

Kobayashi G, Fujita N, <u>Maguchi H</u> , et al	Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm with mural nodules: a Japan pancreas society multicenter study	Pancreas	43(4)	532-8	2014
Shimizu Y, <u>Yamaue H</u> , <u>Maguchi H</u> , <u>Yamao K</u> , Hirono S, Osanai M, Hijioka S, Kanemitsu Y, Sano T, Senda Y, Bhatia V, Yanagisawa A	Validation of a Nomogram for Predicting the Probability of Carcinoma in Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in 180 Pancreatic Resection Patients at 3 High-Volume Centers	Pancreas			2014
Kudo T, Kawakami H, Hayashi T, Yasuda I, Mukai T, Inoue H, Katanuma A, Kawakubo K, Ishiwatari H, Doi S, Yamada R, <u>Maguchi H</u> , et al	High and low negative pressure suction techniques in EUS-guided fine-needle tissue acquisition by using 25-gauge needles: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial	Gastrointest Endosc	80(6)	1030-7	2014
Katanuma A, <u>Maguchi H</u> , et al	Factors predictive of adverse events associated with endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic solid lesions.	Dig Dis Sci	58(7)	2093-9	2013
Asahara S, Takeda K, <u>Yamao K</u> , <u>Maguchi H</u> , <u>Yamaue H</u>	Phase I/II clinical trial using HLA-A24-restricted peptide vaccine derived from KIF20A for patients with advanced pancreatic cancer.	Journal of Translational Medicine	11	291	2013
Nakai Y, Isayama H, <u>Maguchi H</u> , et al	Impact of anticancer treatment on recurrent obstruction in covered metallic stents for malignant biliary obstruction	J Gastroenterol	48(11)	1293-9	2013
Isayama H, Mukai T, Itoi T, Maetani I, Nakai Y, Kawakami H, Yasuda I, <u>Maguchi H</u> , et al	Comparison of partially covered nitinol stents with partially covered stainless stents as a historical control in a multicenter study of distal malignant biliary obstruction: the WATCH study	Gastrointest Endosc	76(1)	84-92	2012
Katanuma A, <u>Maguchi H</u> , et al	Tumor seeding after endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of cancer in the body of the pancreas	Endoscopy	44 (Suppl 2)	160-1	2012
Egawa S, Toma H, Ohigashi H, Okusaka T, Nakao A, Hatori T, <u>Maguchi H</u> , et al	Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th year anniversary: Japan Pancreas Society	Pancreas	41(7)	985-92	2012
Isayama H, Yasuda I, Ryozaawa S, <u>Maguchi H</u> , et al	Results of a Japanese multicenter, randomized trial of endoscopic stenting for non-resectable pancreatic head cancer (JM-test): Covered Wallstent versus DoubleLayer stent	Dig Endosc	23(4)	310-5	2011
<u>Maguchi H</u> , et al	Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan	Pancreas	40(3)	364-70	2011

Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, <u>Maguchi H</u> , et al	Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN	Pancreas	40(4)	571-80	2011
Inoue D, Ozaka M, Matsuyama M, Yamada I, Takano K, Saiura A, <u>Ishii H</u>	Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio and level of C-reactive protein in a large cohort of pancreatic cancer patients: a retrospective study in a single institute in Japan	Jpn J Clin Oncol	45(1)	61-6	2015
Kuruma S, Egawa N, Kurata M, Honda G, Kamisawa T, Ueda J, <u>Ishii H</u> , Ueno M, Nakao H, Mori M, Matsuo K, Hosono S, Ohkawa S, Wakai K, Nakamura K, Tamakoshi A, Nojima M, Takahashi M, Shimada K, Nishiyama T, Kikuchi S, Lin Y	Case-control study of diabetes-related genetic variants and pancreatic cancer risk in Japan	World Journal of Gastroenterology	20(46)	17456-62	2014
Yamada I, Matsuyama M, Ozaka M, Inoue D, Muramatsu Y, <u>Ishii H</u> , Junko U, Ueno M, Egawa N, Nakao H, Mori M, Matsuo K, Nishiyama T, Ohkawa S, Hosono S, Wakai K, Nakamura K, Tamakoshi A, Kuruma S, Nojima M, Takahashi M, Shimada K, Yagyu K, Kikuchi S, Lin Y	Lack of Associations between Genetic Polymorphisms in GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and Pancreatic Cancer Risk: A Multi-Institutional Case-Control Study in Japan	Asian Pac J Cancer Prev	15(1)	391-5	2014
Matsuyama M, <u>Ishii H</u> , Kuraoka K, Yukisawa S, Kasuga A, Ozaka M, Suzuki S, Takano K, Sugiyama Y, Itoi T	Ultrasound-guided vs endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer diagnosis	World J Gastroenterol	19(15)	2368-73	2013
Lin Y, Ueda J, Yagyu K, <u>Ishii H</u> , Ueno M, Egawa N, Nakao H, Mori M, Matsuo K, Kikuchi S	Association between variations in the fat mass and obesity-associated gene and pancreatic cancer risk: a case-control study in Japan	BMC Cancer	13	337	2013
Ozaka M, Matsumura Y, <u>Ishii H</u> , Omuro Y, Itoi T, Mouri H, Hanada K, Kimura Y, Maetani I, Okabe Y, Tani M, Ikeda T, Hijioka S, Watanabe R, Ohoka S, Hirose Y, Suyama M, Egawa N, Sofuni A, Ikari T, Nakajima T	Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer (Japan Clinical Cancer Research Organization PC-01 study)	Cancer Chemother Pharmacol	69(5)	1197-204	2012

