

総 説 (2023年度横浜市立大学医学研究奨励賞受賞研究)

DECT/EUSによる画像診断と
バイオマーカーの融合による膵癌早期診断法の確立

栗 田 裕 介

横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学
横浜市立大学附属病院 内視鏡センター

要 旨: 膵癌は5年生存率8.5%と予後不良であり、根治的な外科治療が可能な早期診断がカギとなる。我々は地域連携システムと精密画像診断法を用い膵癌の早期診断を推進し、切除率を向上させ大きさ10mm以下の小膵癌を早期診断することで、膵癌の予後改善を目指す横浜早期膵癌診断プロジェクトを開始した。膵癌のリスクを有する症例を、地域連携システムを利用して、当院に紹介してもらい、Dual Energy CT (DECT)、超音波内視鏡 (EUS) を使用して精密画像精査を行っている。また我々は液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC/MS/MS) 等を用いて、困難とされてきたグライコプロテオミクスによりバイオマーカーを効率的に探索する方法を開発した。既に膵癌のほか、乳癌、大腸癌などの新たな血液糖タンパク質バイオマーカーを発見し、企業との共同研究につなげているが、早期膵がん診断マーカー開発には至っていなかった。そこで今回、早期膵癌プロジェクトにより集積した症例を対象に膵癌の早期診断における血液バイオマーカーの有用性の検討を実臨床下で行うことを開始した。腫瘍部と非腫瘍部の比較グライコプロテオミクスによりバイオマーカー候補を絞り込み、エクソソームや血液中のマーカー候補を定量解析することで、バイオマーカーの特定を試みている。本プロジェクトの目的は、膵癌のDECT・EUSによる画像診断による早期診断と、有用な血液バイオマーカーを同定することであり、患者の生命予後の延長に寄与することである。

Key words: 膵癌 (pancreatic cancer), 超音波内視鏡 (Endoscopic ultrasound), Dual Energy CT, バイオマーカー (tumor marker), 腫瘍マーカー (Biomarker)

はじめに

横浜市立大学附属病院消化器内科・肝胆膵消化器病学は、地域連携システムと精密画像診断法を用い膵癌の早期診断を推進し、切除率を向上させ大きさ10mm以下の小膵癌を早期診断することで、膵癌の予後改善を目指す横浜早期膵癌診断プロジェクトを開始した。膵癌のリスクを有する症例を横浜市医療局提携のもと膵癌早期診断の啓蒙活動を実施し、地域連携システムを利用して当院に紹介し精密画像精査を行っている。その紹介症例をもとに、血液バイオマーカーと各種画像診断機器を駆使して膵癌の早期診断を試みている。

I. 膵癌早期診断プロジェクトの開始

現行の膵癌の根治可能な治療法は外科切除であるが、外科切除可能な状態で診断される患者は全体の20%程度とされ、多くは外科切除不能な予後不良な段階で診断されることが多い^{1,2)}。外科切除においても5年生存率は30%と低く、消化器癌の中では最も不良とされる³⁻⁵⁾。しかしながら膵癌の予後は腫瘍径に規定され、10mm以下の膵癌は予後良好であり、Stage 0・I期の早期膵癌であれば、5年生存率が80%超とされる⁶⁾。そのため膵癌の10mm以下の早期診断が予後向上のためにはカギとなる。膵癌の早期診断は、造影CT、MRI、超音波内視鏡など専門施設以外では実施不可能な侵襲的で負担の大きい検査

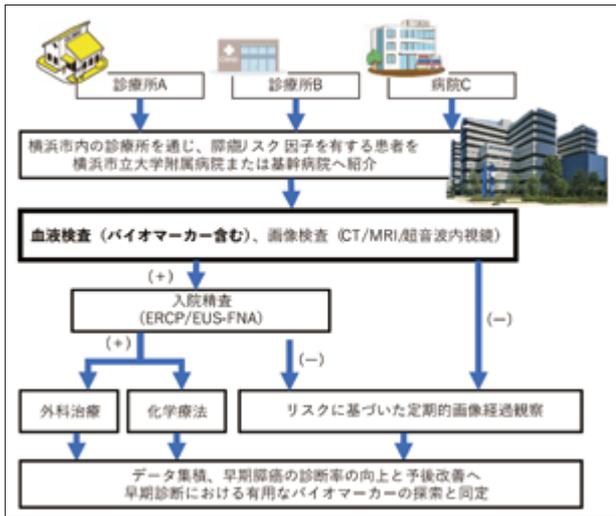


図1 横浜早期膵癌診断プロジェクトの流れ

が必須の状況であり、検診レベルで施行でき、早期診断が可能となる血液バイオマーカーの開発同定が囑望されている。しかし、実臨床下での血液バイオマーカーによる膵癌の早期診断は依然として確立していない。

