

症例報告

ゲノム解析により膵管内乳頭粘液性腫瘍併存癌の初期像と診断し得た1例

佐藤 允 洋¹⁾ 唐崎 秀 則²⁾³⁾ 富永 素 矢
坂本 淳 木村 圭 介 太田 智 之¹⁾
田中 伸 哉⁴⁾ 水上 裕 輔²⁾⁵⁾

要旨：症例は70歳代男性。膵頭体部の分枝型IPMNの経過観察中に膵炎を繰り返し、嚢胞径の増大を認め切除した。嚢胞性病変はすべて病理学的に低異型IPMNであり、病変間に連続性はなく、これらと離れた膵切除断端に上皮内癌を認めた。遺伝子解析の結果、上皮内癌はIPMNとは異なるクローンに由来する併存癌の初期像と考えられた。併存癌の早期診断のためには、病理学的解析に加えゲノム異常を明らかにすることが重要と考えられた。

索引用語：IPMN, 併存癌, 早期診断, KRAS, クローン進化

はじめに

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm ; IPMN) に関連する浸潤癌は、IPMN本体が浸潤癌に至るIPMN由来癌 (IPMN with an associated invasive carcinoma ; 由来癌) と、IPMNとは別個に発生するIPMN併存癌 (IPMN with a concomitant invasive carcinoma ; 併存癌) に分けられる¹⁾。国際診療ガイドラインで定められるIPMNの切除適応基準は由来癌を念頭に置くものであり、併存癌を早期に発見する有効なストラテジーは確立していない²⁾。併存癌は、分枝型IPMNの長期経過観察中に3~8%程度の頻度で出現することが報告されているが^{3)~5)}、必ずしも切除可能な段階で発見されないのが現状である。われわれは、経過観察中に繰り返す膵炎をきたし、増大傾向をともなった分枝型

IPMN切除例で、膵切除断端に上皮内癌を認めた1例を経験した。遺伝子解析により、その上皮内癌はIPMNとは異なるクローンから発生した病変であることを示し得た。併存癌の「芽」ともいえる初期像を理解する上で貴重な症例と考えられたので、報告する。

1 症 例

患者：70歳代男性。

主訴：腹痛。

既往歴：急性膵炎 (50歳代)。

家族歴：次男) アルコール性慢性膵炎。

生活歴：飲酒) 日本酒2合/day, 喫煙歴) 10本/day×56年間。

現病歴：15年前の急性膵炎診断時に膵頭部および膵体部の分枝型IPMNを指摘され、以降近医で経過観察されていた。4年前にIPMNの経過

1) 札幌東徳洲会病院消化器内科

2) 札幌東徳洲会病院医学研究所

3) 遠軽厚生病院外科

4) 北海道大学大学院医学研究院・医学院病理学講座腫瘍病理学教室

5) 旭川医科大学内科学講座病態代謝・消化器・血液腫瘍制御内科学分野がんゲノム医学部門

Corresponding author : 水上 裕 輔 (mizu@asahikawa-med.ac.jp)