Sato T, Hara K, Mizuno N, Hijioka S, Imaoka H, Niwa Y, Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Shimizu Y, Bhatia V, Kobayashi N, Endo I, Maeda S, Nakajima A, Kubota K, <u>Yamao K</u>	Gastroduodenal stenting with Niti-S stent: Long-term benefits and additional stent intervention	Digestive Endoscopy	27	121-9	2015
Hijioka S, Hosoda W, Mizuno N, Hara K, Imaoka H, Bhatia V, Mekky MA, Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Yogi T, Tsutumi H, Fujiyoshi T, Sato T, Hieda N, Yoshida T, Okuno N, Shimizu Y, Yatabe Y, Niwa Y, <u>Yamao K</u>	Does the WHO 2010 classification of pancreatic neuroendocrine neoplasms accurately characterize pancreatic neuroendocrine carcinomas?	Journal of Gastroenterology			2014
Imaoka H, Shimizu Y, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Ogura T, Obayashi T, Shinagawa A, Sakaguchi M, Yamaura H, Kato M, Niwa Y, <u>Yamao K</u>	Ring-enhancement pattern on contrast-enhanced CT predicts adenosquamous carcinoma of the pancreas: A matched case-control study	Pancreatology	14	221-6	2014
Hara K, <u>Yamao K</u>	Is endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage really that wonderful?	Digestive Endoscopy	26	333-4	2014
Hijioka S, Shimizu Y, Mizuno N, Hara K, Imaoka H, Mekky M, Bhatia V, Nagashio Y, Hasegawa T, Shinagawa A, Sekine M, Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Niwa Y, <u>Yamao K</u>	Can long-term follow-up strategies be determined using a nomogram-based prediction model of malignancy among intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas?	Pancreas	43(3)	367-72	2014
吉沢尚彦, 脇岡範, 水野伸匡, 原和生, 今岡大, 田近正洋, 田中努, 石原誠, 丹羽康正, 山雄健次	エベロリムスによる間質性肺炎を惹起するも再開継続できている膵神経内分泌腫瘍の1例	日本消化器病学会雑誌	111	1820-8	2014
Imaoka H, Shimizu Y, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Tajika M, Kondo S, Tanaka T, Ogura T, Obayashi T, Hasegawa T, Niwa Y, <u>Yamao K</u>	Clinical characteristics of adenosquamous carcinoma of the pancreas: a matched case-control study	Pancreas	43(2)	287-90	2014
Ito T, Okusaka T, Nishida T, <u>Yamao K</u> , Igarashi H, Morizane C, Kondo S, Mizuno N, Hara K, Sawaki A, Hashigaki S, Kimura N, Murakami M, Ohki E, Chao C, Imamura M	Phase II study of sunitinib in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor	Invest New Drugs	31(5)	1265-74	2013

Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, Fukutomi A, Sugimori K, Baba H, <u>Yamao K</u> , Shimamura T, Sho M, Kitano M, Cheng A, Mizumoto K, Chen J, Furuse J, Funakoshi A, Hatori T, Yamaguchi T, Egawa S, Sato A, Ohashi Y, Okusaka T, Tanaka M	Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study	Journal of Clinical Oncology	31(13)	1640-8	2013
Hosoda W, Sasaki E, Murakami Y, <u>Yamao K</u> , Shimizu Y, Yatabe Y	BCL10 as a useful marker for pancreatic acinar cell carcinoma, especially using endoscopic ultrasound cytology specimens	Pathol Int	63(3)	176-82	2013
Nakao M, Hosono S, Ito H, Oze I, Watanabe M, Mizuno N, Yatabe Y, <u>Yamao K</u> , Niimi A, Tajima K, Tanaka H, Matsuo K	Cigarette smoking and pancreatic cancer risk: a revisit with an assessment of the nicotine dependence phenotype	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention	14(7)	4409-13	2013
山雄健次, 水野伸匡, 原和生, 肱岡範, 今岡大, 清水泰博	診断の立場から	膵臓	28(2)	131-5	2013
Nakao M, Hosono S, Ito H, Watanabe M, Mizuno N, Sato S, Yatabe Y, <u>Yamao K</u> , Ueda R, Tajima K, Tanaka H, Matsuo K	Selected polymorphisms of base excisionrepair genes and pancreatic cancer risk in Japanese	J Epidemiol	22(6)	477-83	2012
Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, Kimura W, Levy P, Pitman MB, Schmidt CM, Shimizu M, Wolfgang CL, Yamaguchi K, <u>Yamao K</u>	International Association of Pancreatology. International consensusguidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas	Pancreatology	12(3)	183-97	2012
Ogura T, <u>Yamao K</u> , Sawaki A, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Niwa Y, Tajika M, Kondo S, Shimizu Y, Bhatia V, Higuchi K, Hosoda W, Yatabe Y	Clinical impact of K-ras mutation analysis in EUS-guided FNA specimens from pancreatic masses	Gastrointest Endosc	75(4)	769-74	2012
山雄健次, 柳澤昭夫, 高橋邦幸, 木村 理, 土井隆一郎, 福島敬宜, 大池信之, 清水道生, 羽鳥隆, 信川文誠, 一二三倫郎, 小林祐次, 飛田浩輔, 丹野誠志, 杉山政則, 宮坂義浩, 中郡聡夫, 山口武人, 花田敬士, 阿部秀樹, 多田稔, 藤田直孝, 田中雅夫	卵巣型間質を伴う MCNの臨床病理学的特徴と予後	日本膵臓学会 多施設共同研究から膵臓	27(1)	9-16	2012

### Ⅲ. 研究成果の刊行物・印刷

## 1

がんペプチドワクチン療法  
開発の現状と展望

勝田 将裕 (和歌山県立医科大学外科学第2講座)

*Katsuda Masahiro*

山上 裕機 (和歌山県立医科大学外科学第2講座 教授)

*Yamaue Hiroki*

## — Summary —

がんペプチドワクチン療法は、手術療法、化学療法、放射線療法といった既存の治療法とは全く異なるメカニズムでがんを治療する。がんペプチドワクチン療法の開発を成功させるためには適切なペプチドの選択が重要であるが、現在 Oncoantigen 由来エピトープペプチドおよび腫瘍新生血管関連遺伝子由来エピトープペプチドを用いたがんペプチドワクチン療法の開発が進んでおり、様々な癌腫に対して創薬化に向けた治験が行われている。今後は、癌の微小環境における免疫抑制を打破する新規アジュバントや免疫チェックポイントに対する抗体などの併用によるがんペプチドワクチン療法の効果増強が期待される。また、創薬化にはがんペプチドワクチンの効果を適切に評価する評価基準の確立が重要であり、サロゲートマーカーの確立が必要である。

和文キーワード：がんペプチドワクチン療法、アジュバント、がん治療用ペプチドワクチンガイドライン、免疫モニタリング

## はじめに

1991年、ベルギーのグループによるがん抗原遺伝子が同定され<sup>1)</sup>、免疫系による抗原蛋白認識の分子レベルでのメカニズムが明らかとなったことで、がんワクチンを用いた臨床研究がスタートした。しかし、その後のがんワクチン臨床研究において、抗癌剤の開発研究と同様の腫瘍縮小による効果判定を指標とした臨床試験デザインでは効果を証明できず、2004年には National Cancer Institute(NCI)の Rosenberg 博士によりがんワクチンの効果について否定的な見解が報告された<sup>2)</sup>。

一方、2006年になって肺癌や乳癌に対する術後補助療法のがんペプチドワクチンが再発抑制効果を認めることが相次いで報告され<sup>3)4)</sup>、遂に2010年には前立腺がんに対するがんワクチンの Sipuleucel-T (Provenge) が生命予後の延長効果を示したことで<sup>5)</sup>、米国食品医薬品局 (FDA) によって初めてがんワクチン治療として承認された。その後、手術後の再発予防や腫瘍縮小にとらわれない延命効果こそががんワクチンの治療効果であるという新しい考え方でがんワクチン研究はますます活性化しており、現在世界中で数多くの第Ⅲ相試験が展開されている。

