

## 卵巣類肝細胞癌の一例とその診断・治療に関する報告のまとめ

下田 勇輝<sup>1,2)</sup>・利部 徳子<sup>1)</sup>・川原 聡樹<sup>1)</sup>・加藤 充弘<sup>1)</sup>・藤本 俊郎<sup>2)</sup>・寺田 幸弘<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 中通総合病院 産婦人科, <sup>2)</sup> 秋田大学医学部附属病院 産婦人科

(received 30 May 2011, accepted 26 July 2011)

### A case of hepatoid carcinoma of the ovary and review of the literature

Yuki Shimoda<sup>1,2)</sup>, Satoko Kagabu<sup>1)</sup>, Toshiki Kawahara<sup>1)</sup>, Mitsuhiro Kato<sup>1)</sup>, Toshio Fujimoto<sup>2)</sup> and Yukihiro Terada<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Nakadori General Hospital

<sup>2)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Akita University Hospital

#### Abstract

Hepatoid carcinomas are a rare group of neoplasms that are particularly uncommon among gynecologic malignant tumors. Here, we describe a case that originally presented as occult primary cancer with multiple liver metastases. We arrived at a diagnosis of hepatoid carcinoma based on preoperative levels of serologic tumor markers and postoperative tissue analysis. We also describe our therapeutic approach for this patient. Of note, few clinical findings indicated the patient was suffering from ovarian cancer, and the differential diagnosis was difficult. In addition, we provide a review of currently available studies about the diagnosis and treatment of this disease.

**Key words :** hepatoid carcinoma, ovarian carcinoma,  $\alpha$ -fetoprotein, cytokeratin

#### 緒 言

卵巣類肝細胞癌 hepatoid carcinoma of the ovary は婦人科悪性腫瘍において、稀な疾患とされている。さらに、その診断は腫瘍の生物学的かつ組織学的な特徴より、他臓器由来のがんと鑑別が難しい場合がある。

今回我々は超音波検査で多発肝転移を認める原発不明癌として紹介され、画像所見、開腹所見そして病理組織学検査から類肝細胞癌と診断した一例を経験した。術後には追加がん化学療法が施行されたが無効であり、初診から6ヶ月で永眠された。

本稿では本症例の診断と治療の経過を紹介したうえで、他家の報告を含め本疾患の診断と治療に関して報

告する。

#### 症 例

症例は59歳の女性で、妊娠分娩歴は4妊2産であった。48歳時より子宮筋腫のため当科で経過観察中であった。58歳時には大腸ポリープ切除術が施行されたが、摘出標本には悪性所見は認めていない。

2008年8月から持続する便秘と右側腹部痛を主訴に同年11月に当院消化器科を受診した。同科での腹部超音波検査で肝臓に転移巣が推測される多発腫瘍を認め、原発巣精査のため同年12月に当科紹介となった。

当初初診時の所見としては、内診上左右付属器は触知せず、経膈超音波上でも有意な卵巣腫大、腫瘍性病変は指摘できなかった。子宮頸部細胞診および内膜細胞診はともに異常は認めなかった。右季肋部に3-5 cm 大の腫瘍を触知し、同部位に圧痛を認めていた。

CT (computed tomography) 検査を施行し、画像上、

Correspondence : Yukihiro Terada, M.D.  
Department of Obstetrics and Gynecology, Akita University Hospital, Hondo, Akita 010-8543, Japan  
Tel : 84-18-884-6163  
Fax : 81-18-884-6447  
E-mail : teraday@obgyn.med.akita-u.ac.jp

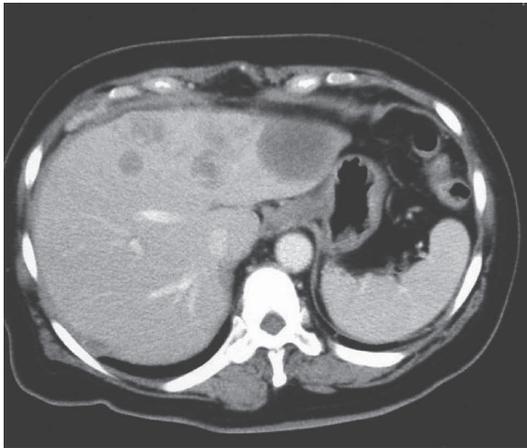


図1. 造影CT検査①: 多発肝腫瘍。  
肝左葉を中心に Ring Enhancement を有する内部 low density の腫瘍が多発。画像上の特徴は転移性肝癌として矛盾しない。

