk groups [23]
2- FDR – the presence of 2 relatives of the first degree of relationship with pancreatic cancer; * lifetime risk; **the ENDPAC model uses 3 parameters: age, blood glucose change, body weight loss delta, stratifies patients into 3 groups of 3-year risk – low (<0.1%), intermediate (~0.5%), high (~4%) [24].

Риск РПЖ	Характеристика риска	Характеристика группы	Частота случаев в течение 3 лет,%
Обычный	Средне популяционный	Общая популяция Возраст ≥50 лет	0,1%
Низкий	Повышен в 1,5–2 раза	Курение* Ожирение* Длительно существующий СД*	0,15%
Высокий	Повышен в 6–8 раз	2-FDR* Впервые выявленный СД	0,85%
Очень высокий	Повышен в 25–50 раз	Наследственный панкреатит* Хронический панкреатит* ENDPAC модель** для впервые выявленного СД	4% (требуется клиническое обследование)

Таблица 6
Примечание:
Table 6.
Note:
Факторы риска, ранние признаки, биомаркеры РПЖ при СД2 [18]
sTNF-αR2, растворимый рецептор 2 фактора некроза опухоли-α; OPG, остеопротегерин; VNN1, ванин-1; IGF, инсулиноподобный фактор роста.
Risk factors, early signs, biomarkers of pancreatic cancer in DM2 [18]
sTNF-αR2, soluble tumor necrosis factor receptor 2-α; OPG, osteoprotegerin; VNN1, vanin-1; IGF, insulin-like growth factor.

Фактор риска	Впервые выявленный СД (продолжительность ≤2 года); пожилой возраст (≥65 лет)
Ранний признак	Потеря массы тела; Быстрое ухудшение гликемического контроля
Биомаркер	sTNF-αR2; OPG; VNN1; IGF

Следует обратить внимание на взаимосвязи СД2 и РПЖ, опосредованные противодиабетическими препаратами. В настоящее время большинство ученых считают, что метформин может снизить риск РПЖ [18;20]. Возможно, метформин станет частью стандартного лечения пациентов с РПЖ, но для однозначных заключений необходимы целенаправленные исследования. По некоторым данным инсулинотерапия может увеличить частоту РПЖ в 2,86 раз [20]. Инсулин может способствовать пролиферации и утилизации глюкозы клетками РПЖ, облегчая миграцию и инвазию РПЖ, может ускорять онкогенез и прогрессирование рака [18]. Однако в целом данные о влиянии терапии инсулином на риск РПЖ по-прежнему противоречивы [15; 21]. В настоящее время нет четких доказательств риска развития ПК при использовании препаратов на основе инкретинов [18], а методологические недостатки исследований, посвященных применению сульфонилмочевины, не позволяют сделать однозначный вывод [15]. Глифлозины, по меньшей мере, не связаны с риском РПЖ у пациентов с СД2, а возможно могут обладать позитивными pleiotропными эффектами [22]

Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что среди известных факторов

риска РПЖ особое место занимает СД, впервые выявленный, при котором риск РПЖ в несколько раз выше, чем при длительно существующем СД2 (табл. 5).

Кроме того, в группе пациентов с РПЖ и СД не обнаруживается достоверная связь с классическими факторами риска СД2 (возраст, пол, семейный анамнез, избыточная масса тела), а сам СД может разрешиться после резекции РПЖ. Показано, что пациенты с РПЖ без СД имеют более высокий уровень глюкозы крови, чем пациенты без РПЖ [8]. По некоторым данным гипергликемия не зависит от размера опухоли и ее резектабельности [13]. С другой стороны, Sharma A. с соавт. (2018) продемонстрировали, что гипергликемия наиболее выражена при больших опухолях и не наблюдается при меньшем объеме [24]. Все это предполагает механизм развития гипергликемии, отличный от рассмотренных выше вариантов поражения ПЖ, и позволяет рассматривать гипергликемию как возможное проявление паранеопластического синдрома РПЖ [8, 25, 26].

Существуют достаточно доказательств того, что ПАК может привести к развитию диабета именно через паранеопластический эффект развивающейся опухоли. Предыдущие исследования

постулировали наличие секретируемых опухолью факторов, которые могут опосредовать развитие СД, индуцируя резистентность к инсулину и/или вызывая дисфункцию бета-клеток. Эти факторы, если они будут идентифицированы и охарактеризованы в полном объеме, могут быть использованы в качестве биомаркеров, особенно в случае впервые выявленного диабета, для выявления пациентов с ПАК на ранней или предраковой стадии. Ранее у пациентов с РПЖ и СД уже описывалось повышение уровня глюкагона, соматостатина и островкового амилоидного полипептида с нормализацией после субтотальной панкреатэктомии [26,27], повышение уровней аденомедулина, провоспалительных цитокинов (TNF, IL-6, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1) [26], снижение базального и стимулированного панкреатического полипептида [28]. С развитием инсулинорезистентности при РПЖ связывают повышение уровня галектина-3 и S100A9, которые могут служить маркером для дифференциальной диагностики с СД2 [29]. Несмотря на выраженную инсулинорезистентность, характерную для РПЖ, вероятно, более значимым фактором развития

