

만성췌장염에서 췌장암의 감시

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 소화기내과

장재혁

Surveillance for Pancreatic Cancer in Chronic Pancreatitis

Jae Hyuck Chang

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Pancreatic cancer can arise in the background of chronic pancreatitis (CP). The relative risks for pancreatic cancer in CP vary considerably according to other contributing factors such as disease duration, excess alcohol consumption, tobacco consumption, eating habits, physical activity, and late-onset diabetes. The incidence of pancreatic cancer is estimated to be about 10 per 10^5 per year, and the incidence and prevalence of CP are estimated to be 5-12 per 10^5 and 50 per 10^5 per year, respectively. The pooled relative risk estimates for pancreatic cancer in CP patients range from 2.7 to 13.3. Subsets of CP subjects with a family history of pancreatic cancer or those with newly developed diabetes over the age of 50 have a higher risk for pancreatic cancer. However, the prevalence of pancreatic cancer is not high enough to justify general screening of the adult CP population. Thus, it is necessary to select subsets of CP cohorts with a significantly high risk of pancreatic cancer. We need a better overall disease model that can define the interaction of multiple risk factors and their cumulative or potential effects on pancreatic cancer.

Korean J Pancreas Biliary Tract 2022;27(3):116-120

Keywords: Pancreatitis, chronic; Pancreatic neoplasms; Population surveillance; Early detection of cancer

Received Jul. 4, 2022

Revised Jul. 23, 2022

Accepted Jul. 25, 2022

Corresponding author : Jae Hyuck Chang

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Bucheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 327 Sosa-ro, Bucheon 14647, Korea
Tel. +82-32-340-7086 Fax. +82-32-340-2255
E-mail: wwijaang@catholic.ac.kr
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1180-2693

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2022 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

서론

만성췌장염은 병리학적으로 췌장 샘파리세포의 소실, 만성염증세포의 침착, 섬유화 등 췌장의 비가역적인 조직 손상을 보이고 다양한 유전적, 환경적, 생활 습관 등의 요인이 복합적으로 기여하는 질환이다.¹ 췌장암은 만성췌장염 배경하에 발생할 수 있으며, 만성췌장염에서 췌장암에 대한 총상대위험도(pooled relative risk)는 만성췌장염의 유병 기간, 흡연, 음주, 음식, 신체활동, 당뇨 등에 따라 2.7에서 13.3까지

다양하게 보고되고 있다.²⁻⁵ 특히 췌장암의 가족력이 있거나 50세 이상에서 새로 발생한 당뇨 등이 있는 경우 높은 위험도를 보이는 것으로 알려져 있다. 전 세계적으로 해마다 10만 명당 10명 정도 췌장암이 발생하고, 만성췌장염은 5-12명이 발생하는 비교적 흔하지 않은 질환이다.⁶⁻⁹ 선별 검사에서 중요한 것은 질환의 유병률, 선별 검사의 정확성, 비용 대비 효과 등인데,^{10,11} 췌장암의 유병률이 전체 만성췌장염 환자 모두에서 선별 검사가 필요할 정도로 높지 않기 때문에 보다 높은 췌장암의 위험을 지니는 만성췌장염 환자를 선별하여

감시하는 것이 필요하다.^{12,13} 이에 만성췌장염에서 췌장암의 발생에 관한 역학과 관련된 인자들, 감시 방법 등에 대해 알아보하고자 한다.

