Geschlechtschromatin in Ovarialtumoren*

JIRO EGAWA

II. Chirurgische Universitätsklinik Tottori, Yonago

Synopse

Die Berechnung des Geschlechtschromatins ergab bei 55 Ovarien (55 Fälle) eine hohe Frequenz in der Reihenfolge: normales Gewebe, gut- und bösartige Tumoren. Mosaikartige Muster beobachtete man in 7 Fällen: in 5 Fällen von Adenocarcinom und in 2 von Dermoidcyste. Bei Malignomen fiel eine grössere Frequenzstreuung auf: männliche Muster und multiples Chromatin kamen vor. Auf Grund dieser Ergebnisse könnte eine Frühdiagnose der Ovarialmalignitäten möglich werden.

Sex chromatin in ovarian tumors. — The calculation of the sex chromatin gave in 55 ovaries (55 cases) a high frequency in order of the normal tissue, benign and malignant tumors. Mosaic-like patterns were seen in 7 cases; in 5 of adenocarcinoma and in 2 of dermoid cyst. In malignant tumors the frequency distribution was most evident: male patterns and multiple chromatins were observed. From these findings it may be possible to set an early diagnosis of ovarian malignancies.

Seit der Entdeckung von Barr und Bertram wird das Geschlechtschromatin (GC) häufig untersucht. Seine Frequenz ist bei der chirurgischen Indikationsstellung in fortgeschrittenen Brustdrüsenkarzinomen von grosser Bedeutung. Nach der Häufigkeit des GC teilte Yamana das Gewebe in drei Gruppen: über 10% als weiblich, unterhalb 5% als männlich und zwischen 5 und 10% als intermediär. Seine grosse Frequenzstreuung kann auf die Malignität der Tumorzellen hinweisen. Durch die „Barr-Positivität“ ist das genetische Geschlecht leicht zu bestimmen (Geschlechtsdetermination der Sportlerinnen).

Aufgenommen am 15 Oktober 1968.

* Unser hochverehrter Professor Dr. Yosoji ITO tritt nun in den wohlverdienten Ruhestand. Zur Feier dieses Ereignisses und als Zeichen meiner tiefsten Verehrung gebe ich diese Schrift heraus.

** Herrn emer. Professor Dr. G. Nishijima bin ich für das freundliche Überlassen des Materials zu tiefsten Dank verpflichtet.

Eine Fülle der Geschwülste kommt offenbar vom Ovarium her. Ausserdem ist hervorzuheben, dass es nicht nur Östrogene sondern auch Androgene (!) sezerniert.

Im Folgenden werden die Beobachtungen am GC bei gut- und bösartigen Ovarialtumoren beschrieben.

Methode

Material

Die Ovarialtumoren, welche bei Laparotomie, wie der Appendektomie und der selektiven Kastration für Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome, extirpiert worden waren, dienten der Beobachtung. Das andere Untersuchungsgut, welches in den letzten Jahren an der Gynäkologischen Universitätsklinik Tottori gesammelt worden war, kam auch zur Bestimmung des GC**. * Insgesamt 55 Stücke (55 Fälle) wurden in 4 Gruppen eingeteilt (Tabelle 1).

Färbung

Die Kerne und ihr GC liessen sich meist mit

Hämatoxylin-Eosin, gelegentlich mit Orcein und nach Feulgen anfärben.

Bestimmung der Frequenz

Bei normalen Ovarien wurden Markzellen, doch bei Malignomen wurden Krebs- sowie interstitielle Zellen beobachtet. Unter gutartigen Tumoren wurden Cysten an ihrer Wand und ihrem Interstitium, und Fibrome an ihrem Interstitium untersucht. 200 – 300 Kerne wurden in jedem Abschnitt des Präparates gezählt. Die Stücke bei zwei Fällen von Turner-Syndrom (*ovarian dysgenesis*) erwiesen sich insgesamt weniger als 230 Kerne.