диабета является дисфункция островковых клеток. В частности, продемонстрирован более низкий уровень С-пептида в ответ на стимуляцию глюкагоном, повышенная секреция амилина. При диабете, ассоциированном с РПЖ, описано значительное снижение плотности островков, зон β - и α -клеток в сравнении с пациентами с СД 2 типа и здоровыми субъектами, более низкое отложение островкового амилоидного полипептида. Факторами, приводящими к дисфункции островковых клеток, могут быть аденомодулин, ванин-1, TGF- β [15]. В целом взаимосвязь гипергликемии и РПЖ базируется на взаимоотношениях экзокринной и эндокринной частей ПЖ, природа которых и их роль в гомеостатической функции ПЖ остаются не полностью понятыми [30, 31]. Открытые паракринные взаимодействия между экзокринным и эндокринным компертментами, обнаруженный между ними двусторонний кровоток [32], обеспечивают механизм доставки инсулина в высокой концентрации и других продуктов бета-клеток в ацинарные/протоковые/опухолевые клетки наряду с доставкой факторов опухолевого происхождения к островкам [32, 33].

Необходимость и перспективы скрининга РПЖ у пациентов с СД

Текущая ситуация поздней диагностики РПЖ обнажает неадекватность клинически доступных стратегий скрининга. Безусловно, скрининговые тесты со специфичностью, близкой к 100%, позволят избежать большого количества ложноположительных результатов [34]. В отличие от 10% пациентов с РПЖ, имеющих семейный анамнез заболевания, для 90–95% спорадических случаев РПЖ в настоящее время не существует подходящего скринингового теста [35]. Более того, скрининг на спорадический РПЖ до сих пор считался нереалистичным [19].

Поскольку СД2 является очень распространенным заболеванием, скрининг на РПЖ в этой популяции в целом будет невозможен. Однако внезапное повышение гликемии у пациентов с ранее хорошо контролируемым СД2 может быть признаком РПЖ. В последние годы во многих исследованиях были предложены различные стратегии стратификации риска среди пациентов с СД2. Для пациентов с ранее установленным диагнозом СД2 Дуан Х. с соавт. (2021) обозначили возраст 65 лет и старше как фактор риска, и предложили четыре биомаркера для скрининга [18] (табл. 6).

Вероятно, лица с СД de novo являются наиболее значимой группой высокого риска РПЖ. В то время как СД2 является распространенным явлением, впервые выявленный СД встречается гораздо реже. Когорта субъектов с СД de novo предоставляется крайне перспективной для создания скрининговых программ. Так, в исследованиях показано, что бессимптомные пациенты с РПЖ, выявленным при обследовании по поводу гипергликемии, действительно диагностировались на более ранних стадиях и имели лучший прогноз [36]. Однако по некоторым данным, учитывающим уровни ежегодной заболеваемости СД и РПЖ, традиционный скрининг во всей группе СД de novo будет связан

с существенными затратами [23]. Вероятно, учет дополнительных факторов среди пациентов с впервые выявленным СД сможет более точно определить группу пациентов, подлежащих скринингу. Muniraj Т. с соавт. (2012), учитывая редкость РПЖ в общей популяции, предложили 3-ступенчатый подход к его раннему выявлению среди пациентов с впервые выявленным диабетом: (1) выявление пациентов с впервые диагностированным СД; (2) дополнительная стратификация риска (вторичный скрининг); (3) проведение визуализирующих исследований [19].

Впервые выявленный СД «с поздним началом» рассматривается как фактор риска РПЖ. Так, в одном из самых крупных исследований Mizuno со соавт. (2015) было продемонстрировано, что РПЖ обнаруживается в течение 2 лет от установления диагноза СД у 0% пациентов в возрасте до 55 лет и у 33% лиц в возрасте ≥ 55 лет [37]. Хотя отрезная точка «позднего начала» точно не определена, на основе этих и более ранних наблюдений лица старше 50 лет с СД de novo рассматриваются как группа высокого риска для РПЖ [24]. Принимая во внимание, что среди людей с ПАК и СД у большинства был диагностирован СД в течение 24–36 месяцев до постановки диагноза рака, и часто наблюдалась потеря веса во время выявления диабета, возможным клиническим маркером следует считать непропорциональную тяжесть СД потерю массы тела [1; 8] (табл. 7).

При этом следует обратить внимание, что потеря массы тела до степени кахексии, не может рассматриваться как ранний маркер, т.к. в качестве ассоциированного с РПЖ симптома появляется значительно позже гипергликемии, в среднем за 2 месяца до диагностики РПЖ [26]. В целом для пациентов с СД de novo в возрасте >50 лет или с потерей массы тела, составляющим наибольшую часть популяции со спорадическим РПЖ,

Таблица 7
Сравнение
между диабетом,
связанным с РПЖ,
и СД2 [17]
Table 7.
Comparison
between pancreatic
cancer related dia-
betes and DM2 [17]

Сахарный диабет 2 типа	Диабет, связанный с РПЖ
Не связано с опухолью	Разрешение диабета после хирургического вмешательства (резекция опухоли ПЖ)
Обычно ассоциируется с увеличением веса	Ассоциированная с РПЖ потеря веса – до начала диабета
Диабет часто улучшается вместе с потерей веса	Гликемический контроль ухудшается вместе с потерей веса.

риск РПЖ, превышает среднепопуляционный в 7–132 раза [38].

