

Aus dem Institut für Pathologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Klinikopathologische Analyse von Bauchnabelmetastasen
(Sister-Mary-Joseph-Knoten)

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Konstantin Schürheck
aus Lemgo

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 12. November 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Sister-Mary-Joseph-Knoten	6
1.1.1 Begriffsherkunft und Definition	6
1.1.2 Epidemiologie	7
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese	9
1.1.4 Manifestation und Diagnostik	11
1.1.5 Klinische Bedeutung, Therapie und Prognose	14
1.2 Der Bauchnabel	15
1.2.1 Embryologie	15
1.2.2 Anatomie	17
1.2.3 Erkrankungen des Bauchnabels	20
1.3 Entstehung von Metastasen	24
1.3.1 Historische Betrachtung	24
1.3.2 Hämatogene Metastasierung	25
1.3.3 Lymphogene Metastasierung	26
1.3.4 Peritonealkarzinose	27
2 Ziele der Arbeit	28
3 Material und Methoden	29
3.1 Untersuchungsgut	29
3.2 Material	30
3.2.1 Verwendete Geräte und Laborinstrumente	30
3.2.2 Reagenzien und Einmalmaterialien	31

Inhaltsverzeichnis

3.3	Methoden	31
3.3.1	Probenentnahme	31
3.3.2	Histopathologie und Immunhistochemie	32
3.3.3	Next-Generation Sequencing	35
3.4	Literatur und Software	36
3.5	Veröffentlichungshinweis	36
3.6	Ethikvotum	36
4	Ergebnisse	37
4.1	Patienten- und Untersuchungsgut	37
4.1.1	Fallstudien	37
4.1.2	Ursprung und Entstehungsmechanismen	42
4.1.3	Klinische Parameter	43
4.2	Immunhistochemie	44
4.3	Molekularpathologie	45
5	Diskussion	48
5.1	Klinikopathologische Analyse	48
5.2	Interpretation der Immunhistochemie und Molekularpathologie	54
5.3	Klinische Implikationen	56
6	Zusammenfassung	58
	Literatur- und Quellenverzeichnis	60
	Lebenslauf	73
	Danksagung	74

Abkürzungsverzeichnis

BVI *Blood Vessel Invasion*

CA *Cancer Antigen*

CD *Cluster of Differentiation*

CEA *Carcinoembryonic Antigen*

CT *Computertomographie*

CUP *Cancer of Unknown Primary*

DKG *Deutsche Krebsgesellschaft*

DAB *3,3'-Diaminobenzidin*

DNA *Desoxyribonucleic Acid*

EMT *Epithelial-mesenchymale Transition*

FDG *Fluordesoxyglucose*

FFPE *formalin-fixed, paraffin-embedded*

FIGO *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*

FNA *Feinnadelaspiration*

HE *Hämatoxylin-Eosin*

HGSC *High-grade Serous Carcinoma*

HIPEC *Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie*

HRP *Horseradish Peroxidase*

ICD *International Classification of Diseases*

IHC *Immunhistochemie*

Abkürzungsverzeichnis

LAMN *Low-grade Appendiceal Mucinous Neoplasm*

LVI *Lymph Vessel Invasion*

MET *Mesenchymal-epitheliale Transition*

NCR *The Netherlands Cancer Registry*

NGS *Next-Generation Sequencing*

PALGA *Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief* (Nationales Pathologieregister der Niederlande)

PCI *Peritoneal Cancer Index*

PECAM *Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule*

PET *Positronenemissionstomographie*

PMP *Pseudomyxoma peritonei*

qPCR *quantitative Polymerase Chain Reaction*

RNA *Ribonucleic Acid*

SMJN *Sister Mary Joseph's Nodule*

SOX *Kombinationschemotherapie aus S-1 und Oxaliplatin*

TNM *T N M-System zur Klassifikation von Tumorerkrankungen*

UICC *Union Internationale Contre le Cancer*: Stadieneinteilung für Krebserkrankungen

Abbildungsverzeichnis

1.1	Sister Mary Joseph (1856–1939): Administratorin des Saint Marys Hospital in Rochester, Minnesota, von 1892 bis 1939. (Quelle: Mayo Clinic, History & Heritage 2023)	7
1.2	SMJN bei einer 77-jährigen Patientin mit einem high-grade serösen Ovarialkarzinom (HGSC) und ausgeprägter Peritonealkarzinose. (Quelle: Eigene Aufnahme)	11
1.3	Computertomographie nach Gabe von i.v.-Kontrastmittel bei einem 66-jährigen Patienten mit Pankreasschwanzkarzinom und synchroner Nabelmetastase: a) Transversalschnitt auf Höhe des Bauchnabels, b) Rekonstruktion der Medianebene. (Quelle: Eigene Aufnahme)	13
1.4	Schematische Darstellung der Nabelschnurentwicklung. (Quelle: Amboss GmbH 2023)	16
1.5	Anatomische Merkmale des Bauchnabels. (Quelle: Cilley 2006)	18
1.6	Peritonealfalten der ventralen Bauchdecke: a) Lig. falciforme mit dem b) Lig. teres hepatis, c) Peritoneum, d) Plica umbilicalis lateralis (beinhaltet die Vv. epigastricae inferiores profundae), e) Plica umbilicalis medialis (beinhaltet das Lig. umbilicale mediale), f) Plica umbilicalis mediana (beinhaltet das Lig. umbilicale medianum, Überrest des Urachus). (Quelle: Anatomy Tool 2023)	19
1.7	Lymphabflusswege der ventralen Bauchdecke. (Quelle: Fahmy 2018)	21
1.8	Entstehung von Lymphknotenmetastasen: a) Tumorwachstum, b) Sekretion lymphangiogener Zytokine, c) Lymphangiogenese, d) Motilität und Invasion lymphatischer Kapillaren, e) Invasion des lymphatischen Lumens, f) Embolisation, g) Eintritt in die subkapsulären Sinus des Lymphknoten, h) Invasion des Lymphknotenkortex. (Quelle: Nathanson 2003)	26
1.9	Bogen zur Erfassung des Peritoneal Cancer Index (PCI) nach Jacquet und Sugarbaker. (Quelle: Gilly et al. 2006)	27
3.1	Reaktionsprinzip des ultraView Universal DAB Detection Kits. (Quelle: Ventana Medical Systems, Inc.)	33
3.2	Zahl der Veröffentlichungen über Bauchnabelmetastasen in der PubMed-Datenbank	36

Abbildungsverzeichnis

4.1	Fall 5. Computertomographie nach Gabe von i.v.-Kontrastmittel bei einer 50-jährigen Patientin mit Appendix-LAMN: a) Transversalschnitt auf Höhe des Bauchnabels, b) Rekonstruktion der Medianebene. (Quelle: Eigene Aufnahme)	39
4.2	Fall 2 (Pankreaskarzinom): a) HE-Detailaufnahme (Originalvergrößerung x 200) mit Epidermis (E), Tumor (T) und einer Lymphangi invasion (Pfeil), b) Immunhistochemie (Originalvergrößerung x 200) für Podoplanin (Klon: D2-40; braun) mit mehreren Lymphangi invasionen (Pfeile). (Quelle: Eigene Aufnahme)	46
4.3	Fall 9 (Magenkarzinom): a) HE-Detailaufnahme (Originalvergrößerung x 200) mit subepidermale m Stroma, Blutgefäß (V) und einer Lymphangi invasion (Pfeil), b) Korrespondierender Ausschnitt in der Immunhistochemie für Podoplanin (Klon D2-40; braun) mit einer Lymphangi invasion (Pfeil). Das Blutgefäß (V) ist negativ für D2-40. (Quelle: Eigene Aufnahme)	46
4.4	Fall 8 (Pankreaskarzinom): Immunhistochemie (Originalvergrößerung x 200) für Podoplanin (Klon D2-40; braun) mit mehreren Lymphangi invasionen (Pfeile), daneben Epidermis (E). (Quelle: Eigene Aufnahme)	47
4.5	Fall 4 (Prostatakarzinom): Immunhistochemie (Originalvergrößerung x 200) für Podoplanin (Klon D2-40; braun) mit einer Lymphangi invasion (Pfeile), daneben Epidermis (E). (Quelle: Eigene Aufnahme)	47

Tabellenverzeichnis

1.1	Häufigkeit der Grunderkrankungen in einer Auswahl retrospektiver Literaturanalysen und Studien zum Thema SMJN	8
1.2	Strukturen der Nabelschnur, ihre Aufgaben und ihre Rudimente im erwachsenen Bauchnabel	17
1.3	Unterschiedlicher Aufbau der Bauchdecke im Querschnitt	18
1.4	Klinische Zeichen bei der Untersuchung der ventralen Bauchdecke	23
3.1	Auflistung der verwendeten Geräte und Laborinstrumente	30
3.2	Auflistung der verwendeten Reagenzien und Einmalmaterialien	31
4.1	Mögliche Entstehungsmechanismen der untersuchten Bauchnabelmetastasen	42
4.2	Patientenkollektiv: Tumorklassifikation, Erkrankungsstadium und Tumormarker bei Erstdiagnose	43
4.3	Betrachtung der Überlebenszeit nach Erst- bzw. SMJN-Diagnose unter den zum Ende des Untersuchungszeitraums verstorbenen Patienten	44
4.4	Nachweis von (Lymph-)Gefäßinvasion in der immunhistochemischen Diagnostik (IHC)	45
4.5	Übersicht der Ergebnisse des Next-Generation Sequencing (NGS)	45

1 Einleitung

1.1 Sister-Mary-Joseph-Knoten

Bauchnabelmetastasen sind ein seltenes klinisches Phänomen. Als Manifestation fortgeschrittener Karzinomerkrankungen gilt ihr Vorliegen als prognostisch ungünstig. Treten sie auf, ist eine kurative Therapie des Grundleidens für gewöhnlich nicht mehr möglich und das Überleben der betroffenen Patienten im Durchschnitt auf wenige Monate begrenzt.

