대한내과학회지: 제 96 권 제 2 호 2021 https://doi.org/10.3904/kjm.2021.96.2.110

Interpretation of diagnostic test

췌장암 조기 진단을 위한 선별 검사

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

장재혁

Screening of Pancreatic Cancer for Early Diagnosis

Jae Hyuck Chang

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

Over 80% of patients with pancreatic ductal adenocarcinomas (PDAs) present with symptomatic, surgically unresectable disease. If a "stage shift" from the current 20% proportion of resectability to early detection could be achieved, this would greatly improve the survival of patients with this generally dismal disease. Although the goal of early detection is laudable, the relatively low prevalence of PDA renders general population screening unfeasible. To avoid the perils of overdiagnosis and to focus early detection efforts on individuals deemed to be at higher-than-average risk, we need to define such subsets of individuals, such as kindred of existing patients and those with precursor cystic lesions, chronic pancreatitis, and new-onset diabetes. The next step is to determine when and how often to monitor at-risk individuals and the diagnostic modalities that will be employed in the surveillance. Enormous challenges remain in terms of validated blood-based biomarkers, imaging modalities, and when and how often surveillance. (Korean J Med 2021;96:110-115)

Keywords: Early detection of cancer; Pancreatic neoplasms; Cancer screening

서 론

췌장암(췌장관선암종) 환자들은 진단 시 증상을 동반하며 대다수가 근치적 수술을 할 수 없는 상태인 경우가 많다. 따라서 췌장암 생존율을 개선시키기 위해서는 췌장암을 보다 조기에 발견하는 것이 필요하다. 다양한 선행 항암화학요법(neoadjuvant chemotherapy)과 보조항암 치료 등을 통하여 절제할 수 있는 췌장암 환자에 대한 치료가 개선되고 있기 때문에 췌장암의 조기 발견을 통해 진단 시 췌장암의 절제 가능한 환자 비율을 15-20%에서 그 이상으로 증가시킬 수 있다면 췌장암 환자의 생존율 개선을 기대할 수 있을 것이다.

췌장암의 유병률은 상대적으로 낮기 때문에 일반인을 대

Received: 2021. 2. 15
Accepted: 2021. 3. 2

Correspondence to Jae Hyuck Chang, M.D., Ph.D.
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Bucheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, College of Medicine, 327 Sosa-ro, Bucheon 14647, Korea
Tel: +82-32-340-7086, Fax: +82-32-340-2255, E-mail: wwjjaang@catholic.ac.kr

Copyright © 2021 The Korean Association of Internal Medicine
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

상으로 하는 선별 검사는 적절하지 않다. 과잉진단의 위험을 피하고 췌장암의 높은 위험을 가지는 개인에게 조기 발견 노력을 집중하기 위해서는 대상군의 하위집단을 정하고 위험의 정도를 정량화할 필요가 있다. 다음으로 해당 집단에서 선별 검사 및 진단에 사용될 바이오마커와 영상촬영 방법을 정하고 이것을 언제, 얼마나 자주 시행할 것인지를 결정해야 할 것이다.

본 론

췌장암 조기 발견을 위해 해야 할 것은 췌장암 선별 검사를 통해 이득을 얻을 수 있는 고위험군에 속하는 개인을 찾는 것과, 이러한 대상군에서 췌장암 발견을 위해 적절한 바이오마커 검사 및 영상 검사를 하는 것이다. 최근 생식선(germline) 유전자 돌연변이로 인한 가족위험도가 높은 개인, 췌장염의 과거력이 있는 환자, 점액성 췌장낭종 환자, 새로 발생한 당뇨병을 가진 노인 등의 췌장암 위험도가 평균보다 높은 다양한 대상군이 확인되었다.