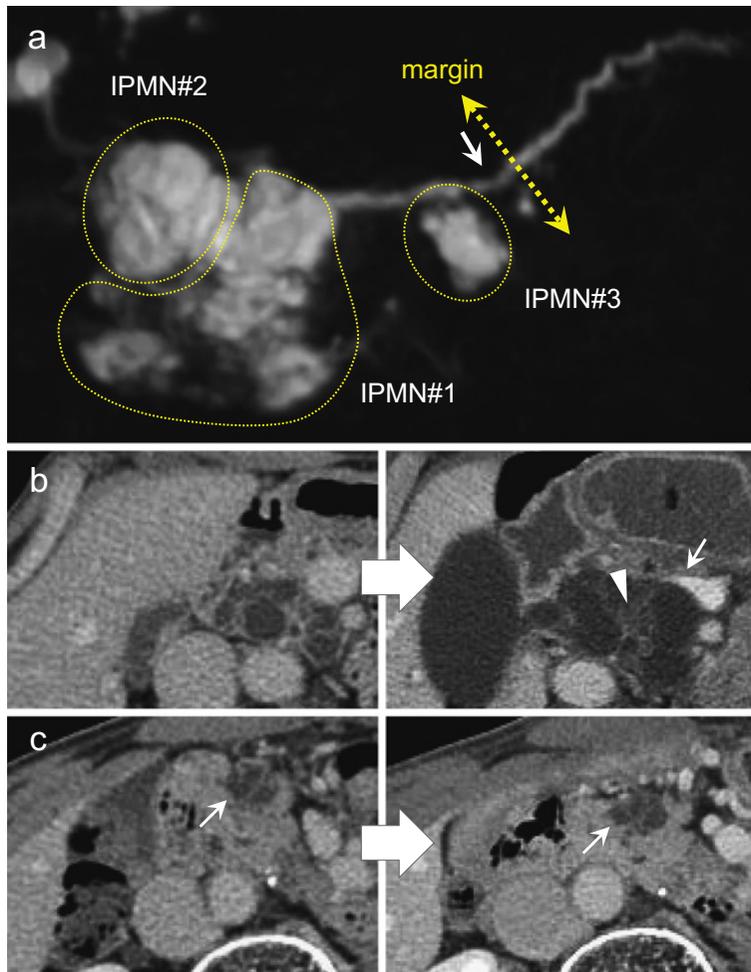


Figure 1. 画像所見 a) 術前のMRCP像を示す。2年間で増大傾向を示した膵頭部のIPMN #1, 主膵管を隔ててIPMN #2, 膵体部にIPMN #3を認める。Retrospectiveには, 主膵管の口径不同が指摘可能であった(矢印)。b) 腹部ダイナミックCTの経時変化を示す。IPMN #1は2年間で37.5mmから55.3mmへと増大し, 手術直前では嚢胞に充実成分(矢頭)と, 上腸間膜静脈の圧排所見も認めていた(矢印)。c) IPMN #3(矢印)に増大傾向はなく, 形態変化も認めなかった。

観察のため当科を紹介され, 経過中の2年間で膵頭部の嚢胞が増大傾向を示し, 1カ月の間隔において2回の膵炎発作をきたしたため入院となった。

入院時現症: 身長166cm, 体重48kg, 体温36.4℃, 血圧125/66mmHg, 脈拍75回/分。

入院時血液検査所見: WBC 5690/ μ L, Hgb 14.1 g/dL, AST 17IU/L, ALT 12IU/L, LDH 140IU/

L, T-Bil 0.50mg/dL, Alb 4.5g/dL, Amylase 92 U/L, HbA1c 5.7%, CRP 0.02mg/dL, CEA 2.8ng/mL, CA19-9 29.5IU/mL。

入院後経過: MRCPで膵頭部に55mmのIPMN #1と, 主膵管を隔ててIPMN #2, さらに膵体部にIPMN #3を認めたが, 主膵管の拡張はなかった(Figure 1a)。IPMN #1は過去2年間で37.5mmから55.3mmと増大し, 手術直前の腹

部造影 CT では IPMN #1 に充実成分の出現が疑われ、また上腸間膜静脈の圧排所見を認めた (Figure 1b)。膵頭部の IPMN #2 と膵体部の病変 #3 に充実性病変は認めず、経過中に嚢胞径の変化はみられなかった (Figure 1c)。膵頭部の主膵管径は2年間で2.8mm から3.5mm まで増大した。超音波内視鏡では、いずれの病変においても明らかな充実成分を認めなかったが、膵頭部の IPMN #1 には隔壁肥厚が指摘された。また尾部の主膵管の不整や拡張、膵実質の腫瘍像は指摘できなかった。

本症例は、画像所見上、IPMN 国際ガイドラインに定められる Worrisome features に相当する病変であったこと、さらに嚢胞径の増大とともに、繰り返す急性膵炎をきたしたことから手術適応と判断し、幽門輪温存膵頭十二指腸切除を施行した。

術中所見：膵頭部に IPMN #1, #2, 膵体部に IPMN #3 を認めたが、明らかな周囲への浸潤所見は認めなかった。IPMN #2 および #3 を含めて大動脈左縁レベルで膵を切断する方針とした。癌の存在が疑われた IPMN #1 から膵切離部位までは十分な距離があり、術中超音波検査で同部に明らかな異常のないことを確認し、迅速組織診断は行わなかった。術後は軽度の乳び腹水を認めたほかは合併症なく経過し、第25病日に退院した。

切除標本肉眼所見：IPMN #1 は2つの IPMN 病変が近接したもので、これらの間には正常膵実質が介在しており連続性はなかった。また、IPMN #1 と #3 の間に術前には指摘できなかった小さな嚢胞性病変 #4 を認め、それぞれの病変に連続性はなかった (Figure 2a)。

