

RESEARCH UPDATE

새로 진단된 당뇨병 환자에서의 췌장암 위험 평가 모델

김승범

영남대학교 의과대학 내과학교실

Model to Stratify Risk of Pancreatic Cancer in Patients Diagnosed as New-onset Diabetes

Sung Bum Kim

Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Article: Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients with New-onset Diabetes (*Gastroenterology* 2018;155:730-739)

요약: 이 연구에서는 50세 이상에서 당뇨병으로 새로 진단받은 환자를 대상으로 췌장암 발생 예측 모델을 개발하고 타당도를 평가하고자 하였다.¹ 당뇨병의 진단은 혈당을 기준으로 하였다. 2000년부터 2015년까지 50세 이상에서 당뇨병으로 새로 진단받은 1,561명의 환자들을 포함하는 4개의 독립적인 코호트를 후향적으로 분석하였으며, 이 중 당뇨병 진단 3-18개월 이전 및 당시 체중과 혈당에 대한 자료가 있는 최종 1,288명의 환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 전체 1,561명의 환자 중 16명(1.0%)에서 당뇨병 진단 후 3년 이내에 췌장암이 발생하였다. 췌장암 발생과 관련된 위험인자를 분석하기 위하여 64명의 췌장암을 동반한 당뇨병 환자(192명의 당뇨병 환자를 포함한 개발 코호트(discovery cohort))를 사용하였다. 췌장암 예측 모델 개발에 사용될 변수들을 당뇨병 환자에서 췌장암 동반 유무에 따라 분석하였고, 당뇨병 진단 당시의 나이, 당뇨병 진단 3-18개월 이전과 진단 당시의 혈당 및 체중의 변화가 통계학적으로 의미 있는 변수들로 나타났다. 당뇨병 진단 당시의 나이가 많을수록, 당뇨병 진단 3-18개월 이전의 수치와 비교하여 진단 당시 체중이 감소하거나 혈당이 크게 증가한 경우 췌장암의 발생 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 위 3가지 변수들을 점수화하여 Enriching New-Onset Diabetes for Pancreatic

Cancer (END-PAC) 모델을 만들어 50세 이상에서 당뇨병이 새로 진단된 환자에서 진단 후 3년 이내에 췌장암이 발생할 위험도를 분석하였다. 3년 이내에 췌장암이 발생할 수 있는 위험에 따라 END-PAC 점수가 3점 이상인 경우 고위험군, 0-2점인 경우 중등도위험군, 0점 미만인 경우 저위험군으로 분류하였다. 개발 코호트 환자를 대상으로 분석한 END-PAC 모델의 area under receiver operating characteristic curve는 0.87이었고, 3점 이상의 고위험군을 기준으로 하였을 때 췌장암 진단의 민감도와 특이도는 각각 80%였다. 50세 이상에서 당뇨병이 새로 진단된 1,096명을 포함하는 독립적인 코호트를 사용하여 END-PAC 모델의 타당도를 추가로 평가하였고, 이 코호트에서는 당뇨병 진단 후 3년 이내에 9명의 췌장암 환자가 발생하였다. END-PAC 점수가 3점 이상인 경우는 196명(19%)이었으며, 0-2점 및 0점 미만인 경우는 각각 370명(33%)과 530명(48%)이었다. 췌장암의 유병률은 END-PAC 모델에서 3점 이상인 경우, 0-2점인 경우, 0점 미만인 경우 각각 3.6%, 0.5% 및 <0.1%였다. 췌장암 환자 9명 중 7명이 END-PAC 모델에서 3점 이상이었으며, END-PAC 모델의 췌장암 진단 민감도 및 특이도는 각각 78%, 82%였다. 고위험군의 경우 새로 진단된 당뇨병 환자에 비하여 췌장암 유병률이 4.4배 높았다.