췌장암 선별 검사 대상

생식선 유전자 돌연변이를 동반한 가족위험도가 높은 개인

유전자 돌연변이의 췌장암 감수성에 대해 파악하는 것은 췌장암 선별 검사를 통해 대상군의 위험을 관리하는 데 유용하다. 알려진 주요 췌장암 감수성 유전자는 BRCA2, ATM, PALB2, CDKN2A, PRSS1, MLH1 및 MSH2, STK11, TP53 유전자 등이다[1]. PRSS1 돌연변이를 제외하고 이들 유전자들은 다른 암에도 걸리기 쉬운 암 감수성 유전자들이며, 최근 췌장 소화효소와 연관된 췌장암 감수성 유전자로 CPA1과 CPB1의 두 개의 유전자가 추가로 알려져 있으며 이 유해성 변이는 췌장암 환자의 1%에서 드물게 나타난다. 유전자 돌연변이를 지닌 대상군에서 췌장암 선별 검사의 효용성에 대해 추후 평가가 더 필요하지만, 최근의 증거들은 대상 기준을 충족하고 정기적인 감시를 받는 개인에서 선별 검사가 췌장암 환자의 예후를 개선할 수 있음을 보여준다. 존스홉킨스 췌장암 프로그램과 CDKN2A 돌연변이를 가진 네덜란드인을 포함한 유럽 코호트를 대상으로 한 초기 연구에서 췌장 영상촬영(주로 췌장 자기공명영상[magnetic resonance imaging, MRI], 자기공명담췌관조영술, 초음파 내시경)을 통한 정기적인 감시는 진단 시 췌장암의 병기를 낮추고, 5년 생존율을 개선시켰다[2,3].

췌장암 선별 검사는 적절한 연령대의 1) 췌장암 감수성 유전자의 생식선 돌연변이를 가진 보인자, 2) 가족 중 췌장암이 복수로 있는 개인(적어도 1차 친족 중 한 명과 2차 친족 중 한 명 이상의 췌장암 환자)에게 권장된다. 그러나 알려진 췌장암 감수성 유전자의 유전적 돌연변이는 가족성 췌장암 중 일부분(< 20%)이어서, 다른 췌장암 감수성 유전자가 추후 밝혀져야 한다. 췌장암의 가족군집화(familial clustering) 중 일부는 게놈 전체 연관 연구에서 확인된 수많은 저투과(low-penetration) 변이(예: ABO, TERT, PDX1 등)의 복합적 영향 때문일 수 있다. 또한 암 감수성 유전자의 생식선 변이를 가지고 있는 많은 사람들이 산발적인 형태의 암을 가지고 있고, 대부분의 생식선 돌연변이는 췌장암 가족력이 없거나 유전 암증후군을 시사하는 가족력이 없는 개인에게서 발견되기 때문에, 선별 검사 시에 이를 고려해야 할 것이다.

췌장염 과거력이 있는 환자

오랜 기간 지속된 만성 췌장염이 췌장암의 강력한 위험요인임이 보고되었다. 만성 췌장염 진단과 췌장암 진단 사이의 지연 기간은 일반적으로 10년에서 20년 사이로 알려져 있고[4], 최근 13개 연구를 메타분석한 결과에서 만성 췌장염 진단 후 2년 후 췌장암 발병 위험이 16배 이상으로 보고되었다[5]. 만성 췌장염과 췌장암 사이에는 강한 연관성이 있지만, 췌장암이 만성 췌장염 환자의 5% 미만에서 발병하기 때문에 만성 췌장염은 췌장암의 드문 원인에 해당한다. 췌장암 진단 1-2년 전 발생하는 급성 췌장염은 종양과 관련된 췌관 폐쇄의 결과인 경우가 많다. 이러한 급성 췌장염은 췌장암의 임상적 발현으로 생각할 수 있는데, 한 번의 급성 췌장염 발병 이후 췌장암의 발생율은 약 1%이며, 처음 2년 동안 가장 높다. 췌장암 진단 당시에도 일부(~5%)에서 급성 췌장염이 동반될 수 있다. 급성 및 만성 췌장염 환자의 일부만이 산발적인 췌장암을 가지고 있거나 발병하기 때문에 췌장암의 조기 발견을 위한 잠재적 고위험 선별 그룹으로 췌장염 환자들을 사용할 때에는 췌장염 환자 중 고위험 하위집단을 찾아내기 위한 농축전략이 필요하다.