Поиск моделей, предсказывающих риск РПЖ с целью формирования группы наиболее высокого риска, особенно активно ведется в течение последнего десятилетия. В исследовании Sagami R. с соавт. наличие и сочетание клинических показателей, особенно повышенного уровня ферментов ПЖ, уровня биомаркеров опухоли и острого панкреатита в анамнезе; факторы риска семейного РПЖ, СД и курения в анамнезе; а также патологические результаты визуализации, особенно опухоль и дилатации главного протока ПЖ, были признаны значимыми факторами, отличающими пациентов с ранней стадией (0–1) ПАК от пациентов без РПЖ [39]. Boursi B. с соавт. (2017) предложили предиктивную модель 3-х летнего риска

РПЖ, включающую возраст, изменение массы тела в год, курение, антидиабетические препараты, гемоглобин, триглицериды, креатинин и щелочную фосфатазу [40]. Sharma A. с соавт. (2018) предложили модель END-PAC для расчета риска РПЖ среди пациентов старше 50 лет с впервые выявленным СД, учитывающий 3 параметра – уровень глюкозы крови, дельту массы тела, возраст выявления СД. Модель позволяет выделить 3 группы пациентов: низкий риск (суммарный балл ≤ 0 ; лечение СД 2 типа), умеренный риск (суммарный балл 1–2; -х летняя заболеваемость РПЖ в группе 0,5%; желательна дообследование с определением новых биомаркеров РПЖ); высокий риск (суммарный балл ≥ 3 балла; 3-х летняя заболеваемость РПЖ в группе 3,6%; требуется проведения КТ и эндоскопического УЗИ) [24].

Процедуры скрининга

До сих пор рекомендации по системному скринингу пациента с диабетом для выявления ПАК не стандартизированы [15]. Эффективная ранняя диагностика остается сложной и зависит в основном от методов визуализации и разработки методологий скрининга с использованием высокочувствительных и специфических биомаркеров.

Возможности ранней визуализации в группе риска на сегодняшний день не совсем ясны. Методы визуализации представляют собой золотой стандарт диагностики ПАК. Первый выбор – трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), однако его чувствительность в диагностике РПЖ составляет 50%–70%. Его точность низка при опухолях <1 см, которые обычно операбельны, а также при ожирении и метеоризме. КТ обладает лучшей точностью диагностики; однако низкая распространенность ПАК и лучевая нагрузка, связанная с этим методом, не позволяют использовать его в качестве скринингового теста. Шансы на правильный диагноз также высоки с использованием эндоскопического УЗИ или эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, но опять же низкая распространенность ПАК в сочетании с бременем эндоскопического вмешательства для пациента исключают применение этих диагностических методов для скрининга. Кроме того, существуют мнение об экономической нецелесообразности использовать КТ или эндоскопическую визуализацию для скрининга, поскольку эти методы связаны с высокими затратами для системы здравоохранения. КТ и МР-холангиопанкреатография не способны

обнаружить опухоль с небольшим диаметром [41]. Тем не менее, согласно современным подходам рекомендуется проводить скрининг с помощью эндоскопического УЗИ и/или МРТ ПЖ в возрасте 50 лет при несемейном РПЖ [42, 43, 44].

Ограниченность визуализирующих техник в раннем выявлении РПЖ у пациентов с СД обосновывает активный поиск биологических маркеров. На сегодняшний день СА19–9 – практически единственный биомаркер, рутинно используемый для диагностики РПЖ, характеризуется неоптимальными показателями чувствительности и специфичности и не может использоваться в качестве единственно возможного скринингового теста [25, 45]. Поиск подходящих биомаркеров является сложной задачей при относительно редком заболевании, таком как РПЖ, и, кроме того, наличие диабета может привести к ошибочным оценкам. Прогностическая ценность новых биомаркеров может быть различной. В частности, исследование Oldfield L с соавт. (2022) показало, что из 34 потенциальных биомаркеров РПЖ комбинация адипонектина и антагониста рецептора интерлейкина-1 продемонстрировала наиболее сильный диагностический потенциал для дифференциации диабета, ассоциированного с РПЖ, от СД2 [25]. Опубликовано множество исследований различных протеомных (CA19–9, CEA, CEMIP, TSP-1, TSP-2, VNN1, MUC1, MUC2), метаболомных (M2-пируваткиназа, пальмитиновая кислота, инозитол, пролин, церамид, фосфатидилхолин, изоцитрат и др.), генетических (KRAS, GNAS, SMAD4, TP53) и транскриптомных (miR-486-5p, –16, –24, –27a, –30a.5p, –323-3p, –20a, –25, –29c, –483

5р) биомаркеров, хотя до сих пор ни один из них не получил рутинного клинического применения [46–53]. Поиск простого и экономически эффективного маркера все еще продолжается. Все чаще появляются сообщения о «комплексном биомаркере», как совокупности метаболических параметров, насчитывающих в некоторых работах несколько десятков [54]. Подробное обсуждение этой темы выходит за рамки данной статьи, но основные направления поиска заслуживают упоминания.