病理組織学的所見：IPMN #1~#4 はいずれも形態的に似通った所見を呈し、内腔に粘液を貯留した異型に乏しい好酸性円柱状細胞に被覆された多房性の嚢胞性病変で、低異型度胃型 IPMN と診断した (Figure 2b, c)。いずれの病変も MUC1, MUC2, p53 免疫染色が陰性で、MUC5AC と MUC6 が陽性であった。また、IPMN #3 (Figure 2c) のやや尾側の主膵管を中心として、IPMN #3 とは連続しない高異型度病変 #5 を認めた。この病変は粘液産生に乏しく、極性が乱れた明らかな budding をともなう低乳頭状増殖を示し、MUC1,

MUC2, MUC6 が陰性で MUC5AC が陽性であった。浸潤所見はないが、p53 タンパクの核内異常集積を認め、上皮内癌 (INF α 1, Ly0, v0, ne0, mpd0, Ph0, pTSl, ductectatic type, pTis, pCH0, pDU0, pS0, pRP0, pPV0, pA0, pPL0, pOO0, pN0, M0, pStage 0, PCM1e, BCM0, DPM0, R1) と診断した (Figure 2d)。#1~#5 の病変に組織学的な連続性は認めなかった。

遺伝子解析：患者の同意のもと、IPMN #1~#4 と高異型度病変 #5 (上皮内癌) のクローン類縁性を確認するために、各病変の遺伝子解析を行った。ホルマリン固定パラフィン包埋組織 (formaldehyde-fixed paraffin-embedded ; FFPE) より GeneRead DNA FFPE Kit (Qiagen 社製) を用いて各病変の複数領域からゲノム DNA を抽出し、膵癌および IPMN に関連するとされる18種類の遺伝子の hot spot 領域をカバーしたカスタムパネルを用い、既報に準じて targeted amplicon sequencing を行った (Table 1)⁶⁾。なお、遺伝子解析を行うにあたり所属機関の倫理委員会の承認を得た (承認番号 ; 17002)。

膵頭部の2つのコンポーネントに分かれた IPMN #1 の一部 (#1A) に *GNAS* R201C 変異を、もう一部 (#1B) には *GNAS* R201H 変異を認め、それぞれの一部に *KRAS* G12V, G12S 変異を認める領域と *KRAS* 野性型の領域があった。また、そのほかの IPMN #2~#4 には *GNAS* R201H 変異を認めた。上皮内癌 #5 には *GNAS* 変異はなく、*KRAS* G12V と *TP53* R248W 変異を認めた。そのほかの病変には *TP53* 変異を認めなかったが、IPMN #1B の一部に *STK11* E265K および *ARID1A* R1262C 変異を (*KRAS* は野生型)、また IPMN #2 の一部に *KDM6A* H848fs 変異を認めた (Figure 3, Table 1)。*TP53* 変異の集積は、異型度が高い上皮内癌のみにみられ、免疫染色の結果とも一致した。

以上より、切除適応病変であった IPMN に関しては完全切除されたものの、断端に上皮内癌が偶然存在したため R1 切除 (非治癒切除) となった。術後は残膵での遺残病変の増大や新規併存癌の発生に注意し、慎重に経過観察中である。補助