1.1.1 Begriffsherkunft und Definition

Die Verwendung des Eponyms „Sister-Mary-Joseph-Knoten“ (eng. „*Sister Mary Joseph's Nodule*“, abgekürzt SMJN) für malignomassoziierte Veränderungen im Bereich des Bauchnabels geht auf den britischen Chirurgen Sir Henry Hamilton Bailey zurück. In der 11. Auflage seines Werks „*Demonstrations of Physical Signs in Clinical Surgery*“ etablierte er diesen ungewöhnlichen Eigennamen als Hommage an die Ordens- und Krankenschwester Julia Dempsey, besser bekannt unter ihrem Ordensnamen *Sister Mary Joseph*, welche als langjährige Operationsassistentin des renommierten Chirurgen William J. Mayo Anfang des 20. Jahrhunderts einen Zusammenhang zwischen Bauchnabelveränderungen und fortgeschrittenen Karzinomerkrankungen des Bauchraums erkannt haben soll (Bailey 1949; Zaren 2002).

Bailey bezog sich dabei auf eine Textstelle in den *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* aus dem Jahr 1928, in der Mayo das Auftreten von Bauchnabelmetastasen als „*pants button umbilicus*“ bezeichnet hat (Mayo 1928). Historisch betrachtet liegen die ersten Beschreibungen möglicher Bauchnabelmetastasen jedoch deutlich weiter zurück, und erste Erwähnungen finden sich bereits in der medizinischen Literatur des 19. Jahrhunderts. Unter anderem berichtet der irische Arzt Walter Hayle Walshe 1846 von zwei Fällen fortgeschrittener Tumorerkrankungen unter den Verstorbenen im Sterberegister der Stadt Paris, bei denen eine Mitbeteiligung des Bauchnabels vorgelegen haben soll (Walshe 1846). In einem 1847 veröffentlichten Manuskript des Herrn Lage, Chirurg und Geburtshelfer zu Rotterdam, findet ein Kolonkarzinom Erwähnung, welches aus dem Bauchnabel

1 Einleitung

herausgewachsen sein soll (Lage 1847). Exemplarisch sei die Arbeit „*Circumscribed tumour of the umbilicus closely simulating umbilical hernia*“ des US-amerikanischen Arztes und Gynäkologen Horatio Robinson Storer genannt, die bereits 1864 auf das differenzialdiagnostische Dilemma beim Auftreten von Bauchnabeltumoren aufmerksam machte (Storer 1864).



Abbildung 1.1: Sister Mary Joseph (1856–1939): Administratorin des Saint Marys Hospital in Rochester, Minnesota, von 1892 bis 1939. (Quelle: Mayo Clinic, History & Heritage 2023)

SMJN als Synonym für Bauchnabelmetastasen beschreiben eine bösartige Absiedlung im Bereich des Bauchnabels, deren Ursprung in einer andernorts entstandenen Karzinomerkrankung zu suchen ist. Durch diese beiden Merkmale, i.e. der beobachtete Prozess ist maligne und sekundär, lassen sich SMJN eindeutig charakterisieren und von den primären bösartigen Veränderungen des Bauchnabels (wie Urachuskarzinome oder Hautkrebs) und gutartigen Wucherungen (z.B. Tuberkulose- oder Endometrioseherde) abgrenzen (Urbano 2001).

1.1.2 Epidemiologie

Bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts bestand die medizinische Fachliteratur zum Thema der Umbilikalmetastasen im Wesentlichen aus gelegentlichen Einzelfallberichten. Verschiedene Autoren haben auf Grundlage dieser spärlichen Datenlage versucht, ein Bild von der Häufigkeit und den möglichen Ursachen von SMJN zu zeichnen. Hierbei hat sich herauskristallisiert, dass der überwiegende Teil von Bauchnabelmetastasen mit gesichertem Primarius durch gynäkologische und gastrointestinale Karzinome verursacht wird (Barrow 1966; Shetty 1990; Galvan 1998). Darüber hinaus sind auch seltene, aus klinischer Sicht eher ungewöhnliche Primarien beschrieben, wie beispielsweise

1 Einleitung

Lungen- (Ghimire et al. 2015), Prostata- (Hansen et al. 2017) oder Mammakarzinome (Leyrat et al. 2021). Vereinzelt liegen auch Fälle von Lymphomerkrankungen mit SMJN vor (z.B. O'Connor-Byrne et al. 2020).

Häufig lässt sich dem SMJN jedoch kein Primarius zuordnen (sog. CUP-Syndrom, *Cancer of Unknown Primary*). Neben den gastrointestinalen und gynäkologischen Tumorentitäten ist dies die zweit- bzw. dritthäufigste Diagnose beim Auftreten von Bauchnabelmetastasen. Die Rate von CUP-assoziierten SMJN scheint jedoch mit der Zeit zurückzugehen. Berichtet Barrow 1966 noch von einer CUP-Rate von 29%, so sinkt diese in der retrospektiven Analyse von Galvan 1998 bereits auf 15,4% (Barrow 1966; Galvan 1998). In ihrer klinikopathologischen Analyse von 99 Bauchnabeltumoren beschreiben Yan et al. sogar einen Anteil an CUP-Diagnosen von nur 5% (Yan et al. 2018). Es steht zu vermuten, dass durch die allgemein verbesserte Gesundheitsfürsorge und moderne diagnostische Verfahren die Rate an CUP-Syndromen, auch im Zusammenhang mit SMJN, zukünftig weiter sinken wird (Qaseem et al. 2019).

Primarius	Häufigkeit (%)			
	Barrow (1966)	Galvan (1998)	Hugen et al. (2021)	
			weiblich	männlich
Ovar	12,4	16,7	38,8	
Endometrium	4,4	5,8	7,6	
Zervix	0,5	2,4	1,5	
Kolon/Rektum	10,0	14,9	16,1	46,2
Magen	25,0	23,3	2,5	10,5
Ösophagus		0,2	0,7	2,4
Pankreas	7,4	9,0	4,0	10,5
Gallenblase	3,4	2,4	1,3	0,5
Brust	0,5	1,7	5,2	0,5
Lunge		1,2	1,2	2,4
Prostata	0,5	0,7		2,9
Niere	0,5	0,5		
Penis	0,5	0,2		
Appendix	0,5			
Dünndarm	1,0	1,9		
Leber	2,4	0,2		
Unbekannt	29,0	15,4	17,4	18,6

Tabelle 1.1: Häufigkeit der Grunderkrankungen in einer Auswahl retrospektiver Literaturanalysen und Studien zum Thema SMJN

1 Einleitung

Die Inzidenz fortgeschrittener Karzinomerkrankungen und die damit assoziierte Mortalität sind einem sozioökonomischen Gradienten unterworfen (Ward et al. 2004; Moss et al. 2020). Eine erhöhte Prävalenz von Risikofaktoren, der eingeschränkte Zugang zu medizinischer Versorgung und die hierdurch bedingte späte Diagnose des Krebsleidens scheinen sich auch in einer höheren Inzidenz von SMJN in diesen Populationen niederzuschlagen. So berichten Chalya et al. (2013) in einer der größten jemals beschriebenen Fallserien von insgesamt 34 SMJN-Patienten in einem einzigen Lehrkrankenhaus im Nordwesten Tansanias. Die Autoren erklären sich die außergewöhnlich hohe Fallzahl und erstaunlich rasch progredienten Krankheitsverläufe in diesem Kollektiv insbesondere durch den geringen sozioökonomischen Status und der damit verbundenen schlechten Gesundheitsversorgung in der Region.