このため国内外で尾道方式⁷⁾による20万人規模の人口圏での早期膵癌診断プロジェクトが進行・拡散している。我々は2023年1月より横浜市内の膵臓専門指導医が在籍する基幹病院（横浜市立大学附属市民総合医療センター、横浜市東部病院、横浜労災病院、横浜医療センター、昭和大学藤が丘病院）と協力し、地域連携システムと精密画像診断法を用い膵癌の早期診断を推進し、大きさ10mm以下の小膵癌を診断することで、横浜市民の健康維持に貢献する横浜早期膵癌診断プロジェクトを開始した（図1）。具体的には膵癌のリスクを有する男女を、地域連携システムを利用して、当院並びに基幹病院に紹介、超音波内視鏡（EUS）、Dual Energy CT（DECT）、MRIを使用した画像精査を行っている。横浜市全体370万人規模となる人口圏でのプロジェクトは前例がなく、かつてない規模の症例蓄積が期待される。また豊富な膵癌リスク患者を対象にすることで、膵癌の早期診断に対して有用な血液バイオマーカーの同定が期待される。

II. 画像診断の有用性の検討

A. 膵癌の画像診断

膵臓の画像診断は時に困難である。代表的な検査法としては腹部超音波、CT、MRIがあり、その次に内視鏡検査として超音波内視鏡（endoscopic ultrasound: EUS）、内視鏡的逆行性胆道膵管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP）があるが、膵腫瘍の診断においては、造影CTが最も中心的な役割を担う。機器の導入が広く進んでいるため国内の多くの施設で施行可



図2 DECTで撮影した膵癌の一例

*: 膵癌の腫瘍領域

(a) 膵実質相で得られた50KeV DECT像

(b) 膵実質相で得られた従来のCT画像（70KeV画像）。矢印の先端は上腸間膜動脈で、腫瘍と接触している；50KeV DECT像では上腸間膜動脈の180°を越えた背側への浸潤がより明瞭に示唆される。

能である。また近年のCT機器の進歩により短時間で、空間分解能優れた画像が撮影可能となっている。膵腫瘍の診断には多相のダイナミックCTが推奨される。特に膵実質相、門脈相、静脈相の3相を撮影するプロトコルが基本となる。典型的な膵癌は、膵実質相において強い乏血性腫瘍として描出され、時系列にそって漸増性に造影される。しかしながら、10mm以下の小膵癌は、性能が進歩した近年のCTによっても一般に腫瘍本体の検出は困難とされる⁶⁾。近年、遅延相にて小膵癌は濃染することが報告されている。遅延相を追加することで小さな膵癌を検出しやすくなる可能性があり、撮影可能であれば遅延相も確認する。また、CTは小型膵癌に出現する限局性の脂