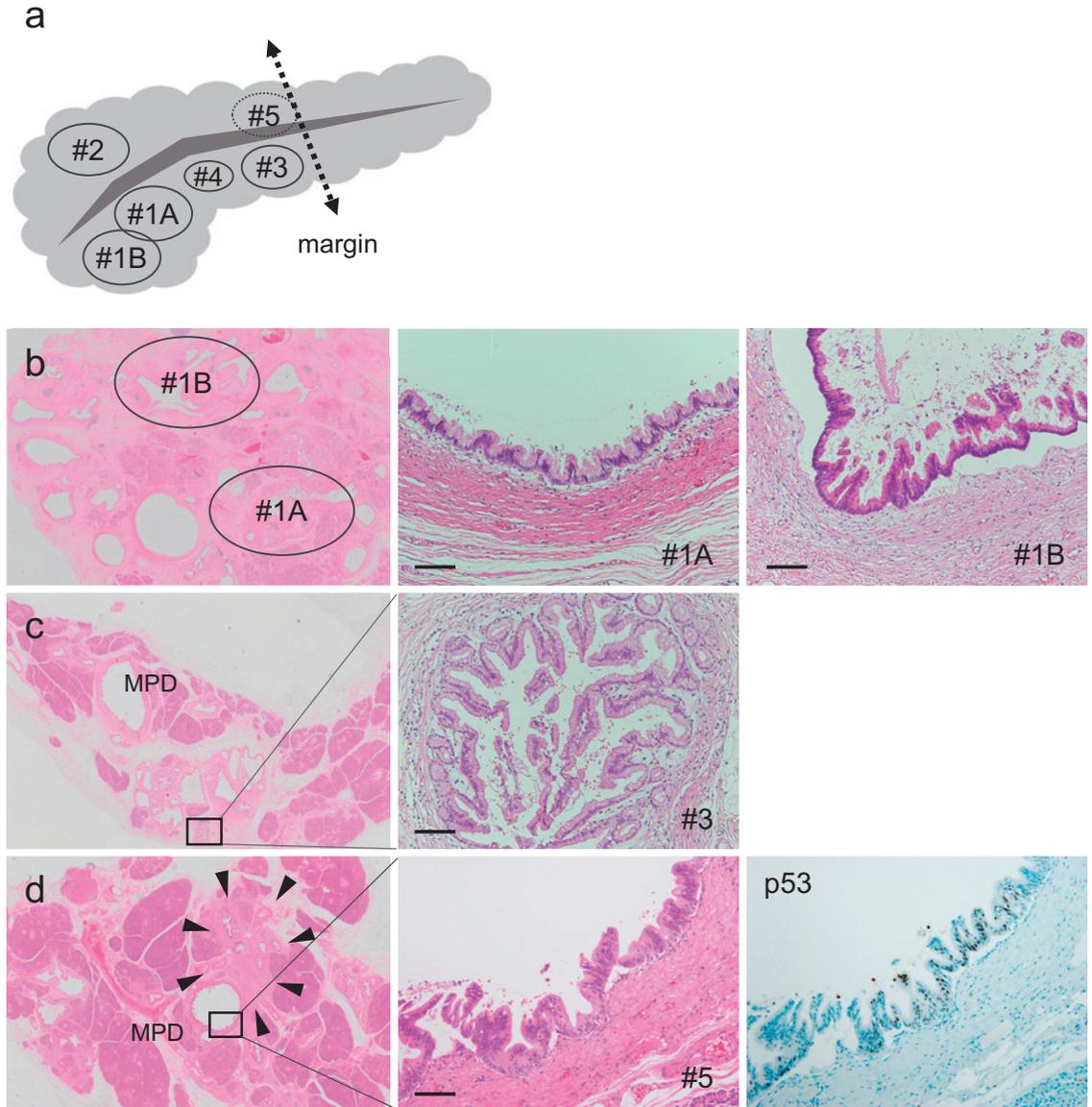


Figure 2. 病理所見 a) 病変の分布. b) 術前に増大傾向を示し, 1つの病変と考えられていた IPMN #1 (#1A/#1B) の HE 像. いずれも好酸性胞体を有する腫瘍細胞が低乳頭状増殖を呈し, 胃型の低異型度 IPMN と診断した. c) 高異型度病変 #5 の近傍に認めた IPMN #3 の HE 像. IPMN #1 と同様の低異型度 IPMN で, 病変 #5 との連続性は認めなかった. d) 切除断端近傍主膵管内の高異型度病変 #5 の HE 像および p53 免疫染色. 粘液産生に乏しく, budding をともなう低乳頭状増殖を示すが, 浸潤所見は認めなかった. 上皮内癌から分枝への連続部分に, わずかな腺房組織の萎縮がみられた (矢頭). p53 タンパクの核内異常集積を認めた. *Scale bar ; 100µm.

化学療法は行っていないが, 術後 2 年半が経過した現在も, 残膵の主膵管拡張や IPMN の再発, 耐糖能異常を認めず経過している.