Zuletzt gelang es Hugen et al. (2021) unter Zuhilfenahme der Niederländischen Krebs- und Pathologieregister (NCR und PALGA) mit über 800 Patienten die größte epidemiologische Analyse zum Thema SMJN anzufertigen. Hierbei wurden klinische Daten aus dem nationalen Krebsregister mit histologischen Befunden aus dem nationalen Pathologieregister gekoppelt. Im betrachteten Zeitraum von 1979 bis 2005 zeigte sich bei simultaner Zunahme der Inzidenz von Krebserkrankungen eine Abnahme der Inzidenz von SMJN, wobei die Autoren dies insbesondere als Folge einer insgesamt verbesserten Gesundheitsfürsorge bzw. Krebsvorsorge deuten. Aufgrund des hohen Anteils an Ovarial- und Endometriumkarzinomen zeigte sich eine deutliche Disparität zwischen den Geschlechtern. Von den insgesamt 806 eingeschlossenen Patienten war der deutlich überwiegende Teil weiblich (73,9%). Darüber hinaus konnte die Studie die zuvor vermuteten Häufigkeiten der unterschiedlichen Primarien im Wesentlichen bestätigen (i.e. vornehmlich Karzinome gastrointestinalen Ursprungs). Das mediane Überleben nach Diagnose eines SMJN lag bei weniger als 8 Monaten, und unterstreicht abermals die äußerst infauste Prognose der betroffenen Patienten.

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Entstehung und Ausbreitung von Karzinomerkrankungen sind komplex. Welche der beteiligten Pathomechanismen dabei zur Entstehung von Bauchnabelmetastasen beitragen könnten, wird in der Literatur gehäuft (z.B. Barrow 1966; Powell et al. 1984; Gabriele et al. 2005) und kritisch (Sugarbaker 2001) diskutiert. Grundsätzlich werden eine hämatogene, lymphogene, kontinuierliche und peritoneale Metastasierung in Betracht gezogen, wobei die zugrunde liegenden Überlegungen zum Großteil auf den embryologischen bzw. anatomischen Eigenarten des Bauchnabels und der ventralen Bauchdecke beruhen (s. Kap. 1.2: Der Bauchnabel).

Postulierte Metastasierungswege

Durch den Zusammenfluss der aus der Arteria thoracica interna stammenden Arteria epigastrica superior und der aus der Arteria iliaca externa stammenden Arteria epigastrica inferior, welche auf Höhe des Bauchnabels regelhaft anastomosieren, besteht in der Region eine reichhaltige Durchblutung, welche ebenso wie der größtenteils parallel verlaufende, komplexe venöse Abfluss (über die periumbilikalischen Venen und eine durchgängige Vena umbilicalis potenziell direkt in die Pfortader) eine hämatogene Metastasierung begünstigen könnte (Ehmann et al. 2011; C. Y. Liu et al. 2010).

Die Lymphabflusswege der Bauchdecke sind ebenso komplex und erstrecken sich bis zu den axillären, inguinalen und paraaortalen Lymphknoten. Eine Metastasierung entlang dieser Lymphgefäße (retrograd) ist vorstellbar (Gabriele et al. 2005). Eine in der Literatur gelegentlich gestellte Hypothese, es könne sich beim SMJN gar um einen metastasenbefallenen Lymphknoten handeln, ist anatomisch jedoch nicht zu beweisen (Sugarbaker 2001).

Eine Metastasierung per continuitatem hingegen, zum Beispiel durch Magen-, Kolon- oder Pankreaskarzinome, ist anatomisch nachvollziehbar und in der Literatur häufig beschrieben. Insbesondere unter Berücksichtigung der multiplen regelhaften ligamentären und rudimentären Verbindungen des Bauchnabels zur Bauchdecke und den intraabdominellen Organen ist dieser Entstehungsmechanismus gerade bei lokal weit fortgeschrittenen Befunden plausibel (Barrow 1966).

Eine intraperitoneale Dissemination von Tumorzellen, wie sie im Allgemeinen bei der Entstehung der Peritonealkarzinose beobachtet wird, ist ebenso möglich (Majmudar et al. 1991). Der Bauchnabel könnte hier zudem im Sinne eines *cul-de-sac* Prädilektionsstelle für eine Tumorzellimplantation sein (Sugarbaker 2001).

Ferner können Bauchwandmetastasen gelegentlich in und um Operationsnarben auftreten, wobei es sich hierbei um eine lokale Tumorzellverschleppung im Operationsareal oder um eine hämatogene Metastasierung in das Wund- bzw. Narbengewebe handeln könnte (Otsuka 2019). Da nabelnahe Laparotomien und (peri-)umbilikale Trokarplatzierungen für eine Vielzahl von Eingriffen den Standardzugang darstellen, steht zu vermuten, dass der Bauchnabel entsprechend häufiger in einen solchen Metastasierungsprozess miteinbezogen sein könnte als andere Regionen der Bauchdecke.

1 Einleitung

1.1.4 Manifestation und Diagnostik

„Every time an abdomen is examined, the eyes of the clinician, almost instinctively, rest momentarily on the umbilicus.“

— Hamilton Bailey

Typische Symptome eines SMJN sind eine neu aufgetretene bzw. größenprogrediente Schwellung, Erythembildung, Induration, Ulzeration und Schmerzen im Bereich des Bauchnabels (Steck/Helwig 1965). Die Präsentationsformen sind mannigfaltig und reichen von unscheinbaren subkutanen knötigen Veränderungen mit intaktem Weichteilmantel bis zu exulzerierten Befunden mit ausgeprägter perifokaler Entzündung, Mazeration, Fistelbildung und Ausfluss (Powell et al. 1984). Die Läsionen messen in der Regel zwischen 0,5 und 2cm, wobei in der Literatur auch Befunde mit einem Durchmesser von bis zu 10cm beschrieben sind (Barrow 1966).



Abbildung 1.2: SMJN bei einer 77-jährigen Patientin mit einem high-grade serösen Ovarialkarzinom (HGSC) und ausgeprägter Peritonealkarzinose. (Quelle: Eigene Aufnahme)

1 Einleitung

In etwa einem Drittel der Fälle tritt die Bauchnabelmetastase als Erstmanifestation der Grunderkrankung auf und kann so den Weg zur korrekten Diagnose und Therapie weisen (Steck/Helwig 1965). Aufgrund der Seltenheit des Befundes verlangt dessen rechtzeitiges Erkennen jedoch eine ausreichende Vigilanz des Untersuchers, wobei sich prinzipiell nahezu alle klinischen Disziplinen mit dem Befund eines SMJN konfrontiert sehen können (Shetty 1990).

Anamnese

In der Anamnese sollte insbesondere auf das Vorliegen einer charakteristischen B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust), eine mögliche familiäre Belastung im Bezug auf Krebserkrankungen (positive Familienanamnese) sowie gastrointestinale bzw. gynäkologische Funktionsstörungen und Symptome eingegangen werden. Ebenso relevant sind Angaben zum Nabelbefund selbst, i.e. wann dieser erstmals verzeichnet wurde und ob er sich im Laufe der Zeit verändert hat. Zudem, ob lokale Symptome bestehen, wie beispielsweise lokaler Schmerz, Juckreiz oder Nässen bzw. Sekretion über den Bauchnabel als Zeichen einer Entzündung oder Fistelbildung (Powell et al. 1984).

Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung sollte die Bauchnabelveränderung genau betrachtet werden. Charakteristisch sind knotig-tumoröse Veränderungen von derber Konsistenz im Bereich des Bauchnabels, die sich von der umgebenden Haut abheben, und mit Effloreszenzen wie Rötung, Schwellung und entzündlich-erosiven Veränderungen einhergehen (Steck/Helwig 1965). Die Untersuchung der übrigen Bauchdecke kann weitere Hinweise liefern, zum Beispiel palpable knotige Veränderungen bei fortgeschrittener disseminierter Peritonealkarzinose, oder eine tastbar vergrößerte Leber als Zeichen einer synchronen hepatischen Metastasierung.