본 론

1. 역학

여러 연구에서 만성췌장염에서 발생하는 췌장암의 빈도를 제시하였는데, 발생률은 1.0%에서 3.7%까지 다양하였고 만성췌장염 진단 1년 혹은 2년 이후 발생하는 췌장암을 포함하였다(Table 1).^{6,9,14-17} 표준화 발생비(standardized incidence ratio, SIR)는 7.6에서 68.1까지 보고되어서 만성췌장염은 정상군 대비 췌장암의 위험도가 높음을 보여준다.^{6,7,9,18,19} 연구 결과에서 췌장암에 대한 SIR이 다양하게 보고된 것은 생활 습관, 기저 질환, 유병 기간 등의 다양한 인자가 영향을 주었을 것으로 생각되며, 또한 어떠한 정의의 만성췌장염 환자를 어떻게 선별하여 포함하는지도 영향을

미친다. Kirkegård 등⁴의 메타분석에서는 만성췌장염 진단 1년 이후에 발생하는 췌장암의 비교위험도가 6.09 (95% confidence interval [CI], 3.79-9.79), 진단 2년 이후 16.16 (95% CI, 12.6-20.7), 진단 5년 이후 7.90 (95% CI, 4.26-14.7), 진단 9년 이후 3.53 (95% CI, 1.06-73.8)으로 보고되어, 만성췌장염 진단 이후 2년 이후가 가장 췌장암의 위험도가 높았고 이후 점점 감소되는 것을 보여주었다. Tong 등²⁰의 메타분석에서는 1년 이내 발생한 췌장암의 위험도가 23.3 (95% CI, 14.0-38.9)으로 매우 높았고 2년, 5년, 10년 이후 발생하는 췌장암의 위험도는 각각 3.03, 2.82, 2.25로 유사하였다. 따라서 비교적 만성췌장염 진단 초기에 췌장암의 위험도가 높으며 5년 이후로는 위험도가 낮아지지만 췌장암이 꾸준히 발생하는 것을 알 수 있다.

2. 유전자 변이와 연관된 만성췌장염

이전의 연구에서 유전성 췌장염에서 췌장암의 발생은 SIR이 53-87로 보고되어 매우 높은 췌장암의 발생을 보여주었다(Table 2). 산발성 만성췌장염(sporadic chronic pancreatitis)과 달리

Table 1. Incidences of pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis

Study	Country	Incidence (%)	SIR (95% CI)	Pancreas cancer detection time (year)
Lowenfels et al. ⁹ (1993)	Europe, USA	29/1,552 (1.9)	16.5 (11.1-23.7)	2-5
		47/1,552 (3.0)		>2
Karlson et al. ⁷ (1997)	Sweden	189/4,546 (4.1)	7.6 (6.0-9.7)	>1
Malka et al. ⁶ (2002)	France	4/373 (1.1)	26.7 (7.3-68.3)	>2
Ueda et al. ¹⁸ (2013)	Japan	19/506 (3.7)	11.8 (7.1-18.4)	>2
Zheng et al. ¹⁹ (2019)	China	12/650 (1.8)	68.1 (35.2-119.0)	
Vujasinovic et al. ¹⁴ (2020)	Sweden	6/581 (1.0)		>2
Jeon et al. ¹⁵ (2020)	USA	46/1,766 (2.6)		>1
Korpela et al. ¹⁶ (2020)	Finland	9/458 (1.7)		2-12
Munigala et al. ¹⁷ (2022)	USA	226/21,765 (1.0)		>2

SIR, standardized incidence ratio; CI, confidence interval.

Table 2. Incidences of pancreatic cancer in hereditary pancreatitis²²

Study population	SIR (95% CI)	Cumulative incidence at age 70 (95% CI)	% with a <i>PRSS1</i> mutation	No. of pancreatic cancer cases	No. at risk at age 70
Shelton et al. ²² (2018) (USA)	59 (19-138)	7.2% (0-15.4%)	100	5	29
Lowenfels et al. ³² (1997) (International)	53 (23-105)	40% (9-71%)	Unknown	8	10
Howes et al. ³⁰ (2004) (EUROPAC)	67 (50-82)	18.8% (8.6-29%)	78	26	31
Rebours et al. ²¹ (2009) (France)	87 (42-113)	at age 75:53.5% (7-76%)	68	10	11

SIR, standardized incidence ratio; CI, confidence interval.