II 考 察

IPMN が polyclonal な腫瘍であることは, 従来報告されてきたが, KRAS 変異をはじめとする限られた遺伝子マーカーによって導かれた結論で

Table 1. 多領域シーケンシングの解析結果

Tumor area	Grade of tumor	KRAS	GNAS	TP53	Other mutations
IPMN #1A	(a) LG IPMN	WT	R201C (15.2)	WT	
	(b) LG IPMN	WT	R201C (12.0)	WT	
IPMN #1B	(c) LG IPMN	G12V (21.4)	R201C (21.5)	WT	
	(d) LG IPMN	G12S (1.0)	R201H (1.6)	WT	
	(e) LG IPMN	WT	R201H (29.9)	WT	
	(f) LG IPMN	WT	R201H (4.7)	WT	<i>STK11</i> E265K (3.0), <i>ARID1A</i> R1262C (2.6) <i>KDM6A</i> H848fs (1.2)
IPMN #2	(g) LG IPMN	WT	R201H (1.2)	WT	
	(h) LG IPMN	G12D (6.7)	R201H (10.5)	WT	
IPMN #4	(i) LG IPMN	G12D (7.3)	R201H (9.4)	WT	
	(j) LG IPMN	G12D (15.4)	R201H (15.8)	WT	
PanIN normal pancreas*	(k) LG PanIN	G12V (1.4)	WT	WT	
	(l) -	WT	WT	WT	
IPMN #3	(m) LG IPMN	G12D (26.5)	R201H (27.9)	WT	
	(n) LG IPMN	G12D (24.7)	R201H (25.5)	WT	
HGD #5	(o) HG PanIN	G12V (10.5)	WT	R248W (11.7)	
	(p) HG PanIN	G12V (10.7)	WT	R248W (12.2)	
	(q) HG PanIN	G12V (6.0)	WT	R248W (5.9)	

括弧内は変異アレル頻度 (%). *whole section.

あったため、必ずしも解釈は簡単ではなかった⁷⁾。本症例では、組織学的には互いに連続性のない5つの低異型度胃型 IPMN 病変と、1つの高異型度病変（上皮内癌）を同一膵内に認めた。これら病変内の複数箇所からのサンプリングによる遺伝子解析の結果、Figure 3に示すようなクローン進化が推定された。IPMNではKRASとGNASが早期におこる遺伝子変異であり、その後腫瘍抑制遺伝子の変異が積み重なり進展することが知られている⁸⁾⁹⁾。これらの変異は腫瘍の進展にともなって引き継がれるため、変異タイプが異なる場合には独立したクローン由来であることが断定できる。しかし、KRASとGNAS変異にはともに高頻度に見られる hot spotがあるため、変異タイプが同じ場合には、偶然に一致している可能性を考慮する必要があり、必ずしも同じクローン由来とは断定できない。Felsensteinらは、これをふまえて、KRASを含む2つの体細胞変異が一致する場合には同じクローン、体細胞変異が全く一致しない場合には別クローンである可能性が高く、KRASのみが一致する場合には判定が困難で

あると述べている¹⁰⁾。この考え方に従うと、IPMN #1Aと#1Bは互いに別クローンである。一方、IPMN #2~#4は同じクローンに由来する可能性が高く、IPMN #1Bとの関連性も否定はできない。これらは形態的に連続性がないが、IPMNや膵癌では膵管内でスキップした非連続進展を示す例が報告されており、これらの病変も早期に膵管内で播種性に進展した可能性が示唆される^{11)~13)}。IPMN #1Aの一部(c)に高異型度病変#5(p, q)と同じKRAS G12V変異を認めるが、IPMN #1Aでは病変内の他部位(a, b)がKRAS野生型であり、IPMN #1Aすべてで共通するGNAS R201C変異を認めることから、クローン進化としてはGNAS変異が先行し、KRAS変異が加わったクローン(c)とKRASが野生型のままのクローン(a, b)に分岐したものと考えられる(Table 1)。したがって(c)は病変#5とは別クローンと考えられる。以上より、病変#5はIPMN #1~#4のいずれとも異なる独立したクローンに由来する病変であると考えられる。