Поскольку метаболом тесно связан с фенотипом, метаболомика все чаще предлагается в качестве перспективной технологии для обнаружения биомаркеров при раке [55–58]. РПЖ развивается в условиях дефицита питания и гипоксической микросреды, характеризующейся низким ангиогенезом и большим количеством плотной соединительной ткани, клетки раковые клетки перепрограммируют свой метаболизм, чтобы выжить в этих условиях и поддерживать повышенную скорость пролиферации, которая не проявляется нормальными клетками [59, 60]. Вследствие этих изменений в сыворотке крови пациента могут появляться специфические метаболиты, которые можно использовать в качестве биомаркеров [61–65]. В недавно опубликованном исследовании среди наиболее дискриминантных метаболитов предварительно идентифицировали 86 соединений, на основании анализа которых в многомерную модель оценки риска были включены 9 показателей – фосфатидилсерин, триглицериды, 4-оксо-ретиноевая кислота, сульфат андростерона, лизофосфатидилхолин, LysoPE, фенилаланил-фенилаланин, дегидроэпиандростерона сульфат, полностью транс-декапренилдифосфатсинтаза [45]. Mayerle с соавт. идентифицировали панель биомаркеров, состоящую из других девяти метаболитов (пролин, сфингомиелин (d18:2, C17:0), фосфатидилхолин, изоцитрат, сфинганин-1-фосфат, гистидин, пируват, керамид, сфингомиелин (d17:1, C18:0)) плюс CA19–9, с чувствительностью 89,9%, специфичностью 91,3% для дифференциации ПАК от хронического панкреатита [66]. Две группы метаболитов, – первичные метаболиты

(орнитин, уридин, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, ксантин, гипоксантин и др.) и фосфолипиды, были проанализированы в работе Iwano T. (2021). В итоге в скрининговый алгоритм были включены 36 статистически значимых метаболитов (15 первичных метаболитов, включая орнитин, уридин, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, ксантин, гипоксантин и др., и 28 фосфолипидов) в качестве коллективного биомаркера, что улучшило результаты на 97,4% [67].

Еще одно перспективное направление в поиске ранних биомаркеров ПАК базируется на современном представлении об этапности развития патологии от предраковых изменений до рака (сроки развития PanINs до прогрессирующего рака варьируют вплоть до 10 лет до диагностики РПЖ) и акцентирует внимание не на активности и метаболизме самих раковых клеток, а на активности «опухолевого окружения» – стромальных клеток [68–71]. Возможно, что раковые клетки и/или окружающие стромальные клетки, в частности панкреатические звездчатые клетки (доминирующие коллаген-продуцирующие клетки стромы ПАК), секретируют факторы, не только ответственные за регуляцию микроокружения РПЖ и микроокружение метастатических очагов, рост и выживание раковых клеток, их метастатическое перемещение [72–78], но и опосредующие развитие инсулинорезистентности и гипергликемии [79–81]. Perera CJ с соавт. (2021), обсуждая гипотезу, согласно которой секретируемые PanINs, раковыми и звездчатыми клетками факторы доставляются до органов-мишеней, участвующих в гомеостазе глюкозы (гепатоциты, миоциты, адипоциты), внеклеточными везикулами – экзосомами, предполагают, что возможными будущим ранними маркерами РПЖ у пациентов с гипергликемией могут стать компоненты экзосомального груза [17].

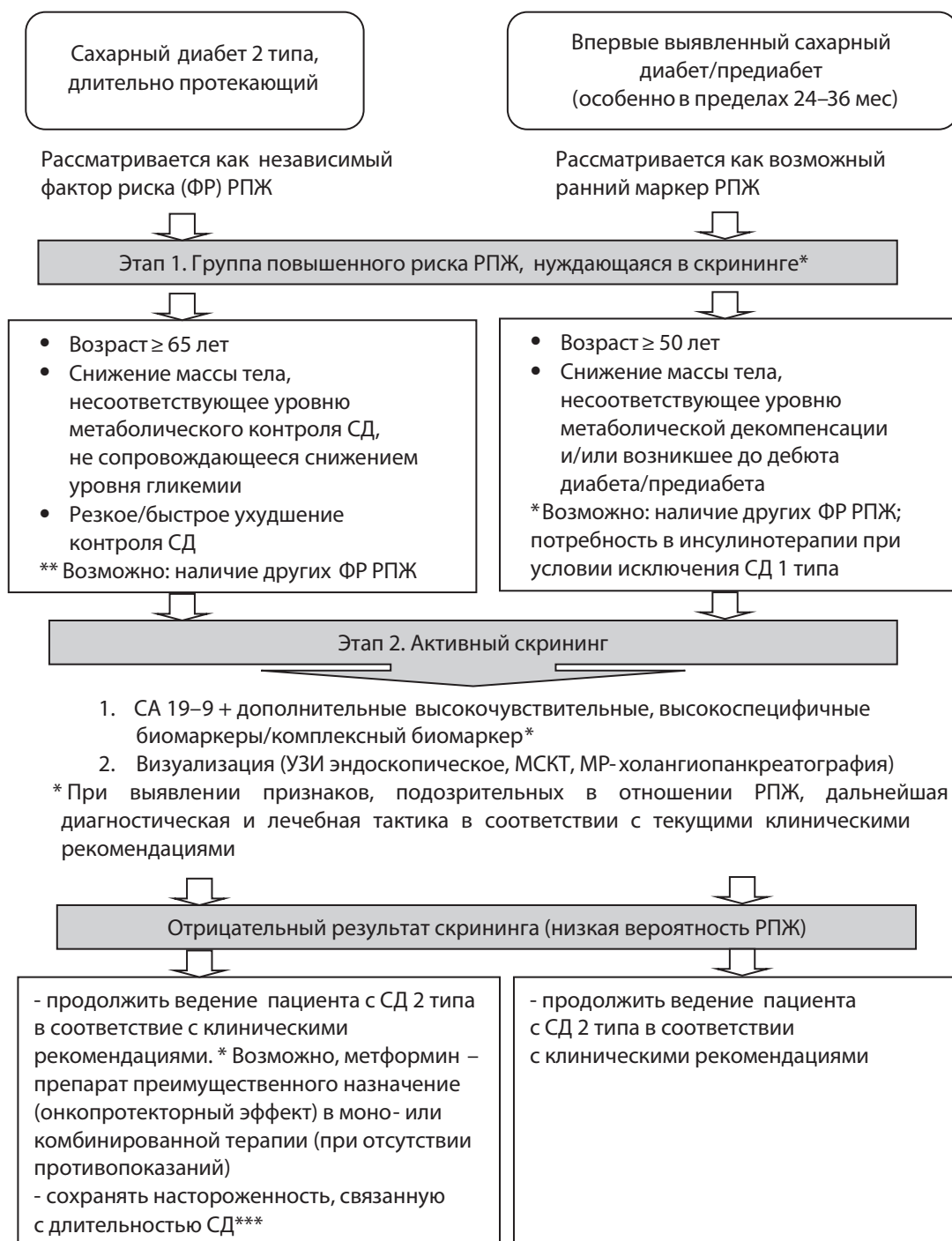
Таким образом, на сегодняшний день подходы к скринингу РПЖ среди пациентов с диабетом ориентированные на особые группы повышенного риска можно схематично представить следующим (рис. 2).