점액성 췌장낭종 환자

췌장암의 최대 15%는 점액성 췌장낭종에서 발생하는 것으로 생각되며, 여기에는 췌관내유두상점액종양(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)과 점액성 낭성종양(mucinous

cystic neoplasm)이 포함된다. 대부분의 점액성 췌장낭종은 IPMN이며, 췌장내의 관련된 위치와 정도에 따라 대략적으로 주췌관(main duct-IPMN, MD-IPMN), 분지췌관(branch duct-IPMN, BD-IPMN), 혼합형(mixed type-IPMN, MT-IPMN)으로 분류할 수 있다. IPMN에서 췌장암의 발생률은 하위유형에 따라 달라질 수 있는데, MD-IPMN의 11-80%, MT-IPMN의 20-65%에서 췌장암이 보고되었다[6]. 조기 발견을 위해 BD-IPMN의 정확한 진단과 BD-IPMN에서 발생하는 고등급 이형성(high-grade dysplasia) 또는 현미경적 췌장암의 식별이 중요하다. IPMN을 가진 환자는 IPMN 관련 췌장암뿐만 아니라 IPMN 비관련 췌장암 암의 발생 위험도 증가하여, IPMN 환자에서 보고된 동반 췌장암의 발생률은 2%에서 11.2%로 보고되었다[7]. 따라서 동반 췌장암의 발견 또한 조기 발견 전략에 중요하다. 요통, 체중 감소, 새로운 당뇨병 그리고 폐쇄성 황달 등은 IPMN의 악성 변화와 관련이 있지만, 완전히 특징적인 것은 아니다.

BD-IPMN과 BD-IPMN-관련 췌장암을 검출할 수 있는 완벽한 검사가 없기 때문에 췌장낭종의 평가는 임상 증상 발현, 방사선/초음파 내시경 영상 및 췌장낭액 분석을 포함하는 다원적 접근방식이 필요하다. 일생동안 BD-IPMN이 언제 악성화될지 예측할 수 없기 때문에 역학적 위험 요소와 임상, 영상 및 췌장낭액 결과를 아우르는 적절한 감시가 필요하다. 또한 외과적 수술이 점액성 췌장낭종에 대한 최종 치료 방법인데, 관련한 수술 사망률(2-4%)과 이환율(40-50%)이 수술 결정에 고려되어야 하겠다. 췌장낭종 특히, BD-IPMN에 대한 관리 및 치료 합의와 증거기반 지침이 International Association of Pancreatology (Fukuoka), American Gastroenterological Association, American College of Gastroenterology, American College of Radiology, European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas에 의해 개발되어 이용되고 있다[6,8-11]. BD-IPMN에 대한 감시전략은 이들 지침 간에 약간씩 다른 점이 있지만, 기대수명과 동반 질환을 고려해서 감시 방법을 결정해야 한다는 점에 있어서는 모두 일치한다.

50세 이상의 새로 발생한 당뇨병 환자

1800년대부터 당뇨와 췌장암의 연관성이 알려져 왔지만, 두 질병의 복잡한 관계는 아직 완전히 파악되지 않고 있다. 오래 지속된 2형 당뇨는 췌장암에 대해 약간의 위험 요소(1.5-2배 증가)이지만, 새로 발생한 당뇨(new-onset diabetes, NOD)는 췌장암의 징후이자 전조일 수 있다. NOD가 무증상 췌장암의 임상적 발현이라는 역학적, 임상적, 실험적 증거가 늘어나고 있어 당뇨를 이용한 췌장암의 조기 발견의 가능성에 대한 희망이 보이고 있다.