Histologiegewinnung

Wird der SMJN nach ausführlicher Anamnese und körperlicher Untersuchung als solcher erkannt oder zumindest vermutet, sollte zur Diagnosesicherung eine Probengewinnung und histologische Aufarbeitung vorgenommen werden. Diese bietet sich insbesondere an, wenn der Primarius durch die Umfelddiagnostik nicht identifiziert werden konnte, oder der Bauchnabel als bequeme alternative Entnahmestelle, z.B. beim blutenden Zervixkarzinom (Nolan/Semer 2012), in Frage kommt. Die Probenentnahme erfolgt entweder durch Stanzbiopsie oder chirurgische Exzision (Edoute et al. 1990; Yan et al. 2018). Darüber hinaus wird die Durchführung einer Feinnadelaspirationszytologie in der

1 Einleitung

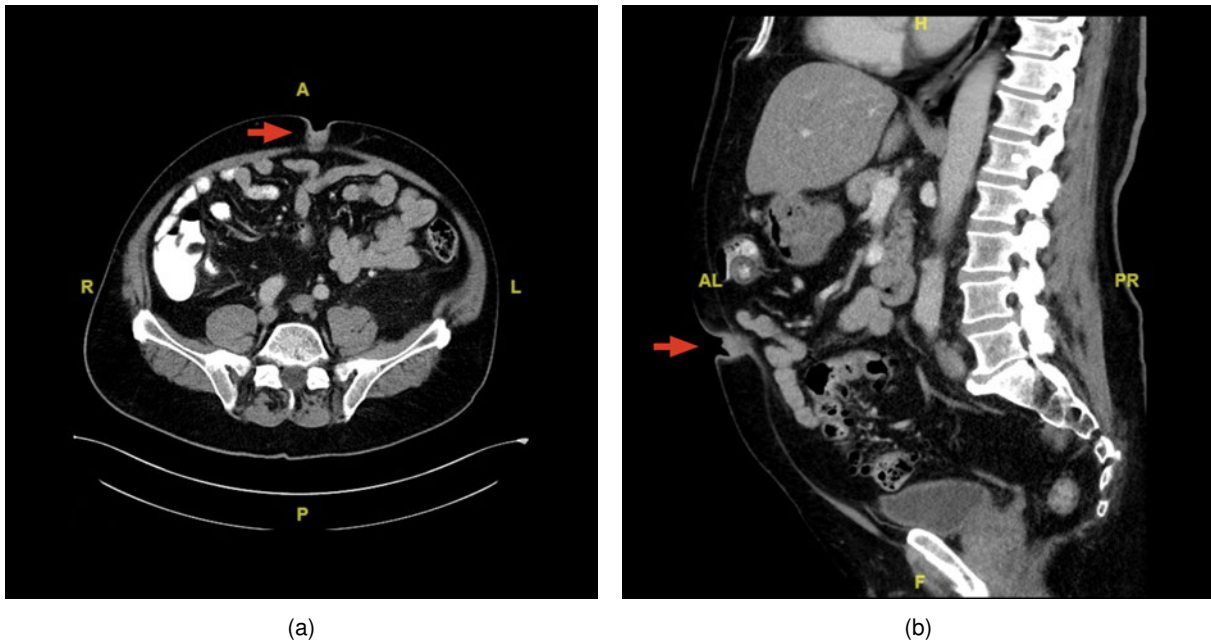


Abbildung 1.3: Computertomographie nach Gabe von i.v.-Kontrastmittel bei einem 66-jährigen Patienten mit Pankreasschwanzkarzinom und synchroner Nabelmetastase: a) Transversalschnitt auf Höhe des Bauchnabels, b) Rekonstruktion der Medianebene. (Quelle: Eigene Aufnahme)

Literatur als sicher und diagnostisch verlässlich beschrieben (Edoute et al. 1990; Gupta et al. 1994; Handa et al. 2008). Bei unklarem Befund in der Zytologie kann eine ergänzende Stanzbiopsie zur Gewebebegewinnung durchgeführt werden, wobei diese mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen einhergehen kann (Li et al. 2019). Die chirurgische Exzision als Omphalektomie bietet hingegen die Möglichkeit zur vollständigen histologischen und immunhistochemischen Beurteilung des Befundes zur Sicherung der Herkunft und mit dem therapeutischen Nebeneffekt einer lokalen Sanierung.

Bildgebung

In der Schnittbildgebung lassen sich SMJN häufig als irreguläre, knotig-solide Raumforderungen im Bereich des Bauchnabels erkennen, wenngleich aufgrund der Seltenheit des Befundes dieser leicht übersehen oder mit anderen Differenzialdiagnosen (z.B. Nabelhernien) verwechselt werden kann. Bei SMJN mit unklarem Primarius und/oder zur Abklärung weiterer Metastasen konnte in mehreren Fallstudien die Eignung bzw. Überlegenheit einer (Ganzkörper-) ^{18}F FDG-PET/CT zur Bestimmung der Grunderkrankung und deren Stadium demonstriert werden (Metivier et al. 2012; Y. Liu 2011).

Weitere Diagnostik

Die weitere Diagnostik hängt wesentlich von der (vermuteten) Grunderkrankung ab. Bei Karzinomen des Gastrointestinaltraktes erfolgt üblicherweise eine Endoskopie bzw. Endosonographie zur Beurteilung und ggf. bioptischen Sicherung des Lokalbefundes, Bildgebung zur Erfassung einer möglichen Filialisierung (insbesondere der Leber und der Lungen) sowie je nach Primarius die Ausgangsbestimmung von Tumormarkern im Serum (z.B. CEA).

1.1.5 Klinische Bedeutung, Therapie und Prognose

Wie die Namensgeberin *Sister Mary Joseph* bereits richtig erkannt hat, geht das Vorliegen einer Bauchnabelmetastase mit einer erheblich eingeschränkten Prognose für die betroffenen Patienten einher. Das mediane Überleben nach Diagnose eines SMJN lag in der Untersuchung von Hugen et al. (2021) bei weniger als 8 Monaten. In einem Drittel der Fälle stellt der SMJN die Erstmanifestation der Grunderkrankung dar (Steck/Helwig 1965). Die klinische Bedeutung des Befundes darf daher keinesfalls unterschätzt werden (Norman et al. 1998). Tritt der SMJN metachron auf, reduziert sich die Prognose weiter (Piura et al. 2006). Es besteht ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der zugrunde liegenden Tumorentität und der Prognose. Für Patienten mit SMJN ovariellen Ursprungs wurde ein signifikant besseres Überleben beschrieben (Poncelet et al. 1996).

Bauchnabelmetastasen sind selten. Ihr Vorliegen befördert die Grunderkrankung typischerweise ins Endstadium. Anders als in früheren Jahrzehnten ist die therapeutische Lücke geschlossen worden durch den Einsatz aggressiver Therapieansätze mit radikaler chirurgischer Exzision in Kombination mit Radio- und/oder Chemo- bzw. Immuntherapie in Abhängigkeit von Tumorentität und Zustand des Patienten (Nolan/Semer 2012; Majmudar et al. 1991).

Auch primär nicht-chirurgische Behandlungsstrategien können den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen. Nobori et al. (2018) berichten von einer 47-jährigen Patientin mit hepatisch, umbilikal und ovarial metastasiertem Transversumkarzinom, welche unter primärer Chemotherapie mit S-1 und Oxaliplatin (SOX) 22 Monate überlebte. Morita et al. (2017) beschreiben den Fall einer 65-jährigen Patientin, welche 5 Jahre nach Gastrektomie bei Magenkarzinom einen metachronen SMJN entwickelte und unter adjuvanter Chemotherapie mit S-1 und Cisplatin (nach 7 Zyklen aufgrund von Diarrhoen umgestellt auf Paclitaxel) mindestens 3 Jahre überlebte. Eine Palliativtherapie zur Verbesserung der Lebensqualität kann gelegentlich auch zu einer Befundverkleinerung führen (Li et al. 2019).

1.2 Der Bauchnabel

Der Bauchnabel (lat. *Umbilicus*) beschreibt eine zentrale Vertiefung der Bauchdecke, welche durch Obliteration der embryofetalen Nabelschnurstrukturen und dem konsekutiven Vernarbungsprozess entsteht. Die Nabelschnur dient dabei während der Gestation als Verbindung zwischen dem Embryo und der Plazenta und gewährleistet über den uteroplazentaren Kreislauf die Ernährung der Leibesfrucht. Die Kenntnis um die entwicklungsgeschichtlichen und anatomischen Besonderheiten des Bauchnabels ist für das Verständnis der Pathophysiologie von Bauchnabelmetastasen von zentraler Bedeutung.

1.2.1 Embryologie

Entwicklung der Nabelschnur

In der zweiten Gestationswoche bildet sich der sogenannte Haftstiel, ein Vorläufer der Nabelschnur, welcher die Embryonalscheibe und die Chorionplatte miteinander verbindet. Durch die Aufweitung der Amnionhöhle zwischen der vierten und sechsten Gestationswoche entsteht durch die Verbindung des Haftstiels mit umliegenden Strukturen die frühe Nabelschnur. Diese frühe Nabelschnur beinhaltet neben dem Haftstiel die Allantois (embryonale Harnblase), die Umbilikalgefäße (Arteriae umbilicales und Vena umbilicalis sinistra), den Ductus vitellinus (syn. Ductus omphaloentericus) und die Dottersackgefäße (Ulfig 2005).