В качестве заключения

РПЖ является 4-й ведущей причиной смерти среди всех видов рака. РПЖ очень агрессивен с низкой 5-летней общей выживаемостью. Хотя этиология РПЖ по-прежнему остается в основном неизвестной, диабет является одним из множества признанных факторов риска. Существует двуправленная связь между РПЖ и СД. СД является как следствием (впервые выявленный СД – как паранеопластический синдром), так и фактором риска РПЖ (длительно протекающий СД 2 типа). Гипергликемия является ранним признаком РПЖ, формирующимся за 2–3 года до обнаружения опухоли. До сих пор рекомендации по системному скринингу пациента с диабетом для выявления ПАК не стандартизированы. Для формирования

группы повышенного риска РПЖ среди пациентов с СД следует учитывать дополнительные клинические признаки. Клиническими признаками повышенного риска РПЖ у пациентов с впервые выявленным СД является возраст ≥ 50 лет и снижение массы тела, несоответствующее тяжести диабета и/или возникшее до СД; у пациентов с длительно существующим СД2 – возраст ≥ 65 лет, быстрое ухудшение контроля заболевания, снижение массы тела. Эффективная ранняя диагностика РПЖ остается сложной и, вероятно, в наибольшей степени зависит от методов визуализации и разработки методологий скрининга с использованием высокочувствительных и специфических биомаркеров.

Рисунок 2.
Принципиальная
схема скрининга
РПЖ у бессимптом-
ных пациентов
с СД/предиабетом
Figure 2.
Schematic diagram
of pancreatic
cancer screening
in asymptomatic
patients with DM/
prediabetes.



* Возможна дополнительная стратификация по степени риска; ** панель биомаркеров в стадии изучения; *** необходимость и характер динамического наблюдения группы риска требует уточнения