오래 지속된 당뇨의 악화 또는 NOD는 대부분의 췌장암 환자에서 발생하며 췌장암 발생으로부터 몇 개월에서 몇 년까지 선행된다[12,13]. 더 나아가 췌장암의 혈당 상승은 췌장에서 종양이 가시적으로 나타나기 훨씬 전에 발생하는데, 이는 췌장암 환자에서의 당뇨가 단순히 종양에 의한 췌장샘의 파괴만으로는 설명할 수 없음을 시사한다. 또한 췌장암은 인슐린 저항성과 β-세포 기능 장애를 유발하는 것으로 나타났으며, 이는 종양 절제술로 해결된다. 또한 췌장의 3분의 1을 제거하였음에도 불구하고 역설적으로 혈당 상태가 개선된다.

췌장암에 대한 미국 미네소타주 올름스테드카운티 주민 기반 코호트 연구에서 췌장암의 42%가 미국당뇨병협회 기준 당뇨(이 중 52%는 NOD)였고, 13%는 진행된 당뇨 전 단계(공복혈당 120 mg/dL 이상), 21%는 공복혈당장애였으며, 9%만이 췌장암 진단 시 정상 공복혈당을 보였다. 췌장암 진단 당시 연구 참가자의 약 85%에서 높은 공복혈당을 보이고, 약 50%가 당뇨를 가지고 있다는 사실은 혈당 조절 장애가 거의 모든 췌장암 환자에게 나타나는 현상임을 보여주었다[14].

최근의 한 연구에서 췌장암 환자 및 대조군에 대해 췌장암 진단 전 최대 60개월까지 공복혈당을 비교하여 제시하였다[12]. 이 연구에서 공복혈당은 60개월에서 36개월 전까지 환자군과 대조군에서 유사하였지만 그 이후 공복혈당은 췌장암군에서 점점 상승하여 진단 전 약 6-12개월에 당뇨 진단 기준인 126 mg/dL를 넘어섰다. 또한 같은 연구에서 췌장암을 수술로 절제한 환자를 대상으로 하여 종양의 크기와 공복혈당의 관계를 살펴봤을 때 공복혈당은 췌장암 종양 크기와 상관 관계가 있으며, 종양 부피가 1-2 cm^3일 때 공복혈당이 상승하기 시작하여 약 12 cm^3에서 당뇨 진단 혈당에 도달하였다. 이러한 발견은 고혈당이 초기 침습성 췌장암의 바이오마커라는 것과 대부분 췌장암 진단 36개월 전에 새롭게 생기는 것을 시사하고 있다.

췌장암 환자는 진행된 단계까지 관련 증상을 거의 보이지 않기 때문에 무증상 췌장암을 조기에 발견하기 위한 전략을 수립하는 것이 중요하다. 앞에서 설명한 바와 같이 평균 위험도의 일반모집단에서 산발적 췌장암에 대한 선별 검사는 췌장암의 낮은 발생률 때문에 비현실적인 것으로 생각되어 왔다. 이러한 관점에서 가장 유익할 수 있는 고위험 무증상 환자의 하위집합에서 췌장암 감시 또는 선별 검사를 하는

define-enrich-find (D-E-F) 패러다임이 제안되었으며, 이 중 NOD는 노인 인구(50세 이상)에서 현재 가장 유망한 선별 검사 대상 환자군이다[15].

정의(Define): 무증상 조기 췌장암에 대한 감시를 위한 첫 번째 단계는 노인 NOD 같은 췌장암의 평균 위험보다 높은 환자 집단을 찾는 것이다.