### I. がんペプチドワクチン療法

がんペプチドワクチン療法は、手術療法、化学療法、放射線療法といった既存の治療法とは全く異なるメカニズムでがんを治療する。つまり、がん細胞表面のヒト白血球型抗原 (HLA) Class I 分子に提示される 9~10 アミノ酸残基からなるがん細胞に特有のペプチドを化学的に合成し、これを投与することでペプチド特異的な細胞障害性 T 細胞 (CTL) を大量に誘導して抗腫瘍効果を発揮する。従って、がんペプチドワクチン療法を成功させるためには適切なペプチドの選択が重要である。

### II. Oncoantigen 由来エピトープペプチド

ペプチドの選択においては、一般にがん抗原由来のエピトープペプチドが用いられる。我々は、種々のがん抗原の中でも、①発現ががん細胞に特異的であり、②がん細胞の増殖に不可欠なたんぱく質であり、③免疫原性が高い「Oncoantigen」がペプチドワクチン療法の標的として適していると考えている。cDNA マイクロアレイを用いたがん細胞の遺伝子解析により多くの Oncoantigen が同定され、その成果を基に多くの Oncoantigen 由来エピトープペプチドが同定された。中でも、KIF20A (kinesin family member 20A)<sup>9)</sup>、URLC10 (LY6K; lymphocyte antigen 6 complex, locus K)<sup>7)</sup>、DEPDC1 (DEP domain containing 1)<sup>8)</sup>、RNF43 (ring-finger protein 43)<sup>9)</sup>、TOMM34 (translocase of outer mitochondrial membrane 34)<sup>10)</sup>、MPHOS1 (M phase phosphoprotein 1)<sup>11)</sup>などの Oncoantigen は HLA-A24 および HLA-A2 拘束性のエピトープペプチドが次々と同定されており、様々な癌腫における臨床研究においても有望な臨床効果が得られている。

### III. 腫瘍新生血管関連遺伝子由来エピトープペプチド

一方、癌免疫療法の問題点として癌の免疫逃避機構が挙げられる。すなわち、癌細胞の heterogeneity によるがん抗原及び HLA Class I の発現低下、癌の微小環境における免疫抑制因子 (Interleukin-10, transforming growth factor (TGF)- $\beta$  などの免疫抑制性サイトカインや制御性 T 細胞) による抗腫瘍免疫の抑制がある。癌免疫療法の臨床応用を考えるうえで、癌の免疫逃避の克服は必須である。そこで、HLA Class I の安定した発現が期待できる腫瘍周囲の新生血管を標的とするペプチドの開発が行われた。VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) は腫瘍新生血管に高発現するため Class I の低下がなく、VEGFR に対する特異的 CTL は腫瘍新生血管を攻撃して腫瘍を兵糧攻めにする。現在、VEGFR1<sup>12)</sup> および VEGFR2<sup>13)</sup> に対するエピトープペプチドが同定されている。

上記のがん免疫逃避機構を克服する為、複数の Oncoantigen 由来エピトープペプチドと腫瘍新生血管関連遺伝子由来エピトープペプチドを混合したマルチペプチドカクテルワクチンが開発の主流となってきており、現在は肺癌、食道癌、胃癌、大腸癌、膀胱癌、肝癌などで創薬化に向けた治験が行われている。こうした創薬化の研究の多くは All Japan 体制におけるアカデミアが主導しているものが多いが、胃癌のペプチドワクチン開発においては、和歌山県立医

科大学とシンガポール国立大学、韓国のヨンセイ大学による医師主導国際共同治験として開発がすすめられ、国際的な枠組みでの開発に発展している。

#### IV. がんペプチドワクチンアジュバント

癌の微小環境における免疫抑制を打破する為には、適切なアジュバントの開発も重要である。現在のがんペプチドワクチン開発においてはモンタナイドをアジュバントとして用いエマルジョン化してから投与するのが一般的である。一方、近年がんペプチドワクチンの効果を増強する新しいアジュバントの探索が様々に行われている。特に、パターン認識受容体アゴニストとして、Toll-like receptor (TLR) を刺激するアジュバントはがんワクチンの効果を適切に増強すると考えられ、Poly-IC (TLR3 agonist)、MPL (TLR-4 agonist)、イミキモド (TLR-7/8 agonist)、CpG-ODN (TLR-9 agonist) 等が、がんワクチンアジュバントとして開発中である。

我々は、*in vitro* におけるペプチド特異的 CTL の誘導において、CpG-ODN を添加することで効率よく CTL が誘導されることを基礎的検討にて明らかにし<sup>14)</sup>、この成果を基に進行食道癌患者に対して複数の Oncoantigen 由来エピトープペプチドと CpG-ODN をアジュバントとして併用する臨床研究を施行した<sup>15)</sup>。安全性を示すと共に、CpG-ODN 併用により早期から強力な特異的 CTL が誘導される傾向を認め、本治療法による全生存期間の延長が示唆されたことから CpG-ODN のがんペプチドワクチン療法におけるアジュバントとしての有用性が示唆され、今後の発展が期待される。

また、近年、抗 CTLA-4 抗体である Ipilimumab<sup>16)</sup> が転移性悪性黒色腫の患者に対して承認された。Ipilimumab は T 細胞活性化経路を down-regulate する免疫チェックポイント分子である Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4) を阻害することで、CTL の抗腫瘍効果を高める作用がある。さらに、同じく免疫チェックポイントを標的とする PD-1 (Programmed Cell Death-1) に対する抗体を用いた悪性黒色腫や非小細胞肺癌、腎細胞癌などに対する臨床研究においてもその有用性が示されており<sup>17)</sup>、作用メカニズムからがんペプチドワクチンとの併用による効果増強の可能性が期待されている。

#### V. がん治療用ペプチドワクチンガイダンス

さて、これまでの 20 年のがんワクチン開発に関する Translational Research を通して、がんワクチンの効果判定法についての方向性が明らかになってきた。つまり、がんワクチンの作用機序が患者自身の CTL の活性化を介しており、ワクチンによる抗原提示・抗原処理・リンパ球の活性化・がん細胞の死滅といった一連の過程には生体内で相当な時間を要することから、がんワクチン効果は、緩やかに、長期間にわたって現れる。従って、比較的速やかに効果が確認される従来の抗癌剤の評価法では、がんワクチン療法の臨床効果の評価は困難であり、がんワクチン開発における独自の評価方法が必要であると考えられる。