Литература | References

- Rickels M.R., Norris A.W., Hull R.L. A tale of two pancreases: exocrine pathology and endocrine dysfunction. *Diabetologia*. 2020;63(10):2030–2039. doi:10.1007/s00125-020-05210-8
- Ministry of Health of the Russian Federation. *Clinical recommendations. Pancreatic cancer*. (In Russian) Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/355_1 (Accessed: 05.05.2021)
Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Клинические рекомендации. Рак поджелудочной железы*. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/355_1
- GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2019;4(12): 934–947. doi:10.1016/S2468-1253(19)30347-4
- Rawla P., Sunkara T., Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019;10(1):10–27. doi:10.14740/wjon1166
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. doi:10.3322/caac.21660
- Satyananda V., Gupta R., Hari D.M., et al. Advances in Translational Research and Clinical Care in Pancreatic Cancer: Where Are We Headed?. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:7690528. doi:10.1155/2019/7690528
- Ose D.J., Viskochil R., Holowatyj A.N., et al. Understanding the Prevalence of Prediabetes and Diabetes in Patients With Cancer in Clinical Practice: A Real-World Cohort Study. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(6):709–718. doi:10.6004/jnccn.2020.7653
- Aggarwal G., Kamada P., Chari S.T. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas*. 2013;42(2):198–201. doi:10.1097/MPA.0b013e3182592c96
- Pergolini I., Schorn S., Jäger C., et al. Diabetes mellitus in intraductal papillary mucinous neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2021;169(2):411–418. doi:10.1016/j.surg.2020.07.006
- Woodmansey C., McGovern A.P., McCullough K.A., et al. Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1486–1493. doi:10.2337/dc17-0542
- Vujasinovic M., Zaletel J., Tepes B., et al. Low prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Pancreatol*. 2013 Jul-Aug;13(4):343–6. doi:10.1016/j.pan.2013.05.010
- Ewald N., Kaufmann C., Raspe A., Kloer H.U., Bretzel R.G., Hardt P.D. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(4):338–42. doi:10.1002/dmrr.2260
- Chari S.T., Leibson C.L., Rabe K.G., et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129(2):504–511. doi:10.1016/j.gastro.2005.05.007
- Andersen D.K., Korc M., Petersen G.M., et al. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*. 2017;66(5):1103–1110. doi:10.2337/db16-1477
- Roy A., Sahoo J., Kamalanathan S., et al. Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic. *World J Gastroenterol*. 2021;27(30):4939–4962. doi:10.3748/wjg.v27.i30.4939
- Yoon B.H., Ang S.M., Alabd A., et al. Pancreatic Cancer-Associated Diabetes is Clinically Distinguishable From Conventional Diabetes. *J Surg Res*. 2021;261:215–225. doi:10.1016/j.jss.2020.12.015
- Perera C.J., Falasca M., Chari S.T., et al. Role of Pancreatic Stellate Cell-Derived Exosomes in Pancreatic Cancer-Related Diabetes: A Novel Hypothesis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5224. doi:10.3390/cancers13205224
- Duan X., Wang W., Pan Q., Guo L. Type 2 Diabetes Mellitus Intersects With Pancreatic Cancer Diagnosis and Development. *Front Oncol*. 2021;11:730038. doi:10.3389/fonc.2021.730038
- Muniraj T., Chari S.T. Diabetes and pancreatic cancer. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2012;58(4):331–345. PMID: 23207610; PMCID: PMC3932318.
- Lee D.Y., Yu J.H., Park S., et al. The influence of diabetes and antidiabetic medications on the risk of pancreatic cancer: a nationwide population-based study in Korea. *Sci Rep*. 2018;8(1):9719. doi:10.1038/s41598-018-27965-2
- Shahid R.K., Ahmed S., Le D., Yadav S. Diabetes and Cancer: Risk, Challenges, Management and Outcomes. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5735. doi:10.3390/cancers13225735
- Scafoglio C., Hirayama B.A., Kepe V., et al. Functional expression of sodium-glucose transporters in cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015 28;112(30): E4111–9. doi:10.1073/pnas.1511698112
- Sharma A., Chari S.T. Pancreatic Cancer and Diabetes Mellitus. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):466–478. doi:10.1007/s11938-018-0197-8
- Sharma A., Kandlakunta H., Singh Nagpal S.J., et al. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients with New-onset Diabetes. *Gastroenterology*. 2018;155(3):730–739.e3. doi:10.1053/j.gastro.2018.05.023
- Oldfield L., Evans A., Rao R.G., et al. Blood levels of adiponectin and IL-1Ra distinguish type 3c from type 2 diabetes: Implications for earlier pancreatic cancer detection in new-onset diabetes. *EBioMedicine*. 2022;75:103802. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103802
- Sah R.P., Nagpal S.J., Mukhopadhyay D., Chari S.T. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(7):423–433. doi:10.1038/nrgastro.2013.49
- Permert J., Larsson J., Fruin A.B., et al. Islet hormone secretion in pancreatic cancer patients with diabetes. *Pancreas*. 1997;15(1):60–8. doi:10.1097/00006676-199707000-00009
- Hart P.A., Baichoo E., Bi Y., et al. Pancreatic polypeptide response to a mixed meal is blunted in pancreatic head cancer associated with diabetes mellitus. *Pancreatol*. 2015; 15(2):162–6. doi:10.1016/j.pan.2015.02.006. Epub 2015
- Liao W.C., Huang B.S., Yu Y.H., et al. Galectin-3 and S100A9: Novel Diabetogenic Factors Mediating Pancreatic Cancer-Associated Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1752–1759. doi:10.2337/dc19-0217
- El-Gohary, Yousef and Gittes, George (2018). Structure of Islets and Vascular Relationship to the Exocrine