膵発癌では、KRASに続いてCDKN2A、

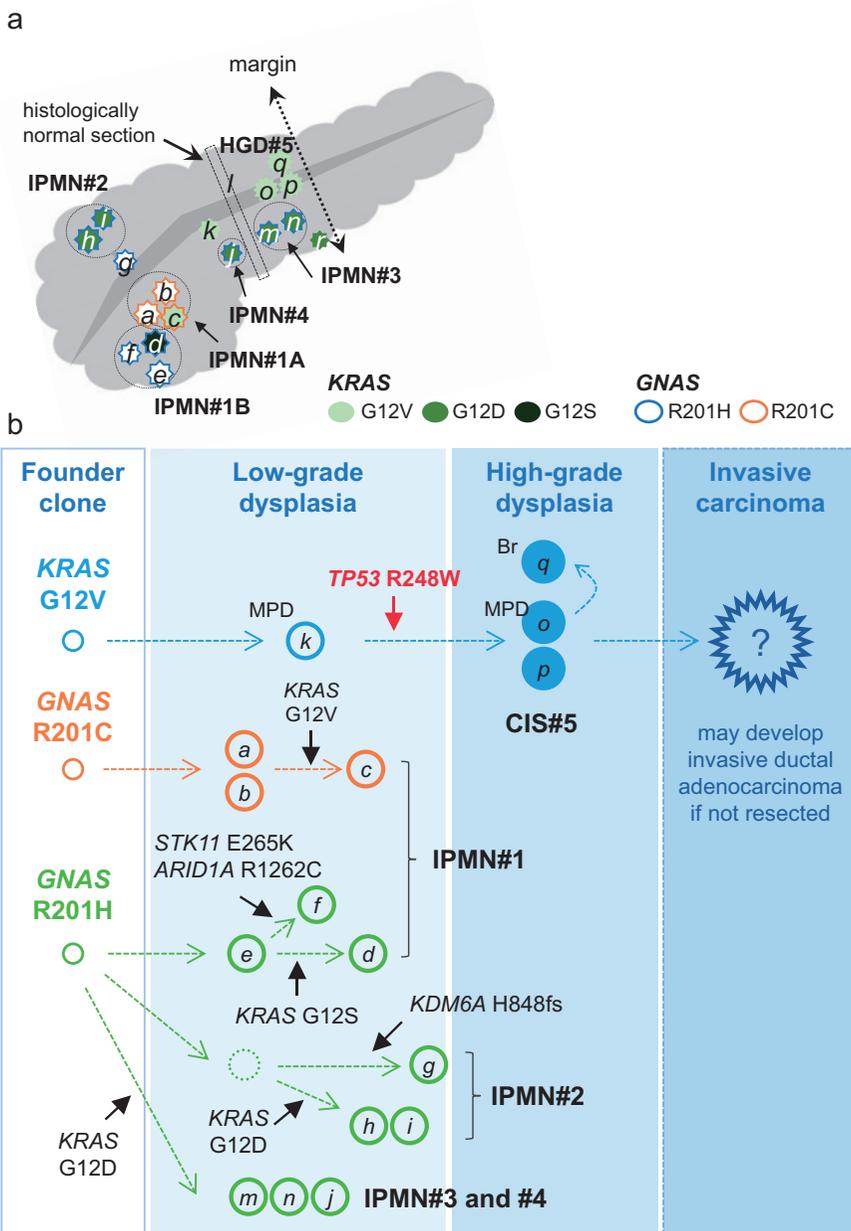


Figure 3. 遺伝子解析結果 (Table 1 参照) a) 病変内の複数領域からのサンプリングによる多領域シーケンシング. 膵切除材料上に模式的にマッピングした各病変における KRAS (塗りつぶしの色で表記) および GNAS 変異 (枠の色で表記) の分布を示した. b) 遺伝子解析結果から推測されるクローン進化. MPD ; main pancreatic duct, Br ; branch duct.

SMAD4, さらに TP53 変異などの癌抑制経路の不活化により異型度を増しながら、浸潤癌に至るという多段階モデルが有力視されている⁹⁾. 高異

型度病変#5 は形態的にも異型が強く、免疫染色では唯一 p53 タンパクの核への異常集積を、また遺伝子解析により TP53 のミスセンス変異を認

めた。つまり、形態だけでなく分子異常の蓄積からみても浸潤癌への進展過程にある病変といえる。「併存癌の初期像」と判断するには、該当病変が IPMN とは独立したクローンから発生し、かつ浸潤癌に進展するポテンシャルを有することが条件と考えられるが、高異型度病変#5はこの両者を満たす。

浸潤をとまなわないか微小浸潤に留まった IPMN 切除例において、残腔における異時多発病変が術後5年間で26%にみられ、そのうち16%が浸潤性膵管癌であったことが報告されている¹⁴⁾。このことは本症例と同様に、画像による指摘可能な指標病変以外にも、併存癌の初期像が肉眼的な正常膵に潜在する可能性を示唆する。