米国の FDA は、2011 年 11 月に「Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines (企業向けガイダンス・がん治療用ワクチンのための臨床学的考察)」

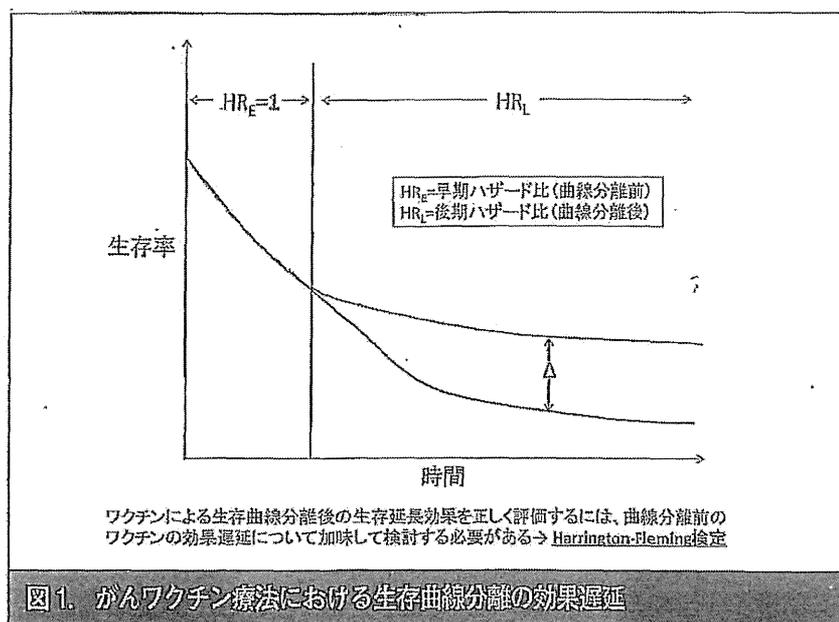
として企業向けのワクチンガイダンスを発行した (<http://www.fda.gov/downloads/Biologics-BloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM278673.pdf>)。この中でFDAは、がんワクチンの開発において従来の細胞傷害性薬剤や生物製剤の開発とは異なった臨床試験デザインを考慮する必要がある、と明記している。

一方、FDAによるガイダンスが発行された後においても日本にはがんワクチン治療薬に関するガイダンス・ガイドラインが存在せず、ワクチン新薬開発に関する正当な評価が出来ない状況であった。そこで我々は日本バイオセラピー学会主導で、日本におけるがんワクチン領域の新薬開発の考え方を示し、その創薬を活性化すべく、わが国独自のガイダンスを作製した。このガイダンスはFDAのガイダンスと異なり、日本において現在創薬化に最も近い段階の研究がおこなわれているがんペプチドワクチンに特化したガイダンスとなっている。2011年11月に原案が作成されパブリックコメントを受けた後、2012年12月に「がん治療用ペプチドワクチンガイダンス」として発行された (<http://jsbt.org/guidance>)。

バイオセラピー学会ガイダンスにおいても、FDAのガイダンス同様のがんペプチドワクチンの免疫系を介した遅発性効果を考慮し、適切な対象を選択すること、長期にわたる継続的投与による腫瘍縮小にとらわれない生命予後を主目的とした研究デザインを立案すること、遅発性効果を解析可能な科学的手法で評価することなどを推奨している。

## VI. Harrington-Fleming 検定

バイオセラピー学会ガイダンスでは、検証試験における有効性の効果判定に用いる統計学的解析について特に踏み込んで記載している。Kaplan-Meier法により算出した生存割合の解析



Kaplan-Meier法により算出した生存割合の解析において一般に用いられるのは、ハザード比が一定であることを想定したLog-rank検定であるが、がんペプチドワクチンでは遅発性の効果を想定し、観察期間後期に重みを置くHarrington-Fleming検定が必要と考えられる。

において一般に用いられるのは、ハザード比が一定であることを想定した Log-rank 検定であるが、がんペプチドワクチンでは遅発性の効果を想定し、観察期間後期に重みを置く Harrington-Fleming 検定<sup>18)</sup>の必要性について触れられている(図1)。

実際、これまでに報告されているがんワクチンの生存における効果は、ワクチン投与開始の最初の3~6ヵ月では差がなく、その後徐々に生存曲線の分離が起こっているものが多い<sup>3)4)5)</sup>。日本初のがんワクチンにおける Pivotal study となった PEGASUS-PC Study (進行肺癌に対するゲムシタビン併用ペプチドワクチン療法の第 II/III 相治験)において、Harrington-Fleming 法を初めて統計学的解析法に採用したこと引き続き、現在施行中の様々な Pivotal study において Primary endpoint の統計学的解析方法として選択されている。

### VIII. irRC (Immune-related Response Criteria)

FDA ガイダンスにおいてもバイオセラピー学会ガイダンスにおいても、前述のようにがんワクチンの遅発性の効果について強調されている。これは、一般に抗癌剤の臨床的有用性を予見する為の代替評価項目として腫瘍縮小の評価に用いられる RECIST (Response evaluation criteria in solid tumours) ガイドラインが、がんワクチンの効果判定法として必ずしも適さないことを示している。つまり、RECIST では一旦病勢が悪化するとその後に抗腫瘍反応がみられても病勢進行 (PD) と評価され、ワクチン治療でしばしば認められる遅発性の効果については評価されないのである。そこで、がんワクチン療法の臨床効果評価における PD 基準をより緩和した基準として irRC が提唱された<sup>19)</sup>。irRC は、WHO の基準をもとに、がんワクチン投与後の腫瘍特異的な CTL が誘導されるまでの猶予期間などを考慮して修正されている(図2)。ただし、irRC が生存延長の surrogate marker になるかについては、今後の臨床研究を通して irRC による効果判定と生存の相関関係に関する評価を継続し、有用性に関するエビデンスを構築していくことが肝要である。

**irRCの特徴**

- \* 4段階評価(irCR, irPR, irSD, irPD)
- \* 新病変の出現
  - ・新病変が出現しても「PD」とは判定せず、新病変の腫瘍量を全腫瘍量に加算する。
  - ・全腫瘍量がベースラインと比較し、25%増加となった場合、その時点の効果判定をirPDとする。
- \* irPDの確定
  - ・irPDに確定期間を設け、少なくとも4週間経過した2ポイントで連続して25%増悪の場合、irPD確定とする。