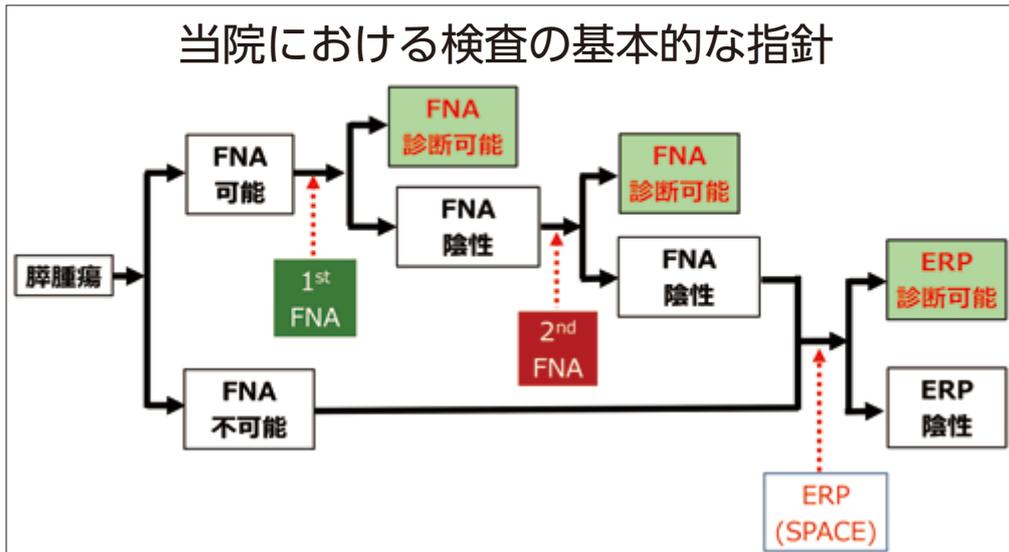


図3 当院における膵腫瘍の病理診断法の流れ

肪置換や、膵管拡張といった間接所見は検出可能である。特に限局性膵萎縮は、造影CTが超音波やMRI以上に検出しやすい可能性がある。限局性の膵萎縮は単純CTでも検出可能であることから、膵萎縮が確認された場合は、速やかにMRI、EUSといったより詳細な精査を検討することが望ましい。

B. Dual-Energy CT

CT撮像には近年実用化が始まったDual-Energy CT (DECT) により評価する。DECTは2種類の異なるX線エネルギー照射データを解析することで従来のCT値のみによる診断ではなく、任意のX線エネルギーをretrospectiveに計算する仮想単色X線画像や物質密度などマルチパラメーターによる診断を可能とする技術である。従来の撮影方法に比較して仮想の低KeV画像の作成が可能となる。DECTによる低KeVにより作成されたCT画像は、画像コントラスト差が強くなり早期膵癌の検出に有用な可能性が示唆されている⁸⁻¹⁰。我々もDECTによる膵癌描出の明瞭さ、画像コントラストの検討を行っており、画像上も明瞭に腫瘍が際立つことを認めた。膵実質相では癌の乏血性部分が際立ち、遅延相における造影効果が増強することから、小膵癌の画像診断における有用性が示唆される(図2)。当院ではDECTによる膵癌の診断能を算出し、従来型造影CTとの診断能の比較を行っている。

C. EUSによる画像診断とEUS-FNA・ERCPによる病理診断

またCTで膵癌を疑われた症例は積極的にEUSを行い早期膵癌の診断に努めている。EUSは内視鏡スコープの先端に超音波端子が付属した精密内視鏡検査であり、膵

臓に対する各種画像検査上でもっとも空間分解能に優れる。EUSは空間分解能に最も優れ、CTやMRIで指摘困難な小さな膵腫瘍を検出することが可能である。膵神経内分泌腫瘍の腫瘍径別の検出率を調べた報告では、CTにおいては10mm以上の検出率は96.8%、5-10mmでは79%、5mm以下は16.7%と腫瘍径が小さくなるほど感度が下がっていくが、EUSでは10mm以上は98.4%、5-10mmでは97.7%、5mm以下でも58.3%と小病変でも一定の感度が保たれ、5mm以上あれば98%の感度がある¹¹。我々はEUSを活用し、膵癌症例、非膵癌症例におけるB-mode画像による形態像、造影画像、微細血流画像の特徴を評価し、それぞれの診断能の検討を行っている。膵癌の病理診断において最も重要な検体採取法として超音波内視鏡下穿刺吸引法(EUS-FNA)がある。膵腫瘍に対する有用性はかねてより広く報告されているが¹²⁻¹⁶、10mm以下の小膵癌においても91%という良好な成績が報告されている¹⁷。しかし膵癌に限ると69%と低下するため¹⁷、EUS-FNAによる小膵癌の診断は困難な症例が多く存在することが課題となってきた。EUSにおいて膵癌は膵実質と比較し、低エコー領域として描出されるが、閉塞性膵炎や背景膵にある慢性膵炎の影響などにより、小病変は不明瞭になることが多い。また膵上皮内癌ともなると理論上病変部をEUSで描出することは困難と考えられるが、従来の病理組織学的検討を含めた報告では、膵上皮内癌において、癌周囲の主膵管周囲に限局的な膵管周囲の炎症と線維化を認め、同領域を低エコー領域として認識したとする報告もある¹⁸。しかし、この低エコー領域はあくまで炎症と線維化を反映している可能性が想定され、この領域に対してEUS-FNAを施行しても、炎症や線維化のみしか採取されず、偽陰性が得られる可能性がある。ゆえにEUS-FNAによる病理診断には限界があ