Etwa zur zehnten Gestationswoche verlagert sich das in den proximalen Anteil der Nabelschnur ragende Darmrohr vollständig in die Bauchhöhle des Embryos, die Nabelschnur verlängert sich und inseriert nun etwa im mittleren ventralen Drittel der Leibesfrucht. Es folgt die Elongation der Umbilikalgefäße und die einhergehende Entwicklung der sogenannten Wharton-Sulze, welche als gallertiges prall-elastisches Bindegewebe die Nabelschnur stützt und ein Abknicken derselbigen verhindert (Agur et al. 1999).

Der Ductus vitellinus und die Allantois bilden sich typischerweise bis zur 15. bis 16. Gestationswoche zurück (Fahmy 2019). Die reife Nabelschnur beinhaltet dann in ihrer aus Amnionepithel bestehenden Hülle die in die Wharton-Sulze eingebetteten Nabelgefäße sowie die Reste des obliterierten Ductus vitellinus und den Urachus, das obliterierte Korrelat zur Allantois (Ulfig 2005).

1 Einleitung

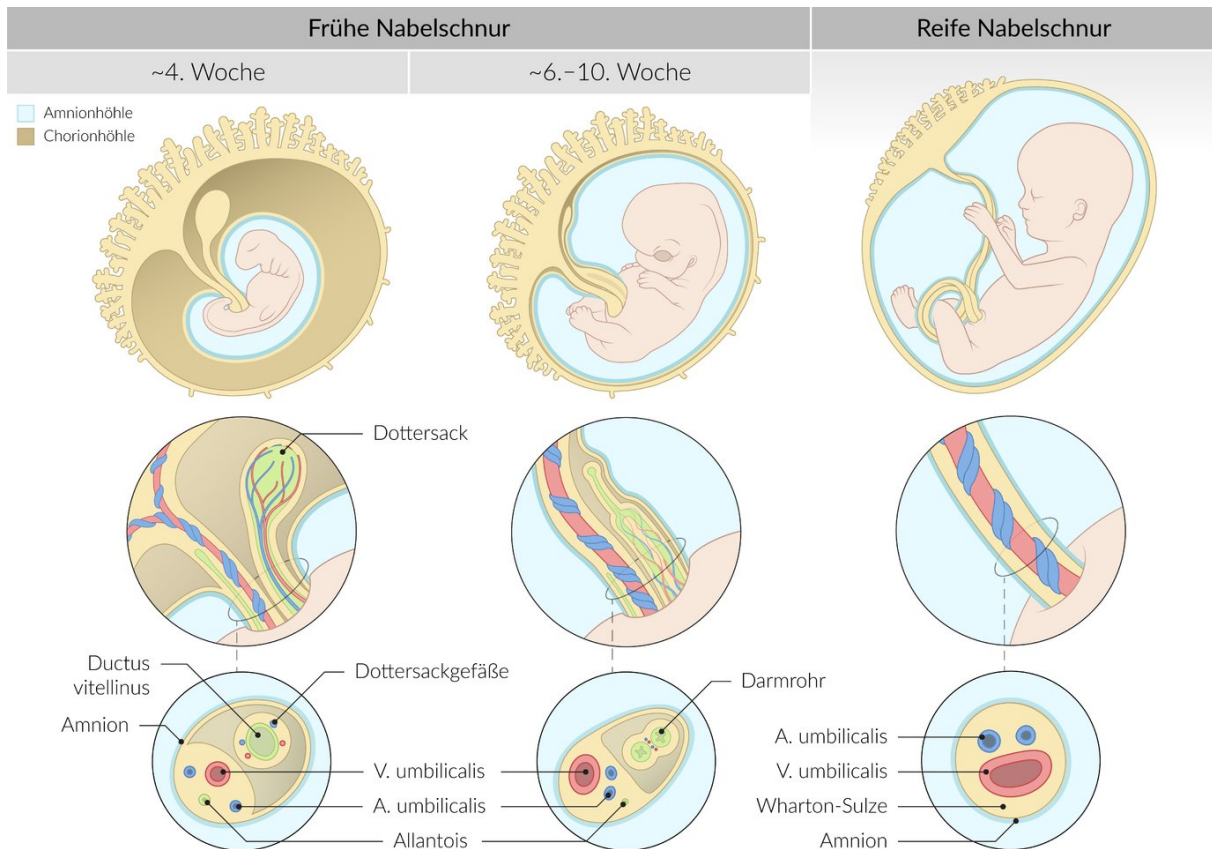


Abbildung 1.4: Schematische Darstellung der Nabelschnurentwicklung. (Quelle: Amboss GmbH 2023)

Ablösung des Nabelschnurstumpfes

Nach der Geburt wird die Nabelschnur durchtrennt, wobei der Nabelschnurstumpf am Neugeborenen verbleibt. In der Regel erfolgt die spontane Ablösung des Nabelschnurstumpfes bis zum Ende der zweiten Woche post partum. Dies ist jedoch interkulturell und je nach geburtsmedizinischer Versorgung und Nabelpflege einer erheblichen Varianz unterworfen (Fahmy 2019). Der exakte Mechanismus für den Ablöseprozess des Stumpfes ist nicht abschließend geklärt, allerdings scheint er einem bestimmten Muster zu folgen, zu welchem eine Austrocknung des Gewebes, Minderdurchblutung, Kollagenaseaktivität, Nekrosenbildung und ein Influx von Granulozyten beitragen sollen (Agur et al. 1999).

1 Einleitung

Struktur	Aufgabe in der Nabelschnur	Rudiment
Aa. umbilicales	Transport von sauerstoffarmem Blut und Abfallprodukten vom Fetus zur Plazenta	Ligg. umbilicalia media
V. umbilicalis	Transport von sauerstoffreichem Blut und Nährstoffen von der Plazenta zum Fetus	Lig. teres hepatis (Rest des Nabelstranges)
Urachus	Obliterat des Allantoisgangs	Lig. umbilicale medianum
Wharton-Sulze	Schutz und Stützfunktion für die Blutgefäße in der Nabelschnur	-
Amnionepithel	Bildung der äußeren Schicht der Fruchtblase	-

Tabelle 1.2: Strukturen der Nabelschnur, ihre Aufgaben und ihre Rudimente im erwachsenen Bauchnabel

1.2.2 Anatomie

Form, Lage und Größe des Bauchnabels

Die Form des Bauchnabels weist erhebliche interindividuelle Unterschiede auf (Cullen 1916). Grundsätzlich lassen sich beim typischen Bauchnabel (dem sog. „innie“) vier wesentliche anatomische Merkmale unterscheiden. Im Zentrum ist eine Erhabenheit (eng. *Mamelon*) gelegen, eine Papille, bei der es sich um das eigentliche Nabelschnurrudiment handelt. Ringsherum befindet sich eine Furche (eng. *Furrow*), welche wiederum vom Nabelring (eng. *Cushion*) umschlossen wird. In der Tiefe der Furche verläuft die zentrale Narbe (eng. *Cicatrix*), welche den Übergang zwischen dem fetalen intra- und extraembryonalen Mesoderm beschreibt (Cilley 2006).

In der Tiefe der Bauchdecke stellt der Anulus umbilicus eine rhomboide Öffnung der ventralen Bauchwand dar. Entlang dieser Öffnung weichen die Sehnenzüge der schrägen Bauchwandmuskulatur auseinander, und kräftige Ringfasern runden sie ab. Hierdurch entsteht die sogenannte konstruktive Nabelform (Eisler 1912). Die Nabelrudimente verlaufen durch diesen Anulus: die unpaare Vena umbilicalis verläuft kranial (in 12° Uhr Position), die Arteriae umbilicales bzw. deren Rudimente in Form der Plicae medianae verlaufen kaudal (in 4° bzw. 8° Uhr Position) (Loeweneck/Feifel 2004).

Der durchschnittliche Nabeldurchmesser wird mit 2,1cm (\pm 0,6cm) in der Höhe sowie 2,3cm (\pm 0,7cm) in der Breite angegeben (Dubou/Ousterhout 1978). Bezüglich der Positionierung des Bauchnabels ergab sich in dieser Studie eine vertikale Position von 0,7cm (\pm 1,3cm) oberhalb des Beckenkamms. Der Bauchnabel befindet sich zumeist in etwa auf der Höhe des höchsten Punktes zwischen den Cristae iliacae, was ungefähr der Höhe des 3. bzw. 4. Lendenwirbels entspricht und damit dem Mittelpunkt zwischen Scheitel und Sohle nahekommt (Coetzee 1980).