図2. irRCの特徴

VIII. 免疫反応モニタリング

がんワクチンの作用機序として癌抗原特異的免疫反応を惹起することで抗腫瘍活性を引き起こすと考えられることから、がんワクチンの薬力学的解析として免疫反応をモニタリングすることは極めて重要である。バイオセラピー学会ガイドランスでは、がんペプチドワクチンのモニタリングアッセイ法として、がんペプチドワクチンに対する Delayed type-hypersensitivity(DTH)反応(皮膚反応)、ペプチド特異的細胞傷害試験、ペプチド特異的 IFN- $\gamma$  ELISPOT アッセイ、ペプチド特異的マルチマーフローサイトメトリー等が推奨される、と明記している。前述の PEGASUS-PC Study は、切除不能進行膵臓癌又は再発膵臓癌の患者 153 例を対象に、VEGFR2 由来のエピトープペプチド：エルパモチドとゲムシタビン併用投与群(実薬群)の安全性及び有効性を確認する目的で、プラセボ(偽薬)とゲムシタビンの投与群(プラセボ群)を対照として行った多施設共同の第 II/III 相二重盲検比較試験である。我々はこの PEGASUS-PC Study を施行する根拠となった第 I 相試験を施行したが<sup>20)</sup>、この試験ではペプチドワクチンの注射部位反応が抗腫瘍効果および生存期間延長と相関することが示され(図3)、皮膚反応と ELISPOT による免疫モニタリングの結果を指標として検証試験のワクチン投与量を決定した。そして、2013 年 1 月の ASCO-GI で報告した検証試験としての PEGASUS-PC Study の結果は、主要評価項目である全生存期間では実薬群とプラセボ群で統計学的有意差は認められなかったものの、注射部位反応によるサブグループ解析を行ったところ、強い皮膚反応(潰瘍)が認められた患者については、生存期間が延長している傾向があることが明らかとなった。特に、注射部位の潰瘍は実薬群においてのみ認められた事象であり、ワクチンにより誘導された特異的 CTL により引き起こされた事象と考えられた。さらに、注射部位反応の有無と生存期間には

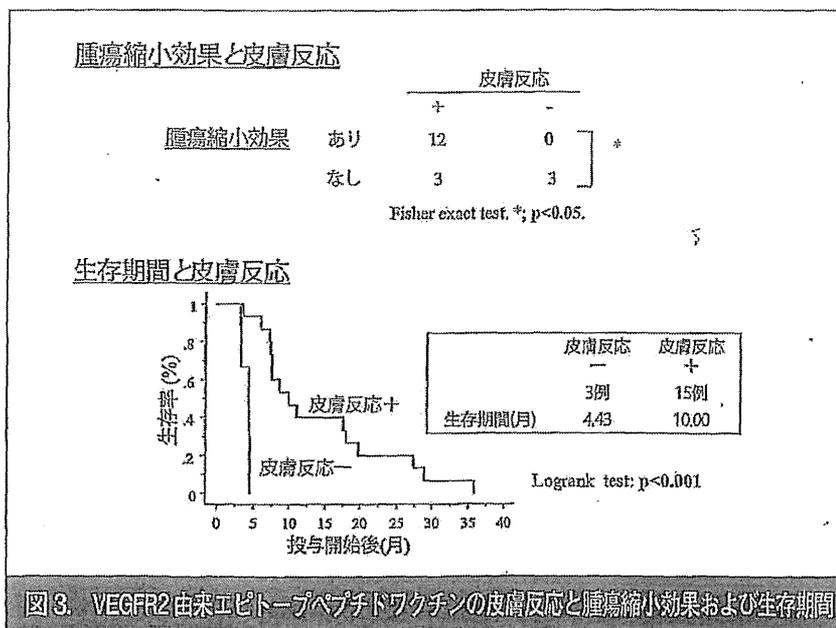


図3. VEGFR2由来エピトープペプチドワクチンの皮膚反応と腫瘍縮小効果および生存期間

ペプチドワクチンによる腫瘍縮小効果および生存期間の延長と投与部位の皮膚反応は、正の相関を認めた。

## 1 がんペプチドワクチン療法開発の現状と展望

強い相関が認められ、ワクチン投与部位の皮膚反応は、ワクチン投与による生存期間延長の surrogate marker となりうる可能性が示唆された。現在は肺癌術後補助療法として複数のペプチドワクチンのカクテル製剤に Gemcitabine を併用した医師主導治験を多施設共同で実施しており（平成 23・24・25 年度厚労科研【難病・癌等の疾患分野の医療の実用化研究事業】研究代表者：和歌山県立医科大学外科学第 2 講座山上裕機）、その結果が期待される。また、今後このような臨床研究を進めていく中で、様々なモニタリングアッセイ法の標準化および結果の再現性についてのバリデーションを確実にを行い、がんペプチドワクチン療法の効果が最も期待できる患者群を探索することも重要である。

おわりに

近年のがんペプチドワクチン療法開発の現状と、臨床試験の推進により明らかになってきた、がんワクチンの抗癌剤治療とは異なる作用機序を考慮した開発の方向性について概説した。がんペプチドワクチン療法は創薬化に向けた最終段階にあるが、さらなる発展には、適切なペプチドの開発と選択、免疫逃避機構を打破するアジュバント等の開発、サロゲートマーカーの開発による適切な対象の選択などが重要であり、今後の更なる基礎研究、臨床研究の推進が必要である。

### ■ References ■

1. van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P et al: A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 254(5038): 1643-1647, 1991.
2. Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP: Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 10(9): 909-915, 2004.
3. Vansteenkiste J, Zielinski M, Dahabre J et al: Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study to assess the efficacy of recombinant MAGE-A3 vaccine as adjuvant therapy in stage I B/II MAGE-A3-positive, completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 24(18S): 7019, 2006
4. Holmes JP, Gates JD, Benavides LC et al: Optimal dose and schedule of an HER-2/neu (E75) peptide vaccine to prevent breast cancer recurrence: from US Military Cancer Institute Clinical Trials Group - 14 - Study I-01 and I-02. *Cancer* 113(7): 1666-1675, 2008
5. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 363(5): 411-422, 2010
6. Osawa R, Tsunoda T, Yoshimura S et al: Identification of HLA-A24-restricted novel T Cell epitope peptides derived from P-cadherin and kinesin family member 20A. *J Biomed Biotechnol* 2012:848042, 2012
7. Suda T, Tsunoda T, Daigo Y et al: Identification of human leukocyte antigen-A24-restricted epitope peptides derived from gene products upregulated in lung and esophageal cancers as novel targets for immunotherapy. *Cancer Science* 98(11):1803-1808, 2007
8. Kanehira M, Harada Y, Takata R et al: Involvement of upregulation of DEPDC1 (DEP domain containing 1) in bladder carcinogenesis. *Oncogene* 26(44):6448-55, 2007
9. Uchida N, Tsunoda T, Wada S et al: Ring finger protein 43 as a new target for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 10(24):8577-8586, 2004
10. Shimokawa T, Matsushima S, Tsunoda T et al: Identification of TOMM34, which shows elevated expression