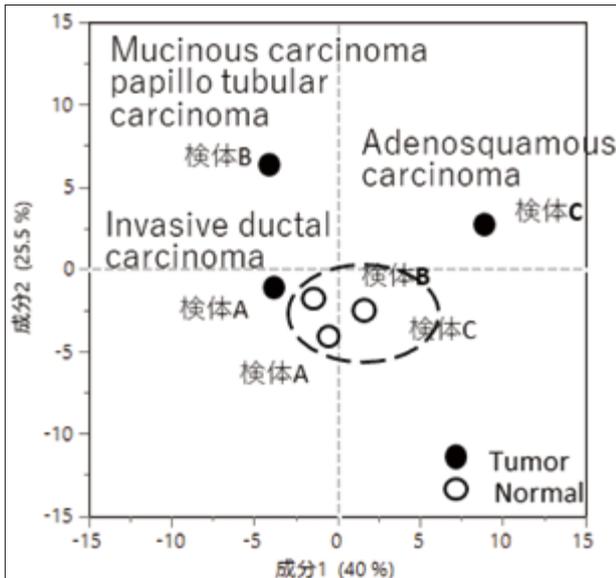


図4 乳がん腫瘍部●及び周辺非腫瘍部

り、低エコー領域を認めたとしても、EUS-FNAで診断できない場合があることに注意する。EUS-FNAによる腫瘍の穿刺困難な小腺癌や、穿刺自体が不可能な上皮内癌に対してはかねてよりERCPによって胆汁による細胞診検査の有用性が報告されてきた¹⁹⁻²¹⁾。またERCPにより膵管に経鼻チューブを留置したENPD連続細胞診法は72%以上の高い正診率が報告されている^{6,22,23)}。我々はEUS-FNAに加え、ERCP下細胞診を組み合わせる行うことによる正診率向上の試みを行ってきた(図3)。2013年から2023年に経験した10mm以下の小型膵腫瘍においてEUS-FNA単独による膵癌正診率は66%であったが、ERCP下細胞診を行うことで膵癌の正診率を91%まで向上させることに成功した。一般的な腫瘍を形成する膵癌はEUS-FNAによる病理組織学的診断が有用である一方、EUS-FNA困難な小病変、上皮内癌に対してはERCPを組み合わせることによって良好な診断能を有する可能性が示唆される。

Ⅲ. 血液バイオマーカーの同定

膵癌は予後不良なため、予後改善のために大きさ10mm以下の膵癌を確実に早期診断し、切除することが必要である。CA19-9に代表される血液糖タンパク質は、癌化に伴い糖鎖構造が変化することから、これまで様々ながんの腫瘍マーカーとして利用されてきた。しかし膵癌の早期段階において腫瘍マーカーが上昇することは稀であり、現状の診療では膵癌における消化器癌は血液バイオマーカーによる早期診断は困難とされている。そのため早期診断を目的としたマーカー探索研究が広く実施されている。本学生命医科学研究科学の川崎らは、LC/MS/MSを用いて、血液や組織中の糖タンパク質糖鎖を効率的に解析するシステムを開発し²⁴⁻²⁶⁾、本学臨床腫瘍科と共同で