1 Einleitung

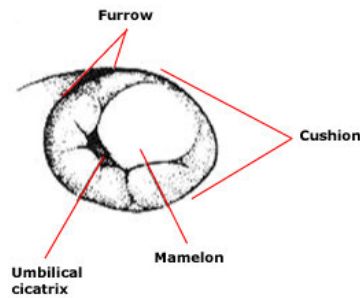


Abbildung 1.5: Anatomische Merkmale des Bauchnabels. (Quelle: Cilley 2006)

Der Höhenstand des Bauchnabels kann durch verschiedene Umstände wie Schwangerschaft, Aszites (*"Tanyol's Sign"*) oder Wachstumsstörungen wie einer Achondroplasie physiologisch oder pathologisch verändert sein (Coetzee 1980). Zudem verändert sich die vertikale Positionierung im Rahmen des Wachstums. Teilt der Bauchnabel beim Fetus die Strecke vom Processus xiphoideus zum Symphysenunterrand im Verhältnis 70:30, so entspricht dieses Verhältnis beim Neugeborenen nur 58:42 und beim Erwachsenen 55:45 (Eisler 1912). Die horizontale Ausrichtung des Bauchnabels ist dafür aufgrund dessen Einbettung in das Bindegewebe der Linea alba, welche in der Medianlinie vom Processus xiphoideus bis zur Symphysis pubica zieht, physiologischerweise mittig (Fahmy 2019).

Tabelle 1.3: Unterschiedlicher Aufbau der Bauchdecke im Querschnitt

Region	Schichten (von außen nach innen)
Bauchnabel	Haut und Subkutis Lamina umbilicalis (aponeurotische Schicht) Peritoneum und präperitoneales Bindegewebe
paraumbilikal	Haut und Subkutis Lamina anterior (vorderes Blatt der Rektusscheide) M. rectus abdominis Lamina posterior (hinteres Blatt der Rektusscheide) Peritoneum und präperitoneales Bindegewebe

Die delikate Haut des Bauchnabels ist nur im oberen Anteil gegen den Anulus umbilicus hin beweglich, ansonsten beim Erwachsenen allseits fest mit der darunter gelegenen straffen Bindegewebsplatte (Lamina umbilicalis) verwachsen. Innerhalb des Nabelrings ist die Subkutis nur rudimentär ausgeprägt und spärlich von Gefäßen und Nerven durchzogen (Loeweneck/Feifel 2004).

1 Einleitung

Die mittlere, aponeurotische Schicht, die von den obliterierten Gefäßresten des fetalen Blutkreislaufs und dem rudimentären Reststrang des Urachus durchzogen wird, wird beim Erwachsenen durch ein enges sklerosiertes Bindegewebsmaschenwerk gebildet (Loeweneck/Feifel 2004). Zwischen diesen Gefäßresten kann eine feine Grube vorhanden sein. Die die Nabelöffnung verschließende aponeurotische Bindegewebsplatte ist an ihren Rändern mit dem Anulus umbilicalis verwachsen, Sehnenzügel aus der Rektusscheide strahlen in sie ein. An ihrer Stelle sind beim Neugeborenen zunächst nur Reste der Wharton-Sulze vorhanden, welche bis zum Peritoneum reichen. Gegen Ende des 2. Lebensjahres hat sich die derbe Nabelbindegewebsplatte ausgeformt (Loeweneck/Feifel 2004).

Dorsal der aponeurotischen Lamina umbilicalis, in der tiefen Schicht der Nabelplatte, findet sich gewöhnlich ein bis zu handtellergroßes, umschriebenes Fettpolster (Lippert 1963), das von radiären Bindegewebszügen durchzogen und von den Plicae umbilicales mediana und mediales gegliedert wird. Dahinter decken die Fascia transversalis und das mit ihr verwachsene Peritoneum die Nabelregion gegen die Bauchhöhle hin ab (Loeweneck/Feifel 2004).

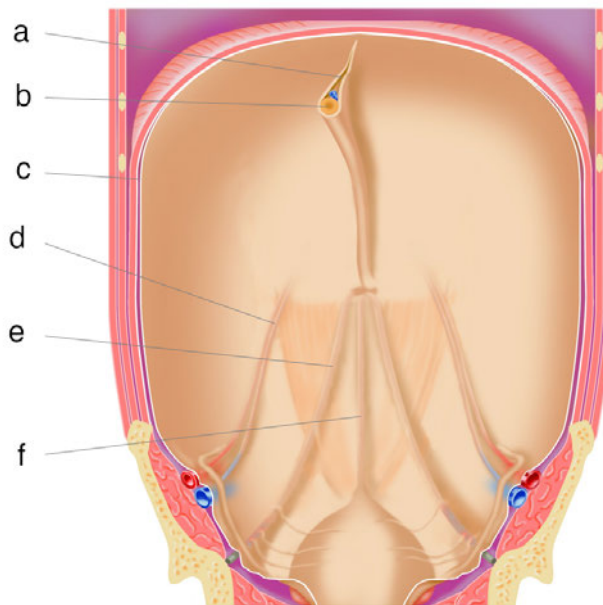


Abbildung 1.6: Peritonealfalten der ventralen Bauchdecke: a) Lig. falciforme mit dem b) Lig. teres hepatis, c) Peritoneum, d) Plica umbilicalis lateralis (beinhaltet die Vv. epigastricae inferiores profundae), e) Plica umbilicalis medialis (beinhaltet das Lig. umbilicale mediale), f) Plica umbilicalis mediana (beinhaltet das Lig. umbilicale medianum, Überrest des Urachus). (Quelle: Anatomy Tool 2023)

Durchblutung und Lymphabfluss

Die Durchblutung des mittleren Anteils der ventralen Bauchdecke einschließlich des Bauchnabels erfolgt über die jeweils paarig angelegten oberen und unteren epigastrischen Arterien. Die Arteria epigastrica inferior ist ein Gefäßast der Arteria iliaca externa und zieht vom Ligamentum inguinale gemeinsam mit der parallel verlaufenden Vena epigastrica inferior präperitoneal in der Plica umbilicalis lateralis nach kranial. Oberhalb des Bauchnabels anastomosieren ihre zahlreichen kleinen Gefäßäste in der Rektusscheide mit denen der Arteria epigastrica superior, welche kranial aus der Arteria thoracica interna entspringt und begleitet von der gleichnamigen Vene nach Durchstoßen des Zwerchfells in die Rektusscheide eintritt (Fahmy 2019).

Die Vena epigastrica inferior drainiert über die Vena iliaca externa in die Vena cava inferior. Die Vena epigastrica superior drainiert über die Vena thoracica interna und die Vena brachiocephalica in die Vena cava superior. Über diesen Weg drainieren die auf Höhe des Bauchnabels durch zahlreiche Anastomosen miteinander kommunizierenden paraumbilikal Venen. Durch eine patente Vena umbilicalis kann der Blutfluss auch entlang des Ligamentum teres hepatis in Richtung Vena portae umgelenkt sein. Dieser portokavale Umgehungskreislauf wird insbesondere bei Lebererkrankungen mit portaler Hypertension (z.B. Leberzirrhose) beobachtet und verursacht das klassische klinische Bild des Caput medusae (Cullen 1916; Coetzee 1980).

Der Lymphabfluss der Haut der Bauchdecke oberhalb des Bauchnabels erfolgt über die anterioren (pektoralen) axillären Lymphknoten. Unterhalb des Bauchnabels erfolgt die Drainage über die oberflächlichen inguinalen Lymphknoten. Das tieferliegende Gewebe der Bauchdecke einschließlich der Muskulatur und der Faszien drainiert oberhalb des Bauchnabels in die parasternalen Lymphknoten, unterhalb des Bauchnabels in die externen iliakalen Lymphknoten und von dort in die paraaortalen Lymphknoten (Fahmy 2019).