- in the majority of human colon cancers, as a novel drug target. *Int J Oncol* 29(2):381-6, 2006
11. Kanehira M, Katagiri T, Shimo A et al: Oncogenic role of MPHOSPH1, a cancer-testis antigen specific to human bladder cancer. *Cancer Res* 67(7):3276-85, 2007
  12. Ishizaki H, Tsunoda T, Wada S et al: Inhibition of tumor growth with antiangiogenic cancer vaccine using epitope peptides derived from human vascular endothelial growth factor receptor 1. *Clin Cancer Res* 12(19):5841-5849, 2006
  13. Wada S, Tsunoda T, Baba T et al: Rationale for antiangiogenic cancer therapy with vaccination using epitope peptides derived from human vascular endothelial growth factor receptor 2. *Cancer Res* 65(11):4939-4946, 2005
  14. Katsuda M, Iwahashi M, Matsuda K et al: Comparison of different classes of CpG-ODN in augmenting the generation of human epitope peptide-specific CTLs. *Int J Oncol* 39(5):1295-302, 2011
  15. Iwahashi M, Katsuda M, Nakamori M et al: Vaccination with peptides derived from cancer-testis antigens in combination with CpG-7909 elicits strong specific CD8+ T cell response in patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 101(12):2510-7, 2010
  16. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363: 711-23, 2010
  17. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 366(26):2443-54, 2012
  18. Zucker DM, Yang S: Inference for a family of survival models encompassing the proportional hazards and proportional odds models. *Stat Med* 25(6):995-1014, 2006
  19. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S et al: Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin cancer Res* 15(23): 7412-20, 2009
  20. Miyazawa M, Ohsawa R, Tsunoda T et al: Phase I clinical trial using peptide vaccine for human vascular endothelial growth factor receptor 2 in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Sci* 101(2):433-9, 2010

# Chapter 3

## Natural History and Malignant Transformation of Branch Duct IPMN

Hiroyuki Maguchi and Satoshi Tanno

**Abstract** The number of reports published on the follow-up data of patients with BD-IPMN has been increasing. Accumulating evidence from independent 12 studies revealed that the mean frequency of morphological changes of BD-IPMN, such as increased cyst size, increased MPD diameter, and/or appearance or enlargement of MNs, was 27.4 % (range, 14.9–61.8 %) of 1,293 followed-up patients (follow-up period, 2.6–8.1 years). Surgical resection was carried out in 9.9 % (range, 0–22.2 %) of all cases. Among the resected cases, 27.3 % were diagnosed histologically as malignant. During the follow-up period, malignant transformation was observed in only 2.7 %. BD-IPMNs without MNs have a low risk for malignant transformation regardless of cyst size at the initial diagnosis. Malignant transformation is associated with signs of progression especially appearance or enlargement of MNs and/or an increase in the MPD diameter. On the other hand, PDAC develops independently in the pancreas distinct from BD-IPMN. The mean frequency of PDAC occurrence was 2.8 % (range, 1.4–8.0 %) of all cases during the follow-up.

In conclusion, careful attention should be paid to the occurrence of PDAC in the entire pancreas in addition to progression of BD-IPMN when performing follow-up examinations in patients with BD-IPMN.

**Keywords** BD-IPMN • BD-IPMNs without MNs • Follow-up • Guideline 2012 • Malignant transformation • MNs • Morphological changes • MPD diameter • Natural history • Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) • PDAC concomitant with IPMN • Progression

---

H. Maguchi (✉)

Center for Gastroenterology, Teine-Keijinkai Hospital, Sapporo, Japan  
e-mail: maguchi@tb3.so-net.ne.jp

S. Tanno

Department of Gastroenterology, Sapporo Gastroenterology Center  
General Hospital, Sapporo, Japan

### 3.1 Introductory Remarks

IPMNs can be classified into three types, i.e., main duct IPMN (MD-IPMN), branch duct IPMN (BD-IPMN), and mixed type, based on imaging study and/or the histology in the revised guidelines (Tanaka et al. 2012). The frequency of malignant BD-IPMN such as IPMN with high-grade dysplasia or noninvasive cancer and IPMN with an associated invasive cancer is lower than that of MD-IPMN and mixed type (Tanaka et al. 2012). Patients with BD-IPMN who do not have any sign of malignancy may be managed conservatively.

Although the natural history of BD-IPMN is not well established, there have been an increasing number of reports published on the follow-up data in patients with BD-IPMN.

### 3.2 Morphological Change of BD-IPMN During the Follow-Up Period

The published reports on the follow-up of BD-IPMN were summarized in Table 3.1 (Kobayashi et al. 2005; Lee et al. 2007; Rautou et al. 2008; Tanno et al. 2008; Guarise et al. 2008; Sawai et al. 2010; Uehara et al. 2011; Maguchi et al. 2011; Arlix et al. 2012; Bae et al. 2012; Ohno et al. 2012; Khannoussi et al. 2012). Total number of cases was 1,293. The range of mean initial cyst size and main pancreatic duct (MPD) diameter was 15–28 mm and 2.4–3.8 mm, respectively. Almost all

**Table 3.1** Morphological changes of BD-IPMN during follow-up

Author (year)	Number of cases	Initial imaging findings			Progression (%)	Follow-up period (year)
		Cyst size (mm)	MPD (mm)	MN (absent/present)		
Kobayashi et al. (2005)	47	28	–	10/37	7 (14.9)	3.5
Lee et al. (2007)	45	28	–	–	10 (22.2)	3.5
Rautou et al. (2008)	121	15	–	–	33 (27.3)	2.8
Tanno et al. (2008)	82	20	3	0/82	13 (15.9)	8.1
Guarise et al. (2008)	52	17	2.8	11/41	11 (21.2)	2.6
Sawai et al. (2010)	103	18	3	–	29 (28.2)	4.9
Uehara et al. (2011)	100	21	3.8	5/95	28 (28.0)	5.1
Maguchi et al. (2011)	349	19	3	0/349	62 (17.8)	3.7
Arlix et al. (2012)	47	15	2.4	0/47	18 (38.3)	6.4
Bae et al. (2012)	152	22	–	–	94 (61.8)	2.6
Ohno et al. (2012)	142	22	2.5	61/81	35 (24.6)	3.5
Khannoussi et al. (2012)	53	–	–	–	15 (28.3)	7.0
<b>Total</b>	<b>1,293</b>				<b>355 (27.4)</b>	

*MPD* main pancreatic duct, *MN* mural nodule

cases were suspected to have a low risk of malignancy. The mean follow-up period ranged from 2.6 to 8.1 years.