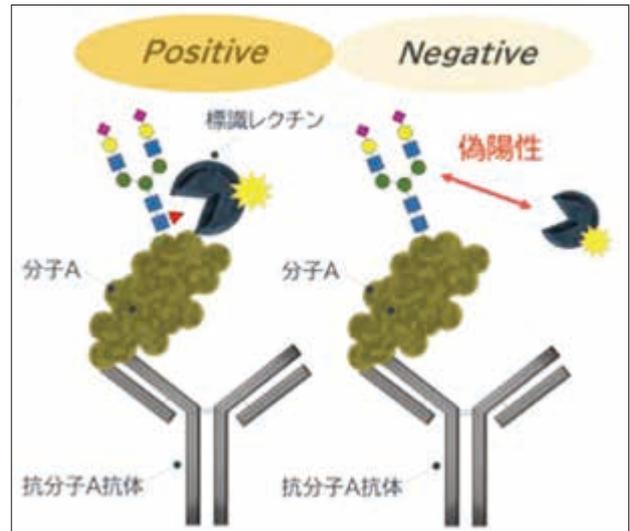


図5 糖タンパク質バイオマーカー

乳がん切除凍結標本の糖タンパク質の糖鎖を解析した。非腫瘍部では患者間で糖鎖分布に差はないが、腫瘍部では糖鎖分布が大きく変化していること、しかも、癌の種類によって変化の方向性が異なることが明らかになった(図4)。このことは、糖鎖は膵癌の癌腫特異的バイオマーカーとして利用できる可能性を示唆している。

これまで、がんのバイオマーカーの探索は様々な手法で行われている。ゲノム情報を基礎として、生体を構成している様々な分子を網羅的に調べていくオミックス解析が様々な癌種で行われている。多くの腫瘍マーカーが糖タンパク質の糖鎖の変化を利用しており、グライコプロテオミクスは有望なバイオマーカー開発アプローチとされる。膵癌関連糖タンパク質血液バイオマーカーの開発には、豊富な膵癌診療経験に加え、限られた生体試料中から腫瘍関連糖タンパク質を見出す高度なグライコプロテオミクス技術、さらには、その腫瘍関連糖タンパク質を特異性・再現性・頑健性に優れたバイオマーカーに発展させる技術が欠かせない。

近年、臨床検査では、糖タンパク質バイオマーカーはレクチンと抗体を組み合わせたサンドイッチ法により高感度・高選択的に測定されるようになった(図5)。そこで川崎らは、予め臨床検査に適したレクチンへの反応性が高い糖タンパク質集団を絞り込み、LC/MS/MSにより糖タンパク質を同定する「バイオマーカー探索システム」を開発した。そして、本学臨床腫瘍科と共同で、大腸癌[25]や膵癌のバイオマーカー候補の決定、特許出願、診断薬メーカーとの共同研究につなげた。本方法の特長である効率的なバイオマーカー候補確定能の高さは、症例数が限られる早期膵癌において重要と考えられる。我々、横浜市立大学附属病院では大都市型の早期膵癌診断プロ

ジェクトを開始し、さらなる症例蓄積が期待されることから、川崎らと共同で膵癌の早期診断に有用な血液バイオマーカーの検証を実臨床下で行うことを立案した。この計画では糖タンパク質の効率的解析技術を用いて、集積した膵癌の患者腫瘍組織検体および血清を解析する。すなわち、腫瘍組織と正常組織の比較グライコプロテオミクスによりバイオマーカー候補を絞り込み、エクソソームや血液中に存在するバイオマーカーを定量的に解析することで、バイオマーカーを特定する。このアプローチにより、膵癌の早期診断に有望なバイオマーカーが発見される可能性は高いと期待される。現在はまずレトロスペクティブに保存血清による解析を行っている。つまり、膵癌・非膵癌からなる対象者の血清、病理組織検体凍結標本の集積、病理学的に膵癌と診断された患者の血清、切除凍結標本を集積し、血清、組織標本のグライコプロテオミクス解析を行っている。具体的には腫瘍部および非腫瘍部の糖タンパク質をレクチン (LCA: α 1-6Fuc, MAM: NeuAc α 2-3Gal, MPL: T, Tn糖鎖抗原, Jacalin: ST, diST糖鎖抗原を認識) で分画し、LC/MS/MSを用いた定量グライコプロテオミクスを行い、統計的解析によりバイオマーカー候補糖タンパクを抽出する。膵癌患者および非膵癌患者の血清やエクソソーム中のバイオマーカー候補糖タンパク質を定量解析し、膵癌患者において有意に変動した糖タンパク質についてROC解析による診断能評価を行い、AUC > 0.8となる高診断能を有するバイオマーカーを選定し、候補バイオマーカーの臨床的意義を確認する。また切除凍結標本の定量プロテオミクスとバイオインフォマティクスにより、血液バイオマーカー候補と膵癌との関連性を検討する。このように膵癌の腫瘍マーカー、バイオマーカーを探索、同定し有用性を確認し、その結果に基づき、前向き研究の立案を行っている。