protease serine 1 (*PRSS1*) 유전자의 기능 획득(gain-of-function) 변이에 의한 상염색체 우성의 유전성 만성췌장염은 상대위험도가 87에 이를 정도로 매우 높은 췌장암의 위험을 보인다.^{21,22} 따라서 유전적으로 *PRSS1* 변이를 보이는 상염색체 우성 유전성 췌장염의 과거력이 있는 경우 췌장암 감시의 대상이 된다. 만성췌장염 환자에서 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) 변이는 췌장암의 상대위험도를 약간 증가시키는 것으로 알려졌다.²³⁻²⁵ 다른 serine protease inhibitor Kazal type 1 (*SPINK1*), chymotrypsin C (*CTRC*), carboxyl-ester lipase (*CEL*) 등의 유전자 변이는 만성췌장염에서 췌장암과 직접적인 연관이 증명되지 않았다.²⁶⁻²⁹ 따라서 만성췌장염 환자에서 *CFTR*, *SPINK1*, *CTRC*, *CPAI*, *CEL* 등의 다른 생식세포 돌연변이가 있는 경우는 췌장암 감시를 할만큼 췌장암의 위험도가 충분히 높지 않다.⁵

3. 산발성 만성췌장염의 췌장암 위험인자

산발성 만성췌장염에서 생기는 췌장암의 유병률이 높지 않기 때문에, 이들 환자 모두에서 췌장암을 감시하는 것은 적합하지 않다. 이전 연구에서 비만, 췌관확장, 담관협착, 고령, 새로 발생한 당뇨, 흡연, 음주 등이 만성췌장염에서 췌장암의 발생과 연관된다고 보고되었다.^{15-17,19} 이 중 새롭게 발생한 당뇨, 췌관확장, 담관확장 등은 각각 10.7, 10.5, 9.2로 높은 비교위험도를 보여주었다(Table 3).^{15,16,19} 따라서 이러한 위험인자가 있는 만성췌장염 환자는 췌장암 감시가 권장된다. 다만 어떠한 위험인자가 췌장암과 어느 정도로 연관이 있는지, 그러한 위험인자를 가진 만성췌장염 환자에서 어떻게 췌장암

감시를 시행할지는 추가 연구가 필요하다.

4. 췌장암 감시의 방법, 시작, 종료

췌장암 조기 발견을 위한 표준 선별 검사 방법은 아직까지 정립되지 않았다. 췌장암 진단의 표준 방법인 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)과 역시 효과적인 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI), 자기공명담췌관조영술(magnetic resonance cholangiopancreatography)은 만성췌장염에서도 췌장암을 스크리닝 하기 위한 유용한 영상 검사이다. 초음파 내시경도 좋은 검사 방법이나 만성췌장염의 실질 염증, 섬유화, 석회화 등의 배경에서 췌장암을 발견하는 것은 어려움이 있을 수 있다.

유럽의 유전성 췌장염 연구에서 418명의 유전성 췌장염 환자 중 26명(6%)에서 췌장암이 생겼고 그 위험도는 40세 이후 증가하였으며,³⁰ 다른 연구에서도 유사한 결과를 보여 유전성 췌장염의 경우 40세부터 선별 검사를 시행하는 것이 권장된다. 단, 40세 이전의 췌장암을 놓치는 확률과 40세 이전부터 검사할 경우 추가되는 비용 대비 효과를 고려하여야 한다. Lowenfels 등³¹의 497명의 유전성 췌장염 연구에서 19명의 췌장암이 발견되었고 40세 이전의 췌장암은 3명이었으며 모두 흡연자여서, 비흡연자에서 40세 이전에 선별 검사를 하는 것은 효과적이지 않을 것으로 생각된다. 산발성 만성췌장염 환자는 위험인자가 있는 경우 췌장암 감시를 시작하도록 한다. 감시 주기는 검사 방법에 따라 다를 수 있으며 감시의 종료 나이는 정해지지 않았으나, 췌장암이 진단되더라도 전신 상태가 수술적 치료 혹은 항암 치료를 받을 수 없다면 췌장암 감시의 종료