Among these, the mean frequency of morphological changes on the imaging findings, such as increased cyst size, increased MPD diameter, and/or appearance or enlargement of mural nodules (MNs), was 27.4 % (335/1,293) (range, 14.9–61.8 %) of all cases during the follow-up period.

There are several reasons for varying the range in frequency. The most obvious reason may be the different definition of the progression of BD-IPMN especially in cyst size. Some authors have defined cyst size changes of 5–10 mm or greater as progression (Rautou et al. 2008; Maguchi et al. 2011) because of the difficulty in the accurate measuring of a grape-like dilated cyst. However, Bae et al. (2012) reported that 94 (61.8 %) of 152 patients showed an increase in cyst size, and the mean incremental rate of cyst size growth was 0.0038 cm/month. Arlix et al. (2012) also reported that 18 (38.3 %) of 47 patients showed an increased cyst size, and the mean enlarged size was less than 3 mm.

Other reasons include differences in the patient characteristics at the initial diagnosis, the difference of imaging modalities in each institution, and the difference of the follow-up periods.

### 3.3 Malignant Transformation of BD-IPMN During the Follow-Up

The number of resected cases with BD-IPMN during the follow-up was shown in Table 3.2 (Kobayashi et al. 2005; Lee et al. 2007; Rautou et al. 2008; Tanno et al. 2008; Guarise et al. 2008; Sawai et al. 2010; Uehara et al. 2011; Maguchi et al. 2011; Arlix et al. 2012; Bae et al. 2012; Ohno et al. 2012; Khannoussi et al. 2012). The mean frequency of resected cases was 9.9 % (128/1,293) (range, 0–22.2 %) of all cases. Of 128 BD-IPMNs, 35 (27.3 %) cases were diagnosed histologically as malignant (noninvasive 25 and invasive 10). Therefore, the frequency of malignant transformation was only 2.7 % (35/1,293) in total during the follow-up period, whereas the remaining patients without surgical resection may have a risk of malignant transformation in the future.

Thirty-two (91.4 %) of 35 patients with malignant BD-IPMNs exhibited obvious signs of progression such as increased cyst size, increased MPD diameter, and/or appearance or enlargement of MNs. Three (8.5 %) malignant cases having no change of cyst size or MPD diameter showed an appearance of a solid mass at the periphery of the cyst during the follow-up (Kobayashi et al. 2005).

In addition, a multicenter study in Japan (Maguchi et al. 2011) reported that all nine malignant BD-IPMN cases exhibited progression, although all seven patients with benign BD-IPMN had no progression during the follow-up period.

These findings support the notion that malignancy is associated with signs of progression.

**Table 3.2** Resected cases of BD-IPMN during follow-up

Author (year)	Number of resected cases (%)	Malignancy of resected cases		Histological findings of malignancy	
		Progression	No change	Noninvasive	Invasive
Kobayashi et al. (2005)	6 (12.8)	0/3	3 <sup>a</sup> /3		3 <sup>a</sup>
Lee et al. (2007)	10 (22.2)	2/10		1	1
Rautou et al. (2008)	8 (6.7)	4/8		4	
Tanno et al. (2008)	7 (8.5)	1/7		1	
Guarise et al. (2008)	0				
Sawai et al. (2010)	11 (10.7)	3/8	0/3	2	1
Uehara et al. (2011)	1 (1)	1/1		1	
Maguchi et al. (2011)	29 (8.3)	9/22	0/7	8	1
Arlix et al. (2012)	5 (10.2)	0/5			
Bae et al. (2012)	18 (11.8)	3/18		2	1
Ohno et al. (2012)	30 (21.1)	9/30		6	3
Khannoussi et al. (2012)	3 (5.7)	0/3			
Total	128 (9.9)	32/115	3 <sup>a</sup> /13	25	10

<sup>a</sup>No change of cyst size and MPD diameter except the appearance of a solid mass at the periphery of the cyst

**Table 3.3** Progression and malignancy of BD-IPMN without MN during follow-up

Author (year)	Number of cases	Progression (%)	Malignant (%)	IPMN with an associated invasive carcinoma (%)	Follow-up period (year)
Tanno et al. (2008)	82	13 (15.9)	1 (1.2)	0	8.1
Guarise et al. (2008)	41	4 (9.7)	0	0	2.6
Uehara et al. (2011)	95	7 <sup>a</sup> (7.4)	2 (2.1)	1 (1.1)	5.1
Maguchi et al. (2011)	349	62 (17.8)	9 (2.6)	1 (0.3)	3.7
Arlix et al. (2012)	47	18 (36.7)	0	0	6.4
Total	643	104 (16.2)	12 (1.9)	2 (0.3)	

<sup>a</sup>Appearance of MN alone

### 3.4 Progression and Malignancy of BD-IPMN Without MNs

The presence of MNs has been reported to be strongly suggestive of malignancy. Table 3.3 shows the follow-up data of BD-IPMN patients who had no MNs at the initial diagnosis (Kobayashi et al. 2005; Tanno et al. 2008; Guarise et al. 2008; Uehara et al. 2011; Maguchi et al. 2011; Arlix et al. 2012). The mean frequency of progression was 16.2 % (104/643) of all cases during the follow-up period. Twelve (1.9 %) cases were found to be malignant by histological examination, and only two (0.3 %) cases were IPMN with an associated invasive cancer.

These findings suggest that BD-IPMNs without MNs have a low risk of progression and malignant transformation. They are suitable for management without surgery and do not need short interval surveillance.

Table 3.4 Initial cyst size in relation to progression and malignancy

Author (year)	Number of cases (%)	Progression (%)	Malignant (%)
Tanno et al. (2008)			
<3 cm	72 (87.8)	10 (13.9)	1 (1.4)
≥3 cm	10 (12.2)	3 (30.0)	0
Maguchi et al. (2011)			
<3 cm	287 (82.2)	49 (17.1)	6 (2.1)
≥3 cm	62 (17.8)	13 (21.0)	3 (4.8)

### 3.5 Cyst Size in Relation to Progression and Malignancy

Cyst size >3 cm was previously thought to be one of the predictors of malignancy. Therefore, a BD-IPMN >3 cm was included in the consensus criteria for resection in the first guidelines (Tanaka et al. 2006).

Several studies have validated the safety of this guideline for surgical treatment of BD-IPMN >3 cm and revealed that the specificity is quite low (Rodriguez et al. 2007; Tang et al. 2008; Pelaez-Luna et al. 2007). These reports suggest that a BD-IPMN size of >3 cm is a weaker indicator of malignancy than the presence of MNs (Tanaka et al. 2012).