구체화(Enrich): 두 번째 단계는 NOD 모집단을 더욱 구체화하는 것이며, 임상 위험 예측 모델이나 바이오마커를 사용할 수 있다. 지금까지 NOD 대상을 구체화하는 2개의 임상 모델이 발표되었다. 건강개선 네트워크(The Health Improvement Network) 데이터베이스 영국 모델에는 의사 진단으로 확인된 109,385명의 NOD 환자가 포함되었으며, 최종 예측모델은 인구통계학적, 행동적, 임상적 변수에 기초하여 민감도 45%, 특이도 94%, 양성 예측도 2.6%를 보여주었다. 췌장암에 대해 새로 발생한 당뇨 구체화(endricing new-onset diabus for pancreatic cancer, ENDPAC) 임상 모델에서는 NOD 혈당 정의를 사용하며 나이, 혈당 변화, 체중 감소의 3가지 매개변수를 포함하였다. ENDPAC 모델은 NOD 환자를 3년 췌장암 위험도를 기반으로 저(<0.1%), 중간(~0.5%), 매우 높음(~4%)의 3가지 군으로 나누었다. 타당성 연구에서 매우 높은 점수 군(3점 이상)은 80%의 췌장암 민감도, 특이도를 보여주었다[16].

찾기(Find): 세 번째 단계는 비침습성 영상촬영(예: 췌장 프로토콜 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT) 또는 침습성 영상촬영(예: 초음파 내시경)을 사용하여 무증상 췌장암-NOD 환자에서 병변을 찾는 것이다.

조기 췌장암을 발견하는 방법

바이오마커

지금까지 췌장암에 대해 가장 많이 평가된 바이오마커는 혈청 CA 19-9이다. 하지만 혈청 CA 19-9는 특이도가 낮고, 여러 다른 질환에서도 상승하며 루이스 a2b2 (인구의 5%) 유전자형 환자에서는 음성을 보인다. 결과적으로 CA 19-9 자체를 선별 검사 혹은 재발의 증거로 사용하는 것은 권장되지 않는다. 순환종양세포나 순환종양DNA의 검출은 두 가지 검사 모두 상승된 혈청 CA 19-9와 비교하여 특이도가 높다고 보고되었지만 민감도가 제한적이기 때문에 현재 췌장암 선별 검사나 조기 진단에 사용하기 어렵다. 따라서 암 진단 분야는 진단 및 사전진단 표본의 다변수 분석에 점점 더 초점을 맞추고 있는데, 이러한 방법이 진단의 민감도와 특이도를 향상시키기 때문이다. 최근 췌장 조기암 진단을 위한 항체 microarray 기반 혈액 검사로 Immunovia (Lund, Sweden)의 IMMray^{TM} PanCan-d는 IMMray 기술 플랫폼을 사용하여 혈액 내 여러 바이오마커를 찾아 췌장암의 존재를 나타낼 수 있다고 보고되었다. 최근 검증 연구에 따르면 IMMrayTM PanCan-d의 단백질 다변수 분석은 초기 단계인 병기 I 및 II 췌장암 환자들을 대조군으로부터 구분하는 데 유용하였다 (area under the curve 0.97) [17].

영상 검사(Table 1) [15]

초음파 내시경: 초음파 내시경은 췌장에서 조기 신생물을 발견하는 가장 민감한 방법으로 생각된다. 실제로 현재 시행되는 영상 검사 방법들을 비교한 결과, 초음파 내시경은 췌장

Table 1. Common imaging modalities used to detect pancreatic cancer: EUS, CT, and MRI. Each modality has unique advantages and disadvantages when employed to detect PDAs early

Modalities	Advantages for early detection	Disadvantages for early detection
EUS	Highest sensitivity and specificity Provides excellent resolution for small lesions Can be used with FNA for diagnosis	Not practical for routine screening Can be dependent on technical expertise
CT	High sensitivity and specificity Generally standardized and available Can be relatively easy to interpret	Exposes patient to radiation Requires iodine contrast, which can cause reaction in some patients
MRI	High sensitivity and specificity Provides good soft tissue contrast Does not expose patient to radiation	Less standardized than CT Can be difficult to do for patients with certain medical devices, claustrophobia, or allergies to gadolinium

EUS, endoscopic ultrasound; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; PDAs, pancreatic ductal adenocarcinomas; FNA, fine needle aspiration.