おわりに

横浜市立大学附属病院にて早期膵癌プロジェクトを継続して膵癌の診療を行い症例の蓄積をしていく。横浜早期膵癌診断プロジェクトに参加している横浜エリアの医療機関を受診した患者で、膵癌のリスク因子を有する患者、または膵癌が疑われるため膵の画像検査を必要とする患者を対象とする。DECT, EUSによる各画像診断の有用性の解析と報告をしていく。並行して膵癌のリスク患者に対し血液バイオマーカーの測定を行い、膵癌、または膵癌疑い診断された患者を5年間追跡する。本研究の目的は、膵癌の早期診断につながる画像診断法の確立、また有用な早期診断ならびに予後予測可能な血液バイオマーカーを同定することであり、これにより膵癌を早期診断し、患者の生命予後の延長に寄与を目指す。

文 献

- 1) Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M: Pancreatic cancer. *Lancet*, **378** (9791) : 607–620, 2011.
- 2) Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N: Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med*, **371**: 1039–1049, 2014.
- 3) Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A: Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, **71**(1): 7–33, 2021.
- 4) Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A: Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, **64**(1): 9–29, 2014.
- 5) Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, et al.: Pancreatic Cancer Registry in Japan: 20 Years of Experience. *Pancreas*, **28**(3): 219–230, 2004.
- 6) Kanno A, Masamune A, Hanada K, et al.: Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatology*, **18**(1): 61–67, 2018.
- 7) Hanada K, Okazaki A, Hirano N, et al.: Effective screening for early diagnosis of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, **29**(6): 929–939, 2015.
- 8) Liang H, Du S, Yan G, et al.: Dual-energy CT of the pancreas: comparison between virtual non-contrast images and true non-contrast images in the detection of pancreatic lesion. *Abdom Radiol (NY)*, **48**(8): 2596–2603, 2023.
- 9) McNamara MM, Little MD, Alexander LF, et al.: Multireader evaluation of lesion conspicuity in small pancreatic adenocarcinomas: complimentary value of iodine material density and low keV simulated monoenergetic images using multiphasic rapid kVp-switching dual energy CT. *Abdom Imaging*, **40**(5): 1230–1240, 2015.
- 10) Fujisaki Y, Fukukura Y, Kumagae Y, et al.: Value of Dual-Energy Computed Tomography for Detecting Small Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*, **51**(10): 1352–1358, 2022.
- 11) Kurita Y, Hara K, Kobayashi N, et al.: Detection rate of endoscopic ultrasound and computed tomography in diagnosing pancreatic neuroendocrine neoplasms including small lesions: A multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, **29**(8): 950–959, 2022.
- 12) Hartwig W, Schneider L, Diener MK, et al.: Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *Br J Surg*, **96**(1): 5–20, 2009.
- 13) Itoi T, Tsuchiya T, Itokawa F, et al.: Histological diagnosis by EUS-guided fine-needle aspiration biopsy in pancreatic solid masses without on-site cytopathologist: a single-center experience. *Dig Endosc*, **23**(Suppl 1): 34–