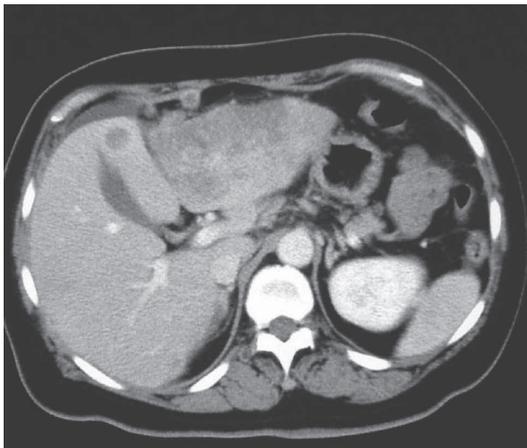


図2. 造影CT検査②: 腹膜播種病変。  
肝左葉前面の腹膜に造影効果のある小結節を認める。また、尾状葉にも Ring Enhancement を有する肝腫瘍を認める。

多発肝転移、腹膜播種が推測され、また、明らかな原発巣臓器は認められなかった。穿刺腹水細胞診では Class V (adenocarcinoma) で腫瘍マーカーは AFP (alfa-fetoprotein) 51.2 ng/ml, CA-125 が 115.0 U/ml と上昇していたが、CEA (Carcinoembryonic antigen), CA-19-9, CA72-4 は陰性であった。正常大卵巣癌の可能性が考慮されたが、消化器癌の可能性も否定できず、入院後に消化管精査を行った。上部下部内視鏡検

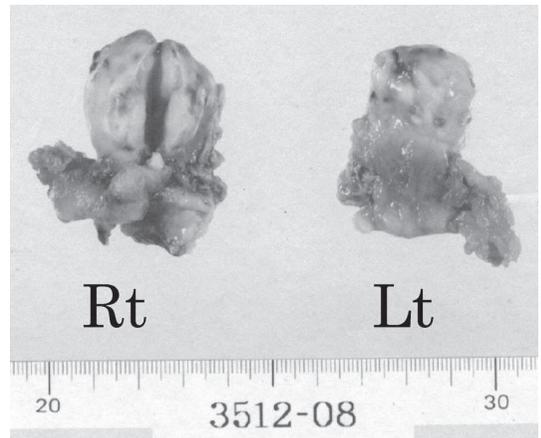


図3. 摘出標本肉眼像: 右が右卵巣で左が左卵巣。  
摘出標本は左右ともに 3 cm 大であり、明らかな腫大を認めない。卵巣内部も肉眼的に異常所見なし。

査、胃造影検査では特変は指摘されなかった。原発巣精査および今後の治療方針決定のため、同月に診断的開腹術、両側付属器切除術を施行した。

開腹すると、大網、小網、肝表面、直腸表面、ダグラス窩などに最大径 2 cm 超の易出血性の腹膜播種病変を多数認め、病変の生検を行った。右卵巣は 3 cm 大で嚢胞形成や変性部位はなく肉眼的に異常な形態は示していなかった。断面でも壊死や出血痕などの肉眼的異常所見は認めなかった。

病理組織の検索では右付属器、左付属器、小網結節のいずれにも異型を伴う上皮系腫瘍細胞の索状増殖を認め、肝細胞類似の組織であった。肉眼的には正常卵巣と変わりが無かった右卵巣も大部分が癌細胞に置換されていた。病理標本は AFP 陽性であった。腹水細胞診の免疫染色で CK (Cytokeratin) 7, 20 はともに陽性であった。

以上の所見および患者背景から、卵巣類肝細胞癌 FIGO IV (pT3cN1pM1, HEP) と診断し、翌 1 月 14 日より術後化学療法として TC 療法 (PTX 175 mg/m<sup>2</sup>+CBDCA AUC5, d1, 4 週毎) を開始した。2 月 12 日に 2 クール目を施行するも、腫瘍マーカーは AFP 68.3 ng/ml, CA-125 115.0 U/ml と変化は認めなかった。3 月 5 日、全身状態悪化、黄疸のため CT を施行した。胸腹水の増加および播種結節、肝転移巣の増大を認め、胆道閉鎖が強く疑われた。ERCP (Endoscopic Retrograde Cholangio Pancreatography) を施行するも、胆道