IPMN 国際診療ガイドラインでは、切除適応を満たさない IPMN の経過観察を推奨している²⁾。定期的な画像検索により壁に結節の出現、主膵管径の増大などいわゆる high-risk stigmata が出現した場合には悪性病変の存在を考慮して切除を勧めることになるが、これは由来癌を念頭に置いた指針であり、併存癌に対する適切なサーベイランスの指針は示されていない。では併存癌の頻度はまれなのかというと、多くの報告で長期間にわたる併存癌の発生が報告されており、併存癌の早期発見のためのサーベイランスもやはり必要である⁴⁾¹⁵⁾。Oyama らは分枝型 IPMN のべ1404例を半年ごとの画像評価で20年以上にわたり追跡し、由来癌38例、併存癌30例の発生を確認したことから、長期間にわたるサーベイランスの重要性を指摘している¹⁶⁾。2015年に発刊された American Gastroenterological Association による無症候性膵嚢胞ガイドラインでは、5年間変化がない場合の IPMN を含む膵嚢胞は追跡検査の中止を推奨したが¹⁷⁾、これに対して本邦をはじめとする多くの研究者から異論が相次いだ¹⁸⁾。しかし Oyama らの報告では経過観察中に由来癌と診断された症例の26%、併存癌では実に40%が Stage III または IV であった¹⁶⁾。かつ、嚢胞径や主膵管径の増大は由来癌の検出には有効であったが、併存癌の発見にはつながらなかったことも指摘している。したがって IPMN の長期サーベイランスの必要

性はあるが、有効性に関しては満足し得るものではないのが現状である。

画像診断による IPMN 関連癌の早期発見が難しい現状では、新たなアプローチによるサーベイランスの導入が望まれる。その1つとして期待されるのがリキッドバイオプシーである¹⁹⁾。今回、切除組織において確認された多様な遺伝子変異が、膵液や血液検査によって検出できれば、画像や細胞診・組織診を含む形態学的診断に対する有効な補助となり得ると考えられる。われわれは最近、IPMN 関連癌切除例の遺伝子解析により発癌経路を3つに分類し得ることを報告した⁶⁾。共通のクローンに遺伝子異常が積み重なり IPMN を経て由来癌を形成する Sequential type、別々のクローンからそれぞれ IPMN と併存癌を形成する De novo type、共通のクローンに別々の分子異常が蓄積して IPMN とこれに隣接する併存癌に進展する Branch-off type である。IPMN や浸潤癌とは離れた肉眼的正常膵に分布する微小な膵管内病変(背景膵病変)における KRAS 変異種数に差があり、Sequential type ではほかの2種に比べて KRAS 変異種数が少ない。本症例の背景膵では多様な KRAS 変異種を有する病変を認めることから、Sequential type の発癌は想定しにくい。術前診断では悪性病変の想定部位として膵頭部の IPMN #1 を考え、膵切離断端までは十分な距離があり、術中の迅速病理診断を行わなかった。結果的に、膵断端に高異型度病変で陽性となってしまったことは反省点である。今後、膵液や十二指腸液を試料としたリキッドバイオプシーにより、本症例のような多彩な KRAS 変異種を有する膵では併存癌の存在を考慮し、より慎重な術前・術中診断が可能になると期待される。

結 論

膵切離断端に、併存癌の初期像と考えられる病変が存在した1例を経験した。併存癌の早期診断は、IPMN 患者のサーベイランスにおける重要課題であり、画像診断にゲノム情報を加味した新たなリスク評価システムを構築する必要がある。膵切除材料の詳細な病理学的解析に加え、いわば「浸潤癌の芽」ともいえる浸潤癌初期病変の分子異常

に関わる情報の蓄積が、IPMN 患者の発癌素地パターンを予測し、適切な follow-up 間隔や術前精査・治療の提供につながると期待される。

謝辞：稿を終えるにあたり、病理診断を担当いただきました元札幌東徳洲会病院病理診断科の長嶋和郎先生、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析のサポートをいただきました小野裕介氏をはじめとする札幌東徳洲会病院医学研究所の皆様、深く感謝いたします。