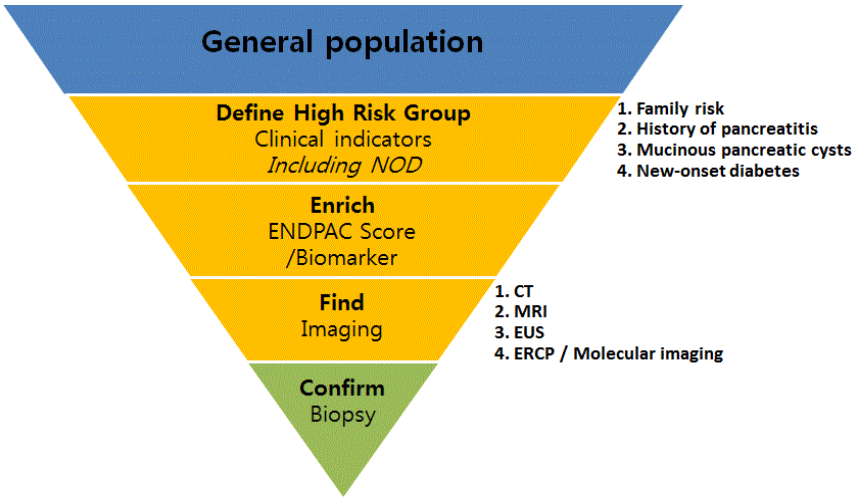

Figure 1. Vision for an early detection protocol (Available from: http://universe.gi.org/vow/15278.htm).

암 고위험군의 43%에서 췌장 이상 징후를 확인할 수 있었고, MRI와 CT의 경우에는 각각 33%와 11%로 낮았다[18]. 하지만 초음파 내시경은 상대적으로 접근도가 떨어지며, 시술자의 기술에 의존한다. 이러한 이유로 초음파 내시경은 현재 임상에서 췌장 프로토콜 CT에 대한 보완적 방법으로 생각된다.

다중 검출기(Multidetector) CT: 췌장 프로토콜로 시행된 얇은 축 절단면을 이용하는 다중 검출기 CT는 췌장을 시각화하는 가장 보편적이고 견고한 방법으로, 표준 영상 검사로 간주된다. 작동 특성 상 좋은 공간적, 시간적 해상력으로 빠른 영상 획득을 가능하게 한다. 그러나 췌장암 발견 및 진단을 더욱 어렵게 할 수 있는 동일감쇄(iso-attenuating) 췌장암이 있기 때문에 제한이 있을 수 있다.

MRI: 영상 획득에 이온화 방사선을 사용하지 않고, CT보다 연부조직 해상도가 좋다는 점이 장점이다. 단점으로는 진보된 기능영상시퀀스에 이용되는 알고리즘 및 매개변수의 표준화 결여, 내외부 환자 움직임에 대한 영상 화질의 민감성, CT 대비 고비용, 일부 환자가 기계 안에서 호소하는 폐쇄공포증 등이 있다.

지방과 근육 단면영상: 최근의 연구에서 근육 감소가 환자의 생존과는 관련이 없지만, 명백한 췌장암의 징후가 있기 전에 말초조직의 손실을 평가하는 것이 보다 초기 단계에서 췌장암을 식별하는 데 도움이 될 수 있다고 제안되었다. 특히 지방과 근육양을 검증된 방법을 이용해 측정하는 정기적인 단면 영상촬영이 고위험군에서 조기 발견을 위해 사용될 수 있다[19]. 이러한 췌장암의 이차적 징후는 조기 진단에서 관련 이미지가 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다.

분자영상: 18F와 결합된 새로운 영상소재가 연구되었는데, 이들은 유당 유사체와 hepatocarcinoma-intestine-pancreas/pancreatitis-associated protein 등이며 아직 발달 초기 단계이다[20]. 분자영상 소재를 이용하여 췌장암을 발견하기 위한 다른 방법으로 췌장암에서 과발현 되는 표적단백질을 이용할 수 있으며, 췌장암세포(예: mesothelin), 신호전달경로(예: 표피성장인자 수용체), 종양간질(예: hedgehog signaling, 혈관내피 성장인자), 질환과 관련된 기타 표적(예: plectin-1, MUC1) 등이 연구되고 있다[21].