Resultate

1. *Darstellbarkeit des GC je nach Färbungsmethode.* Das Bild des GC variierte sich mehr oder weniger je nach unseren drei Methoden. Bei meinen Beobachtungen erwies sich die Hämatoxylin-Eosin-Färbung meist charakteristisch für selektive Anfärbung des GC; jedenfalls ist die Färbung sehr geeignet, um einfach klinisch seine Frequenz zu bestimmen. Die Feulgen- und Orcein-Färbung hielt ich also nur für eine zusätzliche Methode neben der Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

2. *Die Häufigkeit des GC ist in Tabelle 1 angegeben.* Alle normalen Stücke zeigten sich nach der Yamana-Einteilung kernmorphologisch „weiblich“. Vier von 25 Patientinnen mit gutartigen Tumoren erwiesen sich als „intermediär“. Der Mittelwert war bei der normalen Gruppe höher. Die malignen Tumoren mit dem tiefsten Durchschnittswert von 10,3% zeigten eine erhebliche Streuung. Bemerkenswert waren die „männlichen“ Werte von nur 3 – 4 % bei Turner-Syndrom, obgleich sich die Patientinnen morphogenetisch weiblich äuserten.

3. *Häufigkeitsdifferenz je nach Abschnitt des gleichen Präparates.* (die sog. *Mosaik-Erscheinung*). Eine derartige Erscheinung zeigte sich bei zwei Fällen von Dermoidcyste und bei 5 Fällen von malignem Tumor. Einer der ersteren Fälle zeigte im selben Schnitt des Interstitiums in einem Bezirk eine höhere Frequenz als in den anderen Bezirken; der andere dieser Fälle erwies eine deutlich höhere

Tabelle 1. Material und GC-Frequenz (%)

Natur	Anzahl der Stücke	Frequenz	Mittelwert davon
Normal	11	11 – 33	22,0
Benign	25	8 – 23	14,4
cystisch	18		15,4
solid	7		12,0
Malign	17	3 – 21	10,3
Turner	2	3 – 4	3,5
Summe	55		

Frequenz in einem Bereich der innersten Schicht der Cystenwand. Bei einem von 5 Krebsfällen handelte es sich um die Mosaik-Erscheinung zwischen Krebsnestern selbst. Andere 4 Fälle zeigten an den Interstitialzellen eine höhere Frequenz als an den krebsigen Zellhaufen.

Diskussion

1. Entstehung ovarialer Tumoren

Eine grosse Menge von Geschwülsten kann vom Ovarium herkommen. Die Ursprungszellen sind recht verschieden. Funktionell ist das Organ nicht einfach: Es hat in- und exkretorische Funktionen. Nicht nur weibliche sondern auch männliche Hormone sind hier nachzuweisen. Was nun die Entstehung der Tumoren anbetrifft, stimmen die Autoren nicht immer überein.

Benigne Tumoren

Es handelt sich hier fast immer um Cystoadenom (pseudomucinös, serös), Dermoidcyste und Fibrom. Die Zellquelle des ersten Tumors ist heute noch ungeklärt: Bestandteile des Müller-Kanals, Schleimhäute des Gebärmuttermundes, usw. werden als Ursprung betrachtet. Andererseits ist auch die selbstständige Proliferation eines Teratobestandteils möglich. Die Dermoidcyste ist eine gereifte Mischgeschwulst aus drei embryonalen Keimblättern. Das Fibrom kommt vom interstitiellen Bindegewebe her.

Maligne Tumoren

Maligne Entartung des Cystoadenoms und

Adenoms ist als wahrscheinlich anzunehmen. Krukenberg-Metastase aus dem Verdauungskanal ist nicht selten. Das Sarkom entsteht vom interstitiellen Bindegewebe her.

Die Vielfältigkeit des Tumorsprungs verlangte von uns, die GC-Frequenz in jedem Gewebsabschnitt zu bestimmen.

2. Das Geschlechtschromatin in verschiedenen Färbungen

Das GC ist bloss ein Bestandteil der Kernsubstanzen. Hämatoxylin kann natürlich Kerne deutlich färben. Orcein und Fuchsin (Feulgen-Reaktion) stellen ebenfalls die Kernsubstanzen dar; aber sie können auch andere Substanzen des Kernes als GC mitfärben, was ein Nachteil wäre. Die letztere Reaktion ist für die Färbung des DNS spezifisch.

Nach meiner Erfahrung ermöglicht die relativ intensive Differenzierung mittels HCl-Lösung bei der gewöhnlichen Hämatoxylin-Eosin-Färbung eine einwandfreie Darstellung des GC. Übung in der Beobachtung ist hier auch besonders wichtig.