© 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 © 2018. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김승범, 42415, 대구시 남구 현충로 170, 영남대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Sung Bum Kim, Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea.
Tel : +82-53-620-3830, Fax: +82-53-654-8386, E-mail: jeje0620@naver.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8447-2176>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

END-PAC 점수가 3점 이상이었으나 췌장암이 진단되지 않은 위양성의 원인으로는 심한 기저 질환이 동반된 경우, 최근에 스테로이드 제제를 사용한 경우나 다른 암으로 진단받은 경우가 있었고, 45%에서는 원인을 찾을 수 없었다. 전향적으로 등록한 당뇨병으로 새로 진단된 74명의 환자를 대상으로 분석하였을 때 위양성률을 줄일 수 있음을 보고하였다. 본 연구에서는 임상에서 손쉽게 알 수 있는 3가지 변수들을 기반으로 한 END-PAC 모델을 통하여 50세 이상에서 당뇨병이 새로 진단된 환자를 대상으로 췌장암 발생의 위험도를 평가하여 3점 이상의 고위험군의 경우 췌장암에 대한 선별 검사가 필요함을 보고하였다.

해설: 국내 전체 암의 5년 생존율은 과거 21.4%에서 70.7%로 크게 향상되었으나, 췌장암의 5년 생존율은 국내를 포함한 전 세계에서 10%로 과거와 비교하여 큰 차이를 보이지 않고 있다.² 췌장암의 경우 대부분 진단 당시 국소 진행 또는 원격 전이를 보여 치료 성적이 좋지 않다. 췌장암의 생존율을 높이기 위해서는 수술적으로 완치가 가능한 병기의 췌장암을 조기 진단하는 것이 필요하며,³ 이를 위해서는 췌장암의 고위험군 환자를 대상으로 한 선별 검사를 필요로 한다.⁴ 췌장암의 경우 일반인을 대상으로 하는 선별 검사는 췌장암의 유병률이 낮아 비용 효율이 낮고, 민감도와 특이도가 높은 선별 검사 방법이 없어 시행하지 않고 있다. 그러나 과거 연구들을 통하여 유전성 종양 증후군 또는 췌장암 가족력이 있는 경우 선별 검사를 통하여 췌장암의 조기 진단율을 높이고 생존 기간을 늘릴 수 있다고 보고하였으나,^{5,6} 췌장암 중 가족력이 있는 경우는 4-16%에 불과하다.⁷ 이 외에 췌장암에 대한 선별 검사를 시행할 고위험군을 확인하는 것이 중요하겠다. 췌장암의 위험인자들로 는 담배, 당뇨병, 췌장암의 가족력, 만성 췌장염, 음주, 비만, hereditary breast and ovarian cancer syndrome, 유전성 췌장염(hereditary pancreatitis), Peutz-Jeghers syndrome, familial atypical multiple mole melanoma, Lynch syndrome을 포함하는 유전성 종양 증후군 등이 알려져 있다.⁸

췌장암과 당뇨병 사이의 연관성에 대해서는 많은 연구들이 이루어졌다. 736명의 췌장암 환자와 1,875명의 대조군을 비교한 연구에서 췌장암 환자의 80%에서 공복 혈당 검사나 포도당 부하 검사(glucose tolerance test) 시 이상 소견을 보이고, 40%에서 당뇨병이 동반되는 것으로 보고하였다.⁹ 50세 이상에서 새로 당뇨병으로 진단된 2,122명을 대상으로 한 연구에서 당뇨병 진단 후 3년 이내에 췌장암이 발생할 위험이 6-8배 증가하는 것으로 보고하였다.¹⁰ 당뇨병과 췌장암의 관계에 대한 메타분석 연구에서 당뇨병 진단 후 4년 이내인 경우 5년 이상 당뇨병이 있었던 환자에 비하여 췌장암의 위험이 50% 높은 것으로 보고하였고,¹¹ 30명의 췌장암 환자를 대상으로