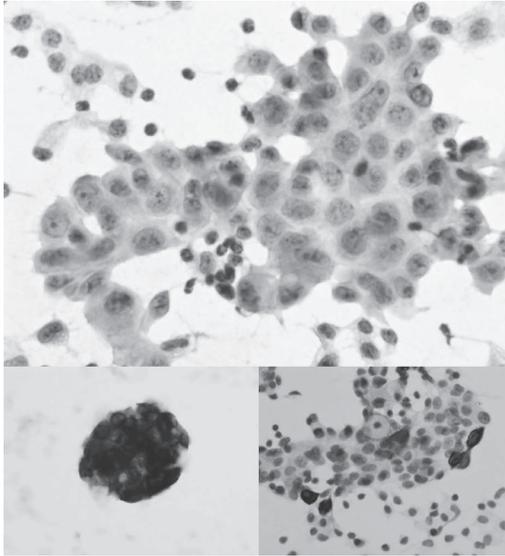


図4.  
上：腹水細胞診。Adenocarcinomaの診断。  
右下：免疫染色，CK7陽性。  
左下：免疫染色，CK20陽性。

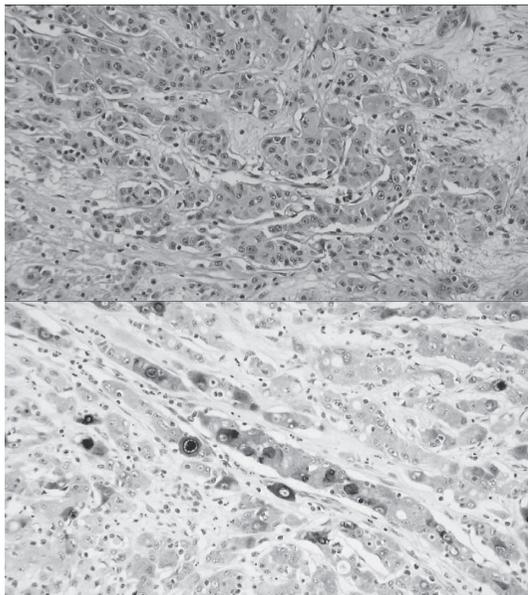


図5.  
上：右卵巢組織診（HE染色，20倍）。腫瘍細胞の索状配列，肝組織に類似する。  
下：右卵巢組織診（免疫染色，20倍）。AFP陽性。

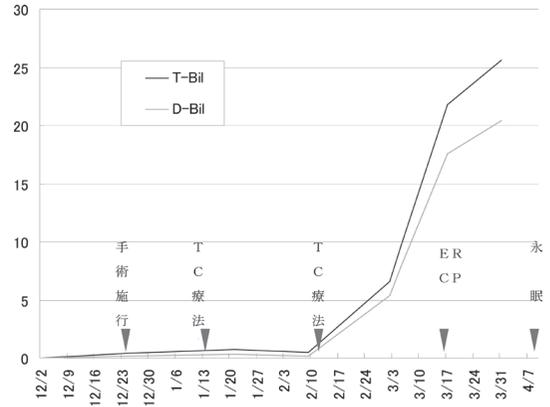


図6. 全経過図。  
12月24日，手術施行。  
1月14日，TC療法①。  
2月12日，TC療法②。  
3月17日，ERCP施行。  
4月9日，永眠。

へのアプローチ困難であり，また，肝転移巣の増大のためPTCD (percutaneous transhepatic cholangio drainage) も困難と判断。閉塞解除に至らなかった。徐々に全身状態は悪化し，ともにビリルビン値も上昇。同年4月に永眠された。

## 考 察

卵巢類肝細胞癌はIshikura and Scullyにより提唱された疾患であり，卵巢腫瘍取り扱い規約において起源不明の腫瘍に分類される<sup>1)</sup>。その診断はAFP産生能を持った肝様組織の証明と他疾患との鑑別によりなされ，主な鑑別診断としては他の卵巢癌のほか，類肝細胞型卵黄嚢腫瘍，肝癌卵巢転移が挙げられる<sup>2)</sup>。他の卵巢癌との鑑別はAFP産生の有無でなされるが，一部の卵巢明細胞癌でAFP産生が認められていることもあり注意を要する<sup>3)</sup>。類肝細胞型卵黄嚢腫瘍，肝細胞癌卵巢転移との鑑別はAFP産生能および組織学的検索のみでは困難であることが多く，本症例のように肝に腫瘍を認める場合などはより慎重な鑑別診断を行う必要がある。

本症例では59歳という年齢と定期検診での超音波所見では卵巢に異常を認めていなかったこと，他の性腺異常なども認めていないことから卵黄嚢腫瘍は否定であった。また，肝における転移腫瘍の増大が発見