3. Geschlechtschromatinhäufigkeit im allgemeinen

Sie wird durch folgende Faktoren beeinflusst: Geschlecht, Alter, Rasse, Organ und Gewebe, technischer Faktor (entnommenes Gewebe, Dicke des Schnittpreparates, Färbungsmethoden, Fixationszeit und -dauer), physikalischer und chemischer oder biologischer Faktor (Mitosestadium, Zellgrösse, Zelldegeneration, Reifung, DNS- bzw. Nukleinsäurestoffwechselstörungen), usw. Die grössere Häufigkeit bei Frauen als bei Männern ist im Zusammenhang mit Geschlechtschromosomen leicht zu verstehen. Ob es auch einen deutlichen Rassenunterschied gibt? Die Häufigkeit bei Japanern ist niedriger als bei Europäern, was wohl dadurch bedingt ist, dass wir nur einwandfreie, wandständige Körperchen in Rechnung stellten. Es handelt sich wahrscheinlich nicht um einen wesentlichen Unterschied. Unter den drei Färbungsmethoden wies Feulgen-Reaktion

eine relativ grosse Streuung der Werte auf – Eine stationäre Verfahrbarkeit ist schwer zu erreichen.

4. Geschlechtschromatin in Tumoren

Nach Barr und Bertram, Barr und Moore ist die Häufigkeit des GC bei Malignomen im allgemeinen klein und es hat eine Korrelation zur Malignität. Myers konstatierte keinen Unterschied zwischen benignen Tumoren und normalen Gewebszellen, aber einen tiefen Wert bei Malignomen. Bei uns war auch zwischen normalem Gewebe und gutartigem Tumor ein Unterschied nachzuweisen, was vielleicht darauf beruht, dass unser Untersuchungsgut vorwiegend zu Degenerationsprozessen wie Cyste und Dermoidcyste gehört hatte.

5. Geschlechtschromosom und -chromatin

Die Lyon-Hypothese über die Korrelation zwischen GC-Muster und Geschlechtschromosomenkomplex gilt heute für sehr wahrscheinlich: Ein X-Chromosom beteiligt sich an intrakaryotischen Stoffwechselprozessen, andere X-Chromosomen führen nach Kondensation zur Bildung des GC. Beim männlichen Organismus mit einem einzigen X-Chromosom kommt GC seltener vor als beim weiblichen Organismus mit doppelten oder multiplen X-Chromosomen. Bei unserem weiblichen Beobachtungsgut waren Krebszellen mit multiplen GC nicht selten nachweisbar.

6. Geschlechtschromatin bei Turner-Syndrom

Das GC ist an zwei X-Chromosomen gebunden; Turner-Syndrom-Kranke besitzen ja nur ein X-Chromosom (XO) und insgesamt nur 45 (!) Chromosomen. Theoretisch weist daher das Syndrom kein GC auf. Bei einer solchen Kranken weist man in Knochenmarkskulturen selten Zellen mit X-Chromosomen nach, oft findet man aber Zellen mit XO, also nur mit einem X-Chromosom. Das hat eine mosaikartige Zusammensetzung der somatischen Zellen zur Folge. Nach Polani et al. zeigt daher Turner-Syndrom sehr oft eine „männliche“ GC-Häufigkeit.

Bei unseren zwei Fällen betrug der Wert nur 3 und 4%, obgleich sie morpho-genetisch völlig „weiblich“ aussahen.

Literatur

- Barr, M. L. und E. G. Bertram (1949). *Nature* (Lond.) **163**, 676.
- Barr, M. L. und K. L. Moore (1957). *Brit. J. Cancer* **11**, 384.
- Hunter, W. F. und M. B. Sydney (1954). *Lancet* **ii**, 633.
- Kamba, S. (1967). *Yonago Acta med.* **11** 175.
- Lyon, M. F. (1963). *Genet. Res.* **4**, 93.
- Myers, L. M. (1959). *J. Path. Bact.* **78**, 29.
- Polani, P. E., W. F. Hunter und B. Lennox (1954). *Lancet* **i**, 120.
- Yamana, K. (1964). *Endokrinologie* **47**, 63.