Table 3. Risk factors for pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis

Study	Risk factor	Hazard ratio	95% CI	p-value
Zheng et al. ¹⁹ (2019)	Time interval to surgery	1.005	1.002-1.008	0.002
	New onset DM	10.672	2.567-44.37	0.001
Jeon et al. ¹⁵ (2020)	Obesity	2.72	1.21-6.09	0.02
	P duct dilatation	10.46	4.03-27.1	<0.001
Korpela et al. ¹⁶ (2020)	Biliary stricture	9.21	3.76-22.1	<0.001
	High age	1.55	1.30-1.85	<0.001
Munigala et al. ¹⁷ (2022)	Age	1.02	1.00-1.03	0.03
	Current smoker	1.67	1.02-2.74	0.042
	Current smoker+alcoholic	2.29	1.41-3.52	<0.001
	DM	1.51	1.14-1.99	0.004

CI, confidence interval; P duct, pancreatic duct; DM, diabetes mellitus; AP, acute pancreatitis; BMI, body mass index; PEI, pancreatic exocrine insufficiency.

권장된다.

5. 생활습관 관리 및 수술

만성췌장염의 진행을 막아 직간접적으로 췌장암 발생의 위험을 줄이도록 해야 한다. 환자는 금연, 금주를 하도록 해야 하며, 과일과 채소가 포함된, 엽산이 풍부한 과일 채소와, 적정량의 붉은 고기가 들어있는 균형 잡힌 건강식을 하도록 해야 한다. 또한 규칙적인 충분한 운동을 하고 비만이 되지 않도록 노력해야 한다. 만성췌장염에 대한 수술적 치료가 췌장암의 발생을 낮추었다고 보고된 바 있어 필요한 경우 수술적 치료도 고려되어야 하겠다.¹⁸

결론

만성췌장염은 췌장암의 주요한 위험군이며, 유전성 만성췌장염의 경우 췌장암의 위험도가 높아 *PRSSI* 유전자의 변이가 있을 때는 췌장암의 감시가 필요하다. 산발성 만성췌장염에서 췌장암 위험인자를 찾아 이해 해당하는 경우 선별검사를 시행한다. 유전성 만성췌장염은 40세 이후 감시가 필요하며, 만성췌장염에서 췌장암 선별 검사의 방법으로 CT 또는 MRI가 적합하다. 만성췌장염의 진행과 췌장암의 위험을 줄이기 위해 생활습관 교정 및 식이 관리를 해야 한다. 다양한 위험인자와 그것들의 췌장암에 대한 누적영향을 평가하는 모델을 구축하여 향후 이를 이용한 조기 발견의 평가가 이루어지는 것이 필요할 것이다.

요약

해마다 전 세계적으로 췌장암은 10만 명당 10명 정도 발생하고, 만성췌장염은 5-12명 정도 발생하는 비교적 흔하지 않은 질환이다. 만성췌장염은 췌장암의 잘 알려진 위험 인자이며, 췌장암에 대한 정상군 대비 총 상대위험도는 2.7에서 13.3까지 다양하게 보고되고 있는데, 이는 만성췌장염의 유병 기간, 흡연, 음주, 식사 및 신체활동, 당뇨 발생 등 여러 인자와 관련되어 있다. 췌장암의 유병률이 높지 않기 때문에 모든 만성췌장염 환자에서 췌장암의 선별 검사를 하는 것은 권장되지 않는다. 따라서 만성췌장염 환자 중 췌장암의 위험도가 높은 소집단을 찾아내는 것이 필요하다. 다양한 위험인자와 그것들의 췌장암에 미치는 영향을 알아내고 이를

기반으로 영상 검사, 바이오마커 검사 등을 이용한 췌장암 감시를 하도록 해야 하겠다.