- Pancreas. *Pancreapedia*: Exocrine Pancreas Knowledge Base. doi:10.3998/panc.2017.10
31. Longnecker Daniel S. 2021. Anatomy and Histology of the Pancreas. *Pancreapedia*: Exocrine Pancreas Knowledge Base. doi:10.3998/panc.2021.01
 32. Dybala M. P., Kuznetsov A., Motobu M., et al. Integrated pancreatic blood flow: bi-directional microcirculation between endocrine and exocrine pancreas. *Diabetes*. 2020; 69(7):1439–1450. doi:10.2337/db19–1034
 33. Chung K. M., Singh J., Lawres L., et al. Endocrine-exocrine signaling drives obesity-associated pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell*. 2020; 181(4):832–847.e18. doi:10.1016/j.cell.2020.03.062
 34. Pereira S. P., Oldfield L., Ney A., et al. Early detection of pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):698–710. doi:10.1016/S2468–1253(19)30416–9
 35. Stoffel E. M., McKernin S.E., Brand R., et al. Evaluating susceptibility to pancreatic cancer: ASCO provisional clinical opinion. *J Clin Oncol*. 2019;37(2):153–164. doi:10.1200/JCO.18.01489
 36. Takikawa T., Kikuta K., Kume K., et al. New-Onset or Exacerbation of Diabetes Mellitus Is a Clue to the Early Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Tohoku J Exp Med*. 2020;252(4):353–364. doi:10.1620/tjem.252.353
 37. Mizuno S., Nakai Y., Isayama H., et al. Risk factors and early signs of pancreatic cancer in diabetes: screening strategy based on diabetes onset age. *J Gastroenterol*. 2013;48(2):238–46. doi:10.1007/s00535–012–0622-z
 38. Bruenderman E. H., Martin R. C. 2nd. High-risk population in sporadic pancreatic adenocarcinoma: guidelines for screening. *J Surg Res*. 2015;194(1):212–219. doi:10.1016/j.jss.2014.06.046
 39. Sagami R., Sato T., Mizukami K., et al. Diagnostic Strategy of Early Stage Pancreatic Cancer via Clinical Predictor Assessment: Clinical Indicators, Risk Factors and Imaging Findings. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2):377. doi:10.3390/diagnostics12020377
 40. Boursi B., Finkelman B., Giantonio B. J., et al. A Clinical Prediction Model to Assess Risk for Pancreatic Cancer Among Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology*. 2017;152(4):840–850.e3. doi:10.1053/j.gastro.2016.11.046
 41. Elbanna K. Y., Jang H. J., Kim T. K. Imaging diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a comprehensive review. *Insights Imaging*. 2020. 25;11(1):58. doi:10.1186/s13244–020–00861-y
 42. Syngal S., Brand R. E., Church J. M., et al. American College of Gastroenterology ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:223–262. doi:10.1038/ajg.2014.435
 43. Ulrich C. D., Consensus Committees of the European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases. Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group, International Association of Pcreatology Pancreatic cancer in hereditary pancreatitis: consensus guidelines for prevention, screening and treatment. *Pancreatol*. 2001;1(5):416–22. doi:10.1159/000055841
 44. Rulyak S. J., Lowenfels A. B., Maisonneuve P., Brentnall T. A. Risk factors for the development of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1292–9. doi:10.1016/s0016–5085(03)00272–5
 45. Martín-Blázquez A., Jiménez-Luna C., Díaz C., et al. Discovery of Pancreatic Adenocarcinoma Biomarkers by Untargeted Metabolomics. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4):1002. doi:10.3390/cancers12041002
 46. Cohen J.D., et al.. Combined circulating tumor DNA and protein biomarker-based liquid biopsy for the earlier detection of pancreatic cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(38):10202–10207. doi:10.1073/pnas.1704961114
 47. O'Brien D.P., Sandanayake N. S., Jenkinson C., et al. Serum CA19–9 is significantly upregulated up to 2 years before diagnosis with pancreatic cancer: implications for early disease detection. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 622–31. doi:10.1158/1078–0432.CCR-14–0365
 48. Kim J., Bamlet W. R., Oberg A. L., et al. Detection of early pancreatic ductal adenocarcinoma with thrombospondin-2 and CA19–9 blood markers. *Sci Transl Med*. 2017;9(398):eaah5583. doi:10.1126/scitranslmed.aah5583
 49. Jenkinson C., Elliott V. L., Evans A., et al. Decreased serum thrombospondin-1 levels in pancreatic cancer patients up to 24 months prior to clinical diagnosis: association with diabetes mellitus. *Clin Cancer Res*. 2016;22(7):1734–1743. doi:10.1158/1078–0432.CCR-15–0879
 50. Tanaka M., Heckler M., Liu B., et al. Cytologic analysis of pancreatic juice increases specificity of detection of malignant IPMN – a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(11):2199–2211.e21. doi:10.1016/j.cgh.2018.12.034
 51. Johansen J.S., Calatayud D., Albieri V., et al. The potential diagnostic value of serum microRNA signature in patients with pancreatic cancer. *Int J Cancer*. 2016;139(10):2312–24. doi:10.1002/ijc.30291
 52. Kang M., Qin W., Buya M., et al. VNN1, a potential biomarker for pancreatic cancer-associated new-onset diabetes, aggravates paraneoplastic islet dysfunction by increasing oxidative stress. *Cancer Lett*. 2016;373(2):241–50. doi:10.1016/j.canlet.2015.12.031
 53. Lee H.S., Jang C. Y., Kim S. A., et al. Combined use of CEMIP and CA 19–9 enhances diagnostic accuracy for pancreatic cancer. *Sci Rep*. 2018;8(1):3383. doi:10.1038/s41598–018–21823-x
 54. Mellby L.D., Nyberg A. P., Johansen J. S., et al. Serum biomarker signature-based liquid biopsy for diagnosis of early-stage pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 2887–94. doi:10.1200/JCO.2017.77.6658
 55. Robinson M.R., Miller R. A., Spellman D. S. Mass Spectrometry-Based Biomarkers in Drug Development. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1140:435–449. doi:10.1007/978–3–030–15950–4_25. PMID: 31347063.
 56. Schrimpe-Rutledge A.C., Codreanu S.G., Sherrod S.D., McLean J. A. Untargeted Metabolomics Strategies-Challenges and Emerging Directions. *J. Am. Soc. Mass Spectrom*. 2016;27:1897–1905. doi:10.1007/s13361–016–1469-y
 57. Cheung P.K., Ma M. H., Tse H. F., et al. The applications of metabolomics in the molecular diagnostics of cancer. *Expert Rev. Mol. Diagn*. 2019;19:785–793. doi:10.1080/14737159.2019.1656530
 58. Roig B., Rodríguez-Balada M., Samino S., et al. Metabolomics reveals novel blood plasma biomarkers associated to the BRCA1-mutated phenotype of human breast cancer. *Sci. Rep*. 2017;7:17831. doi:10.1038/s41598–017–17897–8
 59. Gu W., Tong Z. Clinical Application of Metabolomics in Pancreatic Diseases: A Mini-Review. *Lab. Med*. 2020;51:116–121. doi:10.1093/labmed/lmz046
 60. Kamphorst J.J., Nofal M., Commisso C., et al. Human pancreatic cancer tumors are nutrient poor and tumor cells actively scavenge extracellular protein. *Cancer Res*. 2015;75:544–553. doi:10.1158/0008–5472.CAN-14–2211