결 론

최근 췌장암 조기 발견을 위한 발전이 이루어지고 있어, 고위험 코호트(예: 가족력군, 췌장염 과거력군, 췌장낭성병변군, NOD군)를 찾고 췌장암에 대한 다양한 향상된 영상 검사가 시행되고 있다. 그럼에도 불구하고 1) 아직까지 무증상 췌장암 진단을 위해 고위험 코호트에서 대규모 시행에 적합한 검증된 혈액 등의 바이오마커가 없고, 2) 앞서 본론에서 언급된 여러 영상 검사 중 어떤 검사가 췌장암 감시를 위해 가장 적합할지 찾아야 하며, 3) 이러한 영상방법이 췌장암 감시를 위해 코호트에서 언제, 얼마나 자주 사용되어야 하는지 밝혀야 하는 등의 앞으로 해결해야 할 많은 과제가 남아 있다. 위험도가 기준을 상회하는 개인은 감시 프로그램을 통해 추적 관찰이 필요하고, 무증상 췌장암을 발견할 수 있는 민감한 바이오마커를 포함한 검사를 시행하도록 해야 하겠다(Fig. 1).

중심 단어: 조기 발견; 췌장암; 선별 검사

REFERENCES

1. Wood LD, Yurgelun MB, Goggins MG. Genetics of familial and sporadic pancreatic cancer. Gastroenterology 2019;156: 2041-2055.
2. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals: outcome of long-term prospective follow-up studies from three European Expert Centers. J Clin Oncol 2016;34:2010-2019.
3. Canto MI, Almario JA, Schulick RD, et al. Risk of neoplastic progression in individuals at high risk for pancreatic cancer undergoing long-term surveillance. Gastroenterology 2018; 155:740-751.e2.
4. 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.
5. 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.
6. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. Pancreatology 2017;17:738-753.
7. Tanaka M. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas as the main focus for early detection of pancreatic adenocarcinoma. Pancreas 2018;47:544-550.
8. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P; Clinical Guidelines Committee; American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. Gastroenterology 2015;148:819-quize13.
9. Megibow AJ, Baker ME, Morgan DE, et al. Management of incidental pancreatic cysts: a white paper of the ACR Incidental Findings Committee. J Am Coll Radiol 2017;14: 911-923.
10. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG clinical guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts. Am J Gastroenterol 2018;113:464-479.
11. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. Gut 2018;67:789-804.
12. Sharma A, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MA, Chari ST. Fasting blood glucose levels provide estimate of duration and progression of pancreatic cancer before diagnosis. Gastroenterology 2018;155:490-500.e2.
13. Mueller AM, Meier CR, Jick SS, Schneider C. The potential of glycemic control and body weight change as early markers for pancreatic cancer in patients with long-standing diabetes mellitus: a case-control study. Pancreas 2018;47:807-815.
14. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. Gastroenterology 2008;134: 981-987.
15. Singhi AD, Koay EJ, Chari ST, Maitra A. Early detection of pancreatic cancer: opportunities and challenges. Gastroenterology 2019;156:2024-2040.
16. 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.
17. Mellby LD, Nyberg AP, Johansen JS, et al. Serum biomarker signature-based liquid biopsy for diagnosis of early-stage pancreatic cancer. J Clin Oncol 2018;36:2887-2894.
18. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. Gastroenterology 2012;142:796-e15.
19. Sah RP, Sharma A, Nagpal S, et al. Phases of metabolic and soft tissue changes in months preceding a diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. Gastroenterology 2019;156: 1742-1752.
20. Alauddin MM, De Palatis L. Current and future trends in early detection of pancreatic cancer: molecular targets and PET probes. Curr Med Chem 2015;22:3370-3389.
21. England CG, Hernandez R, Eddine SB, Cai W. Molecular imaging of pancreatic cancer with antibodies. Mol Pharm 2016;13:8-24.