1.2.3 Erkrankungen des Bauchnabels

Hernia umbilicalis

Eine der häufigsten Erkrankungen des Bauchnabels ist die Nabelhernie (*Hernia umbilicalis*). Hierbei handelt es sich um eine Insuffizienz der Bauchdecke, bei der sich das Peritoneum und das präperitoneale Bindegewebe als Bruchsack durch eine angeborene oder erworbene Erweiterung des Nabelrings (Bruchpforte) hindurchdrücken. Gerade bei größeren Hernien können intraabdominelle Organ(-anteile) durch die Bruchlücke exteriorisiert sein (Bruchinhalt). Es kann zu einer Einklemmung oder gar Inkarzeration mit Strangulation und konsekutivem ischämisch bedingten Absterben

1 Einleitung

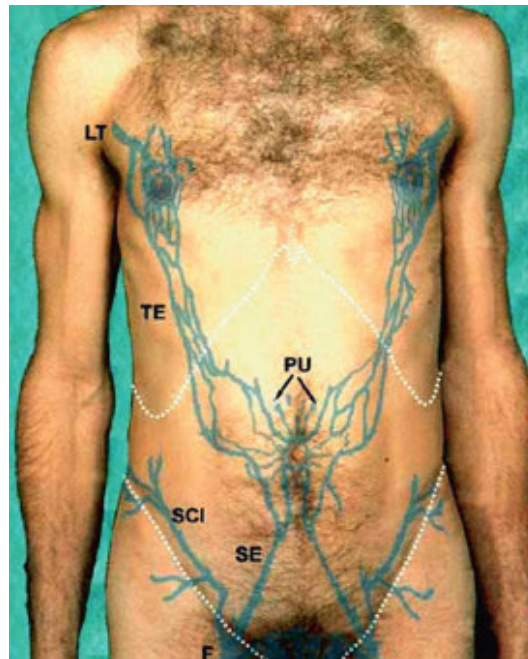


Abbildung 1.7: Lymphabflusswege der ventralen Bauchdecke. (Quelle: Fahmy 2018)

des Bruchinhaltes kommen (Cullen 1916). Ein kleiner Nabelbruch gilt in den ersten zwei Lebensjahren als physiologisch, sollte sich dann jedoch durch Ausformung der Nabelbindegewebsplatte von selbst verschlossen haben (Loeweneck/Feifel 2004). Die Inzidenz von Nabelhernien in der Bevölkerung beträgt etwa 2%, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer (Coste et al. 2023).

Kongenitale Malformationen

Kongenitale Malformationen sind angeborene Anomalien, welche während der embryonalen Entwicklung auftreten können. Eine häufige Form ist die Urachusfistel, bei der der Urachuskanal während der fetalen Entwicklung nicht vollständig obliteriert und als Fistelgang zwischen Harnblase und Bauchnabel bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben kann. Dieser Zustand kann zu verschiedenen Komplikationen führen, darunter Infektionen und Sekretion von Urin oder Schleim durch den Bauchnabel. Die Therapie der Urachusfistel erfordert in der Regel eine chirurgische Sanierung, bei der der Fistelgang dargestellt und reseziert wird (Fahmy 2019).

Gutartige Tumoren des Bauchnabels

Gutartige Bauchnabeltumoren schließen dermatologische Veränderungen wie nicht-maligne melanozytäre Tumoren (Nävi), fibroepitheliale Papillome und epitheliale Läsionen wie Zysten, seborrhische Keratosen, Dermatofibrome und Polypen ein (Urbano 2001). Selten kann der Bauchnabel auch Manifestationsort von Tuberkulose- und Endometrioseherden sein (Powell et al. 1984; Steck/Helwig 1965). Dieses Phänomen wird in der Literatur gelegentlich als Pseudo-SMJN bezeichnet (Awad et al. 2019).

Bösartige Tumoren des Bauchnabels

Primäre bösartige Tumoren des Bauchnabels sind selten. Besteht klinisch der Verdacht auf Malignität, ist die Differenzialdiagnose eines SMJN deutlich wahrscheinlicher (Yan et al. 2018). Zu den primären bösartigen Tumoren gehören vordergründig Karzinome aus dem dermatologischen Formenkreis: maligne Melanome, Basalzellkarzinome und Plattenepithelzellkarzinome. Nur selten finden sich im Bereich des Bauchnabels Adenokarzinome oder Myosarkome, deren Ursprung in ektope Gewebe vermutet wird, welches durch unvollständige Rückbildung von Urachus bzw. Ductus omphaloentericus im Nabelbereich verblieben ist (Urbano 2001).

Klinische Zeichen des Bauchnabels

Zudem können sich auch andere Erkrankungen durch Veränderungen im Bereich der Bauchnabelregion bzw. der ventralen Bauchdecke bemerkbar machen. Das *Cullen-Zeichen* beschreibt eine bräunlich-bläuliche periumbilikale Fleckenbildung (Ekchymosen), die durch die fortgesetzte Entzündung einer nekrotisierenden Pankreatitis entlang des Ligamentum teres hepatis bis in das präperitoneale Fettgewebe hinein verursacht wird (Cullen 1916). Das *Grey-Turner-Zeichen* beschreibt eine ebensolche Verfärbung in den Flanken, mutmaßlich als fortgeleitete Entzündung entlang des Retroperitoneums, ebenfalls hervorgerufen durch fortgeschrittene Pankreatitiden (Turner 1919). Zudem kann sich eine portale Hypertension (bspw. hervorgerufen durch eine Leberzirrhose) durch eine Aktivierung des paraumbilikalischen Umgehungskreislaufes (i.e. venöse Drainage entlang einer patenten Vena umbilicalis in die Venae portae, portokavale Anastomose) bei der klinischen Untersuchung als sogenanntes *Caput medusae* (paraumbilikale Varikosis) bemerkbar machen (Bailey 1949).

1 Einleitung

Tabelle 1.4: Klinische Zeichen bei der Untersuchung der ventralen Bauchdecke

Bezeichnung	Morphologie	Ursache und Bedeutung
Cullen-Zeichen	bräunlich-bläuliche periumbilikale Flecken (Ekchymosen)	Pankreatitis mit Ausbreitung der Nekrosen und Entzündung entlang des Lig. teres hepatis
Grey-Turner-Zeichen	Hautverfärbungen in den Flanken	Pankreatitis mit retroperitonealen Ausläufern in die Flanken
Caput medusae	Varikosis der paraumbilikalen Bauchdecke	Portale Hypertension (z.B. bei Leberzirrhose)

1.3 Entstehung von Metastasen

Die Entstehung von Metastasen ist ein wesentliches Merkmal fortgeschrittener Krebserkrankungen. Metastasen sind für einen Großteil der hervorgerufenen Krankheitslast verantwortlich (Chambers et al. 2002). Schätzungsweise 90% aller krebsbedingten Todesfälle sind auf eine Metastasierung zurückzuführen (Chaffer/Weinberg 2011). Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind komplex und nicht abschließend verstanden. Teil der metastatischen Kaskade ist ein Ablösen von Krebszellen aus dem Primärtumor. Die Zellen treten in das Lymph- und/oder Blutgefäßsystem ein, wo sie das körpereigene Immunsystem umgehen, und implantieren sich im Zielorgan, in dem sie durch Proliferation schlussendlich zu veritablen Metastasen heranwachsen (Seyfried/Huysentruyt 2013). Dieser Mechanismus ist allerdings höchst ineffizient und gelingt in nur weniger als 0,01% aller zirkulierenden Tumorzellen (Luzzi et al. 1998).

1.3.1 Historische Betrachtung

Die Bildung von Metastasen findet dabei nicht rein zufällig statt. Der englische Chirurg Stephen Paget (1855 – 1926) stellte dies bereits 1889 bei der Obduktion von 735 an Brustkrebs verstorbenen Patientinnen fest. Aufgrund der von ihm beobachteten Metastasierungsmuster postulierte Paget, dass es sich bei der Bildung von Metastasen nicht um ein rein zufälliges Ereignis handeln könne, und stellte die sogenannte „*seed and soil*“-Hypothese auf, laut derer bei der Entstehung von Metastasen einige wenige Tumorzellen in einer von ihnen bevorzugten Mikroumgebung heranwachsen (i.e. die passende Saat auf entsprechendem Nährboden gedeiht) (Paget 1889). Diese Theorie konnte in den folgenden Jahrzehnten durch zahlreiche Experimente erhärtet werden (Kinsey 1960; Schackert/Fidler 1988; Greene/Harvey 1964; Auerbach et al. 1987).

Bei der anatomischen bzw. mechanischen Hypothese liegt das Augenmerk hingegen auf der Betrachtung makroanatomischer Aspekte und dem topografischen Bezug des Primärtumors zum Blut- und Lymphgefäßsystem. Laut dieser Hypothese folgen die Tumorzellen der ihnen vorgegebenen Route entlang des (Lymph-)Gefäßsystems und implantieren sich vornehmlich und unspezifisch in den ersten Organen, denen sie zufließen (Ewing 1928). Als Beispiel wird hierfür oft die Leber als häufigster Manifestationsort von Fernmetastasen gastrointestinaler Karzinome angeführt, welche durch den Blutzufuss aus der Pfortader als Metastasierungsort prädestiniert sei (Langley/Fidler 2011).

Weder die *seed and soil*-Theorie noch die anatomisch-mechanische Hypothese können – allein genommen oder in Kombination – die Bildung von Metastasen hinreichend erklären. Sie sind jedoch von historischer Bedeutung, und bisweilen Teil des wissenschaftlichen Diskurses.