61. Tao L., Zhou J., Yuan C., et al. Metabolomics identifies serum and exosomes metabolite markers of pancreatic cancer. *Metabolomics*. 2019;15:86. doi:10.1007/s11306-019-1550-1
62. Morin A., Letouze E., Gimenez-Roqueplo A.P., Favier J. Oncometabolites-driven tumorigenesis: From genetics to targeted therapy. *Int. J. Cancer*. 2014;135:2237–2248. doi:10.1002/ijc.29080
63. Zhang L., Jin H., Guo X., et al. Distinguishing pancreatic cancer from chronic pancreatitis and healthy individuals by (1) H nuclear magnetic resonance-based metabolomic profiles. *Clin. Biochem*. 2012;45:1064–1109. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.05.012
64. Kobayashi T., Nishiumi S., Ikeda A., et al. A novel serum metabolomics-based diagnostic approach to pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2013;22:571–579. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-1033.
65. Micháľková L., Horník Š., Sýkora J., et al. Diagnosis of pancreatic cancer via 1H NMR metabolomics of human plasma. *Analyst*. 2018;143:5974–5978. doi:10.1039/C8AN01310A
66. Mayerle J., Kalthoff H., Reszka R., et al. Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis [published correction appears in Gut. 2018;67(5):994]. *Gut*. 2018;67(1):128–137. doi:10.1136/gutjnl-2016-312432
67. Iwano T., Yoshimura K., Watanabe G., et al. High-performance Collective Biomarker from Liquid Biopsy for Diagnosis of Pancreatic Cancer Based on Mass Spectrometry and Machine Learning. *J Cancer*. 2021;12(24):7477–7487. doi:10.7150/jca.63244
68. Kleeff J., Korc M., Apte M., et al. Pancreatic cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016;2:1–22. doi:10.1038/nrdp.2016.22
69. Apte M.V., Wilson J.S., Lugea A., Pandol S.J. A starring role for stellate cells in the pancreatic cancer microenvironment. *Gastroenterology*. 2013;144:1210–1219. doi:10.1053/j.gastro.2012.11.037
70. Apte M.V., Wilson J.S. A multipronged approach to pancreatic cancer treatment. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2016;13:385–387. doi:10.1038/nrgastro.2016.75
71. Melstrom L.G., Salazar M.D., Diamond D.J. The pancreatic cancer microenvironment: A true double agent. *J Surg Oncol*. 2017 Jul;116(1):7–15. doi:10.1002/jso.24643
72. Yan Y., Fu G., Ming L. Role of exosomes in pancreatic cancer. *Oncol Lett*. 2018;15(5):7479–7488. doi:10.3892/ol.2018.8348
73. Emmanouilidi A., Paladin D., Greening D.W., Falasca M. Oncogenic and Non-Malignant Pancreatic Exosome Cargo Reveal Distinct Expression of Oncogenic and Prognostic Factors Involved in Tumor Invasion and Metastasis. *Proteomics*. 2019 Apr;19(8): e1800158. doi:10.1002/pmic.201800158
74. Zhang W., Xing J., Liu T., et al. Small extracellular vesicles: from mediating cancer cell metastasis to therapeutic value in pancreatic cancer. *Cell Commun Signal*. 2022;20(1):1. doi:10.1186/s12964-021-00806-y
75. Zhang H., Xing J., Dai Z., Wang D., et al. Exosomes: the key of sophisticated cell-cell communication and targeted metastasis in pancreatic cancer. *Cell Commun Signal*. 2022;20(1):9. doi:10.1186/s12964-021-00808-w
76. Li M., Guo H., Wang Q., et al. Pancreatic stellate cells derived exosomal miR-5703 promotes pancreatic cancer by downregulating CMTM4 and activating PI3K/Akt pathway. *Cancer Lett*. 2020;490:20–30. doi:10.1016/j.canlet.2020.06.009
77. Sun W., Ren Y., Lu Z., Zhao X. The potential roles of exosomes in pancreatic cancer initiation and metastasis. *Mol Cancer*. 2020;19(1):135. doi:10.1186/s12943-020-01255-w
78. Waldenmaier M., Seibold T., Seufferlein T., Eiseler T. Pancreatic Cancer Small Extracellular Vesicles (Exosomes): A Tale of Short- and Long-Distance Communication. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4844. doi:10.3390/cancers13194844
79. Korc M. Pancreatic cancer-associated diabetes is an “exosomopathy”. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1508–10. doi:10.1158/1078-0432
80. Javeed N., Sagar G., Dutta S.K., et al. Pancreatic Cancer-Derived Exosomes Cause Paraneoplastic β -cell Dysfunction [published correction appears in Clin Cancer Res. 2015 Oct 1;21(19):4495]. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1722–1733. doi:10.1158/1078-0432
81. Wang L., Zhang B., Zheng W., et al. Exosomes derived from pancreatic cancer cells induce insulin resistance in C2C12 myotube cells through the PI3K/Akt/FoxO1 pathway. *Sci Rep*. 2017;7(1):5384. doi:10.1038/s41598-017-05541-4