There was few number of long-term follow-up data in patients with BD-IPMN >3 cm. Table 3.4 shows the initial cyst size in relation to progress and malignancy during the follow-up (Tanno et al. 2008; Maguchi et al. 2011). Two studies demonstrated that there was no significant difference in the frequency of progression and malignancy in the resected cases between initial cyst size of less than 3 and 3 cm or greater.

With accordance to this, the revised guideline 2012 recommends that the indication for resection is more conservative (Tanaka et al. 2012). BD-IPMN >3 cm without any signs of further risk stratification can be observed without immediate resection.

### 3.6 Predictive Sign of Malignancy During Follow-Up

Although malignancy is associated with sign of progression of BD-IPMN during follow-up, adequate predictive signs of malignancy have not been defined. Many investigators proposed signs of malignancy as the appearance or the enlargement of MNs and/or an increase in MPD diameter (Lee et al. 2007; Tanno et al. 2008; Sawai et al. 2010; Uehara et al. 2011; Maguchi et al. 2011; Ohno et al. 2012). It is still controversial whether an increase in cyst size alone is an adequate predictive sign of malignancy (Rautou et al. 2008; Bae et al. 2012; Kang et al. 2011) or not (Lee et al. 2007; Tanno et al. 2008; Sawai et al. 2010; Uehara et al. 2011; Maguchi et al. 2011; Ohno et al. 2012).

### 3.7 Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in Patients with BD-IPMN

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) may develop independently in the pancreas separately from IPMNs, especially in BD-IPMN (Tanaka et al. 2012; Yamaguchi et al. 2002). The frequency of PDAC concomitant with IPMN was 4.1–9.3 % in the resected case studies (Yamaguchi et al. 2002; Ingakul et al. 2010; Kanno et al. 2010; Tanno et al. 2010a; Yamaguchi et al. 2011).

During the last several years, an increasing number of reports for the occurrence of PDAC in follow-up patients with IPMN have been published (Sawai et al. 2010; Uehara et al. 2011; Maguchi et al. 2011; Tada et al. 2006; Uehara et al. 2008; Tanno et al. 2010b; Ikeuchi et al. 2010) (Table 3.5). The mean frequency of occurrence of PDAC concomitant with IPMN was 2.8 % (range, 1.4–8.0 %) during follow-up. It is noted that the frequency (2.8 %, 30/1,085) was similar to the frequency of malignant transformation of BD-IPMN (2.7 %, 35/1,293) during the follow-up.

These findings suggest that BD-IPMN may be an indicator for a precancerous state of the pancreas and that PDAC may have not infrequently occurred in the pancreas distinct from BD-IPMN.

The long-term prognosis of the patients with BD-IPMN is still unclear. However, a multicenter study in Japan (Maguchi et al. 2011) described that the patients with PDAC distinct from BD-IPMN had a poor prognosis, whereas patients with malignant BD-IPMNs, including noninvasive and invasive carcinomas, had a relatively better prognosis after surgical treatment.

In conclusion, special attention should be paid to the occurrence of PDAC in the entire pancreas when performing follow-up examinations in patients with BD-IPMN including postoperative status, and shorter interval surveillance is required.

Table 3.5 Occurrence of PDAC in patients with BD-IPMN during follow-up

Author (year)	Number of cases	Number of PDAC concomitant with IPMN (%)	Follow-up period (year)
Tsuda et al. (2006)	197 <sup>a</sup>	5 (2.6)	3.8
Uehara et al. (2008)	60	5 (8.0)	7.3
Tanno et al. (2010b)	89	4 (4.5)	5.3
Ikeuchi et al. (2010)	145	5 (3.4)	4.6
Sawai et al. (2010)	103	2 (1.9)	4.9
Maguchi et al. (2011)	349	7 (2.0)	3.7
Ohno et al. (2012)	142	2 (1.4)	3.5
Total	1,085	30 (2.8)	

<sup>a</sup>Included pancreatic cyst

## References

- Arlix A, Bournet B, Otal P, et al. Long-term clinical and imaging follow-up of nonoperated branch duct form of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas*. 2012;41(2):295–301.
- Bae SY, Lee KT, Lee JH, et al. Proper management and follow-up strategy of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2012;44(3):257–60.
- Guarise A, Faccioli N, Ferrari M, et al. Evaluation of serial changes of pancreatic branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms by follow-up with magnetic resonance imaging. *Cancer Imaging*. 2008;8:220–8.
- Ikeuchi N, Itoi T, Sofuni A, et al. Prognosis of cancer with branch duct type IPMN of the pancreas. *World J Gastroenterol*. 2010;16(15):1890–5.
- Ingakul T, Sadakari Y, Ienaga J, et al. Predictors of the presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Ann Surg*. 2010;251(1):70–5.
- Kang MJ, Jang JY, Kim SJ, et al. Cyst growth rate predicts malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):87–93.
- Kanno A, Satoh K, Hirota M, et al. Prediction of invasive carcinoma in branch type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Gastroenterol*. 2010;45(9):952–9.
- Khannoussi W, Vullierme MP, Rebours V, et al. The long term risk of malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreatol*. 2012;12(3):198–202.
- Kobayashi G, Fujita N, Noda Y, et al. Mode of progression of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas: analysis of patients with follow-up by EUS. *J Gastroenterol*. 2005;40(7):744–51.
- Lee SH, Park JK, Woo SM, et al. Natural history of branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Korean J Gastroenterol*. 2007;49(1):24–30.
- Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. A multicenter study in Japan. *Pancreas*. 2011;40(3):364–70.
- Ohno E, Itoh A, Kawashima H, et al. Malignant transformation of branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas based on contrast-enhanced endoscopic ultrasonography morphological changes: focus on malignant transformation of intraductal papillary mucinous neoplasm itself. *Pancreas*. 2012;41(6):855–62.
- Pelaez-Luna M, Chari ST, Smyrk TC, et al. Do consensus indications for resection in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm predict malignancy? A study of 147 patients. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1759–64.
- Rautou PE, Lévy P, Vullierme MP, et al. Morphologic changes in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a midterm follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):807–14.
- Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observation in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology*. 2007;133(1):72–9.
- Sawai Y, Yamao K, Bhatia V, et al. Development of pancreatic cancers during long-term follow-up of side-branch intraductal papillary mucinous neoplasms. *Endoscopy*. 2010;42(12):1077–84.
- Tada M, Kawabe T, Arizumi M, et al. Pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: a prospective study in 197 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(10):1265–70.
- Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol*. 2006;6(1–2):17–32.
- Tanaka M, Castillo CF, Adsay V, et al. International consensus guideline 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol*. 2012;12(3):183–97.
- Tang RS, Weinberg B, Dawson DW, et al. Evaluation of the guidelines for management of pancreatic branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):815–9.