契機であり、特に肝細胞癌の卵巣転移との鑑別が問題となった。

肝細胞癌が卵巣に転移することは非常に稀である<sup>2)</sup>が、鑑別には肝機能評価や肝癌発生源地の有無、他の画像検索などの精査が必要である。本症例の鑑別診断の根拠としては①画像上の特徴(Ring enhancement, hypovascular, 多発性)が転移性肝癌と一致する②肝硬変などの原発性肝癌発生源地が存在しない③腹水細胞の免疫染色でCK7, CK20がそれぞれ陽性である。以上より肝細胞癌卵巣転移は否定的であると結論した。

肝細胞癌のCK7とCK20の発現パターンについては、原発性肝癌の77%は両者とも陰性となり、卵巣粘液性腫瘍の93%は両者とも陽性パターンをとる<sup>4)</sup>。卵巣類肝細胞癌については、どのような発現パターンをとるかまとめた報告が無くその評価も一定ではないが、本症例のように肝に腫瘍を認める場合、原発性肝細胞癌との鑑別診断の補助検査として有用である可能性がある。

類肝細胞型卵黄囊腫瘍との鑑別については主にその生物学的特徴の相異よりなされる。本疾患は平均罹患

年齢が63歳と高齢であるのに対し、類肝細胞型卵黄囊腫瘍は平均22歳と若い女性に発症する<sup>1)</sup>。他の性腺疾患との関わりも指摘されることが多いが、本症例に置いては子宮筋腫のため定期的に検診しており、その可能性は低いものと判断した。

本疾患の治療については、報告例が少なく標準治療は確立されておらず、その予後は不良とされている。近年の諸家の報告を以下にまとめた<sup>5-15)</sup>。

Stage III (FIGO)での発見から5年生存の報告を1例認めたが、Stage Iaでの16ヶ月死亡例もあり、その予後については不良と断ぜざるを得ない。また、治療効果については諸家の症例報告があるが、大規模なstudyはなく、一概にどの薬剤を選択するかについて一定の見解は無い。

本症例では術後化学療法として、治療経験が多く諸家の報告で奏効例があったことからTC療法を選択したが、2クール終了時点で転移巣の増大から胆道閉鎖を来とし、初診から6ヶ月で永眠された。結果的に化学療法が奏効せず、不良な転機を来した要因には、本症例が診断時点で多発肝転移、腹膜播種を認めており、すでに終末期の状態であったことも考える。また、

表1.

Case	Age	Site	Size (cm)	FIGO stage	Chemotherapy	Follow-up
1 <sup>(5)</sup>	42	左	6×4×3	I	放射線同時	12ヶ月以上生存
2 <sup>(6)</sup>	59	左	18×15×16	II	BEP	記載なし
3 <sup>(7)</sup>	42	左	11×7×7	I	なし	36ヶ月以上生存
4 <sup>(8)</sup>	42	左	6.5	III	PTX単剤	10ヶ月以上生存
5 <sup>(9)</sup>	50	右	8.5×4	IIIc	PTX+CDDP → GEM+CDDP → DXR単剤	24ヶ月で 死亡
6 <sup>(10)</sup>	65	左	12×10×6	III	PTX+CDDP	2ヶ月以上生存
7	59	右	3×4	IV	PTX+CBDCA	6ヶ月で死亡
8 <sup>(11)</sup>	42	右	17×6	IA	PTX+CBDCA	16ヶ月で死亡
9 <sup>(12)</sup>	64	右	23×17×16	IIIc	CY+CDDP ① → CY+CDDP ② +Radiotherapy → PTX+CBDCA	60ヶ月で 死亡
10 <sup>(13)</sup>	63	右	16×12	IA	CY+CDDP	10ヶ月以上生存
11 <sup>(14)</sup>	40	右	11×9.5×3	III	化学療法	6ヶ月以上生存
12 <sup>(15)</sup>	36	左	10×8×8	IIIc	BEP	記載なし

BEP: bleomycin + etoposide + cisplatin

上段から新しい報告順、症例7が本症例。

Case numberの右上部に参考文献番号記載あり。

本症例は子宮筋腫のフォローアップのため、年1回の通院を続けており、前回の受診時にも子宮および卵巣の超音波像、腹部所見に異常は認めておらず、腹部症状も訴えていなかった。一般的に類肝細胞癌は腫瘍増殖速度が速いとされているが、本症例でもそれを支持する結果であった。