- 38, 2011.
- 14) Bournet B, Souque A, Senesse P, et al.: Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy coupled with KRAS mutation assay to distinguish pancreatic cancer from pseudotumoral chronic pancreatitis. *Endoscopy*, **41** (6): 552 – 557, 2009.
 - 15) Haba S, Yamao K, Bhatia V, et al.: Diagnostic ability and factors affecting accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic solid lesions: Japanese large single center experience. *J Gastroenterol*, **48** (8): 973 – 981, 2013.
 - 16) Volmar KE, Vollmer RT, Jowell PS, Nelson RC, Xie HB: Pancreatic FNA in 1000 cases: a comparison of imaging modalities. *Gastrointest Endosc*, **61** (7): 854 – 861, 2005.
 - 17) Kurita Y, Kuwahara T, Hara K, et al.: Features of chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound influence the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of small pancreatic lesions. *Dig Endosc*, **32** (3): 399 – 408, 2020.
 - 18) 花田 敬, 新里 雅, 岡崎 彰, 他: 【ここまで進歩した胆・膵EUSをどう使いこなすか】膵癌早期診断におけるEUSの役割と実際 膵上皮内癌は診断可能か?胆と膵, **35** (8): 677 – 683, 2014.
 - 19) Wakatsuki T, Irisawa A, Bhutani MS, et al.: Comparative study of diagnostic value of cytologic sampling by endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration and that by endoscopic retrograde pancreatography for the management of pancreatic mass without biliary stricture. *J Gastroenterol Hepatol*, **20** (11): 1707 – 1711, 2005.
 - 20) Hanada K, Okazaki A, Hirano N, et al.: Diagnostic strategies for early pancreatic cancer. *J Gastroenterol*, **50** (2): 147 – 154, 2015.
 - 21) Yamaguchi T, Shirai Y, Nakamura N, et al.: Usefulness of brush cytology combined with pancreatic juice cytology in the diagnosis of pancreatic cancer: significance of pancreatic juice cytology after brushing. *Pancreas*, **41** (8): 1225 – 1229, 2012.
 - 22) Mikata R, Ishihara T, Tada M, et al.: Clinical usefulness of repeated pancreatic juice cytology via endoscopic nasopancreatic drainage tube in patients with pancreatic cancer. *J Gastroenterol*, **48** (7): 866 – 873, 2013.
 - 23) Iiboshi T, Hanada K, Fukuda T, Yonehara S, Sasaki T, Chayama K: Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer: establishing a new method for the early detection of pancreatic carcinoma in situ. *Pancreas*, **41** (4): 523 – 529, 2012.
 - 24) Takakura D, Yoshida H, Ohashi S, Kawasaki N: Comprehensive Membrane N-Glycoproteomics Using Human Breast Cancer Cell Line Pairs. *Mass Spectrom (Tokyo)*, **12** (1): A0117, 2023.
 - 25) Takakura D, Ohashi S, Kobayashi N, Tokuhisa M, Ichikawa Y, Kawasaki N: Targeted O-glycoproteomics for the development of diagnostic markers for advanced colorectal cancer. *Front Oncol*, **13**: 1104936, 2023.
 - 26) Kimura K, Koizumi T, Urasawa T, Ohta Y, Takakura D, Kawasaki N: Glycoproteomic analysis of the changes in protein N-glycosylation during neuronal differentiation in human-induced pluripotent stem cells and derived neuronal cells Glycoproteomic analysis of the changes in protein N-glycosylation during neuronal differentiation in human-induced pluripotent stem cells and derived neuronal cells. *Sci Rep*, **11** (1): 11169, 2021.

Abstract

ESTABLISHMENT OF EARLY DIAGNOSIS OF PANCREATIC CANCER BY FUSION
OF DECT/EUS IMAGING AND BIOMARKERS

Yusuke KURITA

Department of Gastroenterology and Hepatology, Yokohama City University School of Medicine

Pancreatic cancer has a poor prognosis with a 5-year survival rate of 8.5%, making early diagnosis essential for curative surgical treatment. We initiated the Yokohama Early Diagnosis Project for Pancreatic Cancer to improve patient outcomes by promoting early diagnosis of pancreatic cancer through a regional collaborative system and precision imaging methods, aiming to improve resection rates and early diagnosis of small pancreatic cancers (≤ 10 mm). Patients at risk for pancreatic cancer are referred to our hospital through the regional collaboration system for detailed imaging evaluations using dual energy CT and endoscopic ultrasound. We have also developed an efficient method to identify biomarkers through glycoproteomics using liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS), a technique previously considered challenging. While these methods have already led to the discovery of new blood glycoprotein biomarkers for pancreatic cancer, breast cancer, and colorectal cancer, leading to joint research with industry partners, a diagnostic marker specific to early pancreatic cancer has yet to be identified. We therefore initiated investigations to examine the clinical utility of blood biomarkers for the early diagnosis of pancreatic cancer using cases accumulated through the Early Stage Pancreatic Cancer Project. Biomarker candidates will be screened by comparative glycoproteomic analysis of tumor and non-tumor tissues, followed by quantitative assessments of these candidates in exosomes and blood. This study aims to identify clinically relevant blood biomarkers for the early detection of pancreatic cancer, thus contributing to timely diagnosis and prolonging the life expectancy of patients.