한 연구에서는 당뇨병 진단에서 췌장암 진단까지의 기간을 평균 10개월로 보고하여¹² 당뇨병이 진단된 후 수년간 췌장암의 발생에 대하여 더 주의가 필요함을 보고하였다. 기존 연구들을 통하여 당뇨병이 진단된 환자에서 췌장암의 발생과 관계 있는 임상 소견들에 대해서도 보고되었다. 688명의 췌장암 환자들을 대상으로 한 연구에서 췌장암이 동반된 당뇨병 환자의 나이가 새로 당뇨병으로 진단된 환자에 비하여 높음을 보고하여 당뇨병 진단 당시의 연령이 높은 경우 췌장암의 위험이 높음을 보고하였다.^{13,14} 당뇨병 환자의 경우 대개 체중의 증가를 보이나 췌장암이 동반된 당뇨병의 경우 체중 감소를 동반하는 경우가 많다고 보고하였다.^{14,15} 당뇨병의 경우 공복 혈당이 정상에서 당뇨병 기준까지 진행하는데 8년 이상의 기간이 걸리고, 단기간 내에 혈당의 급격한 증가는 보이지 않는 것으로 알려져 있다.¹⁶ 그러나 29명의 췌장암이 동반된 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 췌장암이 동반된 당뇨병의 경우 2-3년 이내에 급격한 혈당 증가를 보이는 것으로 보고하여¹⁴ 당뇨병 진단 전과 진단 당시를 비교하여 체중 감소를 보이거나 혈당의 급격한 증가를 보이는 경우 췌장암의 위험이 높음을 보고하였다. 췌장암과 당뇨병으로 새로 진단받은 171명을 대상으로 한 연구에서는 낮은 비만도와 만성 B형 간염이 동반된 당뇨병에서 췌장암의 위험이 증가함을 보고하였다.¹⁷ 본 연구에서는 이러한 당뇨병에서 췌장암을 시사하는 소견들 중 나이, 체중 및 혈당의 변화를 점수화하여 당뇨병 진단 후 3년 이내의 췌장암의 발생 위험을 분류하였다. 고위험군인 3점 이상의 환자의 경우 당뇨병 진단 후 3년 이내에 췌장암 발생율이 3.6%로 췌장암에 대한 선별 검사가 필요함을 보고하였다. 그러나 3점 이하의 점수를 보이는 환자에서도 여전히 췌장암이 발생할 수 있어 주의를 필요로 한다.

정리하면, 본 연구는 50세 이상에서 당뇨병이 새로 진단된 환자에서 END-PAC 모델을 통하여 당뇨병 진단 후 3년 이내에 췌장암이 발생할 위험도에 따라 환자들을 고위험군, 중등도위험군과 저위험군으로 나누었으며, 고위험군의 경우 췌장암에 대한 선별 검사가 필요함을 보고하였다. 향후 END-PAC 모델의 타당성을 평가하기 위하여 전향적인 연구가 필요하겠다.

REFERENCES

- 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.
- Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74:2913-2921.
- Egawa S, Takeda K, Fukuyama S, Motoi F, Sunamura M, Matsuno S. Clinicopathological aspects of small pancreatic cancer.

- Pancreas 2004;28:235-240.
4. Pannala R, Basu A, Petersen GM, Chari ST. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2009;10:88-95.
 5. Lu C, Xu CF, Wan XY, Zhu HT, Yu CH, Li YM. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2015;21:8678-8686.
 6. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013;62:339-347.
 7. Klein AP, Hruban RH, Brune KA, Petersen GM, Goggins M. Familial pancreatic cancer. *Cancer J* 2001;7:266-273.
 8. Thomas C. Risk factors, biomarker and imaging techniques used for pancreatic cancer screening. *Chin Clin Oncol* 2017;6:61.
 9. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008;134:95-101.
 10. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129:504-511.
 11. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92:2076-2083.
 12. Pelaez-Luna M, Takahashi N, Fletcher JG, Chari ST. Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2157-2163.
 13. Mizuno S, Nakai Y, Isayama H, et al. Smoking, family history of cancer, and diabetes mellitus are associated with the age of onset of pancreatic cancer in Japanese patients. *Pancreas* 2014;43:1014-1017.
 14. Hart PA, Kamada P, Rabe KG, et al. Weight loss precedes cancer-specific symptoms in pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Pancreas* 2011;40:768-772.
 15. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997;146:214-222.
 16. DeJesus RS, Breitkopf CR, Rutten LJ, Jacobson DJ, Wilson PM, Sauver JS. Incidence rate of prediabetes progression to diabetes: modeling an optimum target group for intervention. *Popul Health Manag* 2017;20:216-223.
 17. Dong X, Lou YB, Mu YC, Kang MX, Wu YL. Predictive factors for differentiating pancreatic cancer-associated diabetes mellitus from common type 2 diabetes mellitus for the early detection of pancreatic cancer. *Digestion* 2018;98:209-216.