本論文の主旨は、第 127 回日本消化器病学会北海道支部例会シンポジウムにて発表した。

本論文内容に関連する著者の利益相反

：水上裕輔（株式会社日立ハイテク）

文 献

- 1) Odze R, Cree I, Klimstra D: WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours, IARC Press, Lyon, 2019
- 2) 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* 17; 738-753: 2017
- 3) Tanno S, Nakano Y, Sugiyama Y, et al: Incidence of synchronous and metachronous pancreatic carcinoma in 168 patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreatology* 10; 173-178: 2010
- 4) 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* 4; 1265-1270: 2006
- 5) Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, et al: Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut* 57; 1561-1565: 2008
- 6) Omori Y, Ono Y, Tanino M, et al: Pathways of progression from intraductal papillary mucinous neoplasm to pancreatic ductal adenocarcinoma based on molecular features. *Gastroenterology* 156; 647-661.e2: 2019
- 7) Izawa T, Obara T, Tanno S, et al: Clonality and field cancerization in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Cancer* 92; 1807-1817: 2001
- 8) 古川 徹：膵臓癌の前癌病変. 日本消化器病学会雑誌 112; 1457-1463: 2015
- 9) Patra KC, Bardeesy N, Mizukami Y: Diversity of precursor lesions for pancreatic cancer: the genetics and biology of intraductal papillary mucinous neoplasm. *Clin Transl Gastroenterol* 8; e86: 2017
- 10) Felsenstein M, Noë M, Masica DL, et al: IPMNs with co-occurring invasive cancers: neighbours but not always relatives. *Gut* 67; 1652-1662: 2018
- 11) Imai K, Karasaki H, Ono Y, et al: Metachronous pancreatic cancer originating from disseminated founder pancreatic intraductal neoplasias (PanINs). *J Pathol Clin Res* 1; 76-82: 2015
- 12) Makohon-Moore AP, Matsukuma K, Zhang M, et al: Precancerous neoplastic cells can move through the pancreatic ductal system. *Nature* 561; 201-205: 2018
- 13) Nagai K, Mizukami Y, Omori Y, et al: Metachronous intraductal papillary mucinous neoplasms disseminate via the pancreatic duct following resection. *Mod Pathol* 33; 971-980: 2020
- 14) Al Efishat M, Attiye MA, Eaton AA, et al: Progression patterns in the remnant pancreas after resection of non-invasive or micro-invasive intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN). *Ann Surg Oncol* 25; 1752-1759: 2018
- 15) Tanno S, Nakano Y, Koizumi K, et al: Pancreatic ductal adenocarcinomas in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreas* 39; 36-40: 2010
- 16) Oyama H, Tada M, Takagi K, et al: Long-term risk of malignancy in branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastroenterology* 158; 226-237.e5: 2020
- 17) Vege SS, Ziring B, Jain R, et al: American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 148; 819-822; quiz e12-e13: 2015
- 18) 水上裕輔, 唐崎秀則, 真口宏介: AGA 腫瘍性嚢胞ガイドラインの概要, インパクト, 問題点. 肝・胆・膵 74; 565-571: 2017
- 19) 岡田哲弘, 水上裕輔, 林 明宏, 他: 膵癌の初期発生とリキッドバイオプシーによる分子診断. 膵臓 35; 302-312: 2020

〔論文受領, 2021年4月12日〕
〔受理, 2021年7月1日〕

A case of incipient pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with intraductal papillary mucinous neoplasm, confirmed by multiregion sequencing analysis

Masahiro SATO¹⁾, Hidenori KARASAKI²⁾³⁾, Motoya TOMINAGA, Jun SAKAMOTO, Keisuke KIMURA, Tomoyuki OHTA¹⁾, Shinya TANAKA⁴⁾ and Yusuke MIZUKAMI²⁾⁵⁾

¹⁾ Center for Gastroenterology, Sapporo Higashi Tokushukai Hospital

²⁾ Institute of Biomedical Research, Sapporo Higashi Tokushukai Hospital

³⁾ Department of Surgery, Engaru Kosei Hospital

⁴⁾ Department of Cancer Pathology, Faculty of Medicine, Hokkaido University

⁵⁾ Cancer Genomic and Precision Medicine, Department of Medicine, Asahikawa Medical University

Concomitant pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA) is observed in a subset of patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas, and early detection of those progressing lesions is difficult. We present a case with a *de novo* carcinoma *in situ* (CIS) discovered incidentally around the resection margin of IPMNs. A man in his 70s with a history of acute pancreatitis at the age of 50 years and no family history of PDA had a pancreatoduodenectomy for three isolated branch duct IPMNs that caused recurrent pancreatitis. During the 2-year follow-up period, the index lesion in the pancreatic head grew significantly, whereas the other cysts remained small and without mural nodules. The majority of the cysts are histologically composed of low-grade dysplasia and are classified as gastric-type IPMN. CIS with nuclear overexpression of p53 was located in the main pancreatic duct and adjacent brunch duct, which involved the pancreatic resection margin. The precise pathological analysis combined with multiregion sequencing revealed the CIS harbored *KRAS* G12V and *TP53* R248W. Conversely, IPMNs contained *GNAS* mutant cells as well as components containing additional *KRAS* mutations. These findings suggested that the CIS formed independently of the multiple IPMNs and appeared to be an early manifestation of concomitant PDA with coexisting IPMNs. Despite widespread agreement on the resection of the radiographically significant IPMN lesion(s), the latent invasive cancer was not eradicated. A detailed pathological and molecular assessment of the resected materials may aid in a better management strategy for concurrent lesions.