국문 색인: 만성췌장염; 췌장신생물; 집단 감시; 암 조기 발견

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

ORCID

Jae Hyuck Chang <https://orcid.org/0000-0003-1180-2693>

REFERENCES

- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology* 2016;16:218-224.
- Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:349-358.
- Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012;23:2964-2970.
- Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1366-1372.
- Greenhalf W, Lévy P, Gress T, 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;20:910-918.
- Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;51:849-852.
- Karlsom BM, Ekbohm A, Josefsson S, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr, Nyrén O. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology* 1997;113:587-592.
- Bansal P, Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1995;109:247-251.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993;32:1433-1437.
- Wong T, Howes N, Threadgold J, et al. Molecular diagnosis of early

- pancreatic ductal adenocarcinoma in high-risk patients. *Pancreatol-ogy* 2001;1:486-509.
11. Ambrosino G, Polistina F, Costantin G, et al. Image-guided robotic stereotactic radiosurgery for unresectable liver metastases: preliminary results. *Anticancer Res* 2009;29:3381-3384.
 12. Chen F, Roberts NJ, Klein AP. Inherited pancreatic cancer. *Chin Clin Oncol* 2017;6:58.
 13. Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal SJS, et al. Model to determine risk of pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes. *Gastroenterology* 2018;155:730-739.e3.
 14. Vujasinovic M, Dugic A, Maisonneuve P, et al. Risk of developing pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Med* 2020;9:3720.
 15. Jeon CY, Chen Q, Yu W, et al. Identification of individuals at increased risk for pancreatic cancer in a community-based cohort of patients with suspected chronic pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2020;11:e00147.
 16. Korpela T, Udd M, Mustonen H, et al. Association between chronic pancreatitis and pancreatic cancer: a 10-year retrospective study of endoscopically treated and surgical patients. *Int J Cancer* 2020;147:1450-1460.
 17. Munigala S, Subramaniam DS, Subramaniam DP, Burroughs TE, Conwell DL, Sheth SG. Incidence and risk of pancreatic cancer in patients with a new diagnosis of chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2022;67:708-715.
 18. Ueda J, Tanaka M, Ohtsuka T, Tokunaga S, Shimosegawa T; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: a multicenter retrospective analysis. *Surgery* 2013;153:357-364.
 19. Zheng Z, Chen Y, Tan C, Ke N, Du B, Liu X. Risk of pancreatic cancer in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. *BMC Surg* 2019;19:83.
 20. Tong GX, Geng QQ, Chai J, et al. Association between pancreatitis and subsequent risk of pancreatic cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:5029-5034.
 21. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 2009;58:97-103.
 22. Shelton CA, Umapathy C, Stello K, Yadav D, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis in the United States: survival and rates of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1376.
 23. McWilliams RR, Petersen GM, Rabe KG, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations and risk for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2010;116:203-209.
 24. Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:494-499.
 25. McWilliams R, Highsmith WE, Rabe KG, et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator gene carrier status is a risk factor for young onset pancreatic adenocarcinoma. *Gut* 2005;54:1661-1662.
 26. Piepoli A, Gentile A, Valvano MR, et al. Lack of association between UGT1A7, UGT1A9, ARP, SPINK1 and CFTR gene polymorphisms and pancreatic cancer in Italian patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:6343-6348.
 27. Schubert S, Traub F, Brakensiek K, et al. CFTR, SPINK1, PRSS1, and CTSC mutations are not associated with pancreatic cancer in German patients. *Pancreas* 2014;43:1078-1082.
 28. Lempinen M, Paju A, Kempainen E, et al. Mutations N34S and P55S of the SPINK1 gene in patients with chronic pancreatitis or pancreatic cancer and in healthy subjects: a report from Finland. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:225-230.
 29. Dalva M, El Jellas K, Steine SJ, et al. Copy number variants and VNTR length polymorphisms of the carboxyl-ester lipase (CEL) gene as risk factors in pancreatic cancer. *Pancreatol* 2017;17:83-88.
 30. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:252-261.
 31. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, Lerch MM, DiMagno EP. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA* 2001;286:169-170.
 32. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:442-446.