これまで報告されている卵巣類肝細胞癌は下腹部症状や性器出血を契機に受診し卵巣腫瘍を発見されたものが多く、本症例のように卵巣に明らかな腫瘍形成をせず、転移巣を契機に発見された例は極めて稀である。

本疾患は提起されてから20年以上経過しているが、未だ診断および治療について確立された手段がない。今後の診断精度の上昇、治療成績向上には更なる症例の蓄積と分析が必要である。

### 参 考 文 献

- 1) Ishikura, H. and Scully, R.E. (1987) Hepatoid carcinoma of the ovary. A newly described tumor. *Cancer*, **60**, 2775-2784.
- 2) 石倉 浩 (1990) 卵巣の類肝細胞癌 (肝様癌). 病理と臨床, **Vol. 8**, **10**, 1244-1248.
- 3) Ghada, E. Esheba, MSc, Lisa, L. Pate and Teri, A. Longacre (2008) Oncofetal protein glypican-3 distinguishes yolk sac tumor from clear cell carcinoma of the ovary. *Am. J. Surg. Pathol.*, **Vol. 32**, **4**, 600-607.
- 4) 泉 美貴 (2002) 各種腫瘍における cytokeratin の発現と鑑別診断への応用. 病理と臨床, **Vol. 20**, **7**, 673-678.
- 5) Antonio D'Antonio, Gianfranco De Dominicis, Maria Adesso, Alessia Caleo and Amedeo Boscaino (2010) Hepatoid carcinoma of the ovary with sex cord stromal tumor ; a previously unrecognized association. *Arch Gynecol Obstet.*, **281**, 765-768.
- 6) Isonishi, S., Ogura, A., Kiyokawa, T., Suzuki, M., Kunito, S., Hirama, M., Tachibana, T., Ochiai, K. and Tanaka, T. (2009) Alpha-fetoprotein (AFP)-producing ovarian tumor in an elderly woman. *The Japan Society of Clinical Oncology*, **14**, 70-73.
- 7) Zizi-Sermpetzoglou, A., Petrakopoulou, N., Nikolaidou, M.E., Tepelenis, N., Savvaidou, V. and Vasiliakaki, Th. (2009) Hepatoid carcinoma of the ovary. A case report and review of the literature. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, **30**(3), 341-343.
- 8) Simona Stolicu, Ovidiu Preda, Monica Dohan, Lucian Puscasiu, Olga F. Garcia-Galvis and Francisco F. Nogales (2008) Pseudoglandular Hepatoid Differentiation in Endometrioid Carcinoma of the Ovary Simulates Oxyhilic Cell Change. *International Journal of Gynecological Pathology*, **27**, 521-525.
- 9) Ozan, H., OzturkNazlioglu, H. and Ozuysal, S. (2008) A case of hepatoid carcinoma of the ovary. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, **29**(5), 556-557.
- 10) Eva Tejerina Gonzalez, Miguel Arguelles, Jose A. Jimenez-Heffernan, Patricia Dhimes, Blanca Vicandi and Fernando Pinedo (2008) Cytologic Features of Hepatoid Carcinoma of the Ovary. *ACTA CYTOLOGICA*, **52**, 490-494.
- 11) Jesus Lazaro, Dolores Rubio, Manuel Repolles and Luis Capote (2007) Hepatoid carcinoma of the ovary and management. *Acta Obstetrica et Gynecologica*, **86**, 498-505.
- 12) Chao-His Lee, Kuan-General Huang, Chir-Hwa Ueng, Hsueh Swei, Ho-Yen Chueh and Chyong-Huey Lai (2002) A hepatoid carcinoma of the ovary. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **81**, 1080-1082.
- 13) Yigit, S., Uyaroglu, M.A., Kus, Z., Ekinici, N. and Oztekin, O. (2006) Hepatoid carcinoma of the ovary ; immunohistochemical finding of one case and literature review. *International Journal of Gynecological Cancer*, **16**, 1439-1478.
- 14) Kwon, J.E., Kim, S.H. and Cho, N.H. (2006) No ancillary finding is valid to distinguish a primary ovarian hepatoid carcinoma from metastatic hepatocellular carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, **16**, 1685-1697.
- 15) Watamabe, Y., Uemoto, M., Ueda, H., Nakai, H., Hoshiai, H. and Noda, K. (2003) Cytopathologic and Clinicopathologic Features of Ovarian Hepatoid Carcinoma. A Case Report. *ACTA CYTOLOGICA*, **Vol. 47**, **1**, 78-82.