1.3.2 Hämatogene Metastasierung

Bei der hämatogenen Metastasierung handelt es sich um eine Dissemination maligner Tumorzellen entlang des Blutstroms. Es kommt zur Manifestation von Organmetastasen, welche als sogenannte Fernmetastasen traditionellerweise das Endstadium der Grunderkrankung markieren. Fernmetastasen gastrointestinaler Karzinome treten häufig in der Leber und in den Lungen auf. Grundsätzlich kann jedoch jedes Organ bzw. Gewebe von hämatogenen Metastasen betroffen sein. Der hämatogene Metastasierungsprozess ist notorisch ineffizient und nicht abschließend verstanden, lässt sich jedoch nach Chambers et al. (2002) stark vereinfacht in folgende Teilschritte zerlegen:

1. **Wachstum des Primärtumors und Intravasation:** Durch zunehmendes Wachstum erhält der Primärtumor Anschluss an das Blutgefäßsystem und es kommt zum Übertritt von Tumorzellen in die Blutbahn (Intravasation). Die molekularbiologischen Voraussetzungen hierzu sind nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass die Epithelial-Mesenchymale Transition (EMT) hierbei eine zentrale Rolle einnimmt. Dieser, für die Ontogenese kritische, Mechanismus erlaubt Zellen epithelialer Herkunft die Transition in einen mesenchymalen Zustand, durch den sie unter anderem migratorische, invasive und immunsupprimierende Eigenschaften erhalten, wie sie für die Bildung und Reparatur von Gewebe benötigt werden (Thiery 2003).
2. **Überleben der Tumorzellen in der Blutbahn:** Anschließend zirkulieren die Tumorzellen mit dem Blutstrom. Während dieser Phase müssen die Zellen sowohl dem Milieu des Blutes als auch den mechanischen Einflüssen des Blutkreislaufs Stand halten. Ein Großteil der Tumorzellen stirbt in dieser Phase ab.
3. **Anheften an die Gefäßwand im Zielorgan:** Durch spezifische Wechselwirkungen zwischen Oberflächenmolekülen der Tumorzellen und der Gefäßwand kommt es zur Adhäsion.
4. **Extravasation und Infiltration des Zielgewebes:** Die Tumorzellen treten aus dem Gefäßsystem aus und infiltrieren das Zielorgan. Analog zur Intravasation könnte hier der umgekehrte Prozess der EMT, also die Mesenchymal-Epithelialen Transition (MET) – der Übergang von Tumorzellen aus ihrem transienten mesenchymalen zurück in ihren epithelialen Zustand, von Bedeutung sein.
5. **Wachstum der Metastase im Zielorgan:** Anschließend müssen die Tumorzellen in der Mikroumgebung des Zielorgans überleben. Dieser mutmaßlich rezeptorvermittelte Prozess wird auch als *Homing* bezeichnet. Gelingt er, können durch Proliferation der Tumorzellen Metastasen entstehen.

Die Tumorzellen zirkulieren mit dem Blutstrom potenziell in alle Körperregionen und Organe. Die klinisch bekannten Metastasierungsmuster setzen ein Überleben der Tumorzellen in den jeweiligen

Zielorganen voraus und werden durch vielfältige Faktoren beeinflusst, u.a. dem Blutfluss innerhalb des Organs, dem Vorhandensein bestimmter Kapillarstrukturen, organspezifische Adhäsionsmoleküle, Zytokine und Wachstumsfaktoren, Interaktionen mit dem Immunsystem, organspezifische Milieus (z.B. in der Leber oder in den Lungen) sowie genetische und weitere molekulare Faktoren.

1.3.3 Lymphogene Metastasierung

Das lymphatische System besteht hauptsächlich aus den Lymphgefäßen und Lymphknoten. Es spielt eine zentrale Rolle bei der Drainage des Gewebes und bei der Vermittlung der Immunantwort. Durch aggressives Wachstum und Invasion von Lymphgefäßen können Tumorzellen Anschluss an die Lymphbahnen gewinnen und auf diese Weise lymphogen metastasieren (Nathanson 2003). Die Bildung von Lymphknotenmetastasen ist häufig der erste Schritt in der systemischen Ausbreitung einer Karzinomerkrankung und ist von erheblicher prognostischer Bedeutung (Zhou et al. 2014). In der onkologischen Chirurgie steht deshalb neben der Resektion des Primärtumors die systematische Lymphadenektomie, i.e. die Entfernung sämtlicher potenziell betroffener lokoregionärer Lymphknotenstationen im Abflussgebiet eines Tumors, im Mittelpunkt der operativen Therapie (z.B. D'Andrilli et al. 2012; Heald/Ryall 1986).

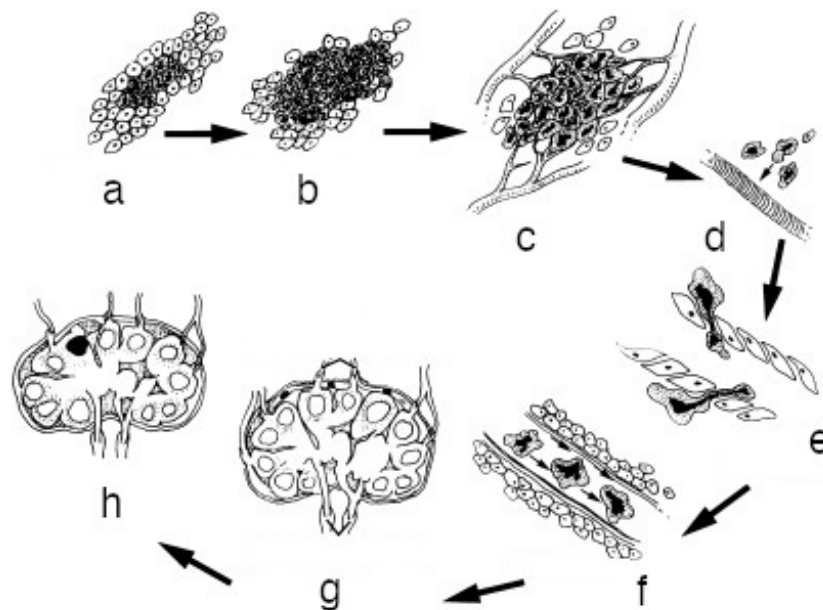


Abbildung 1.8: Entstehung von Lymphknotenmetastasen: a) Tumorwachstum, b) Sekretion lymphangiogener Zytokine, c) Lymphangiogenese, d) Motilität und Invasion lymphatischer Kapillaren, e) Invasion des lymphatischen Lumens, f) Embolisierung, g) Eintritt in die subkapsulären Sinus des Lymphknoten, h) Invasion des Lymphknotenkorx. (Quelle: Nathanson 2003)

1.3.4 Peritonealkarzinose

Unter dem Begriff der Peritonealkarzinose werden maligne Veränderungen des Bauchfells zusammengefasst. Nur in seltenen Fällen handelt es sich hierbei um primäre Tumoren des Peritoneums wie beispielsweise peritoneale Mesotheliome. Weitaus häufiger entsteht die Peritonealkarzinose als sekundäre Manifestation eines intraperitonealen Tumorleidens, insbesondere aufgrund von Karzinomen des Gastrointestinal- oder Urogenitaltraktes. Seltener kann die Peritonealkarzinose durch extraperitoneale Karzinome, beispielsweise der Lunge, der Brust oder der Nieren hervorgerufen werden (Cortés-Guiral et al. 2021). Die häufigsten Ursachen für Peritonealkarzinose sind Ovarialkarzinome, kolorektale Karzinome und Magenkarzinome (Anwar/Kasi 2022).

Lange galt die Peritonealkarzinose als nicht mehr zu kurierendes Endstadium einer Krebserkrankung. Durch ein gewachsenes Verständnis für die zugrunde liegende Pathophysiologie hat sich in den vergangenen Jahrzehnten jedoch ein Paradigmenwechsel vollzogen (Sugarbaker 1998). In der Regel findet die Tumorzell dissemination innerhalb der Peritonealhöhle über sogenannte *Abklatsch-* oder *Abtropfmetastasen* statt oder die Tumorzellen erreichen über das peritoneale Fluid schwerkraftbegünstigt bestimmte Prädilektionsstellen des Peritoneums (zum Beispiel die Unterseite der rechten Zwerchfellkuppel, das Omentum majus oder das Lig. falciforme). Gleichzeitig verhindert das Peritoneum als wirksame biologische Barriere eine transperitoneale Migration von Tumorzellen. Daher kann sich eine Peritonealkarzinose unabhängig von der systemischen Progression der Karzinomerkrankung entwickeln und ggf. durch dezidierte Therapien wie zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) selektiv und effektiv behandelt werden (Coccolini et al. 2013).

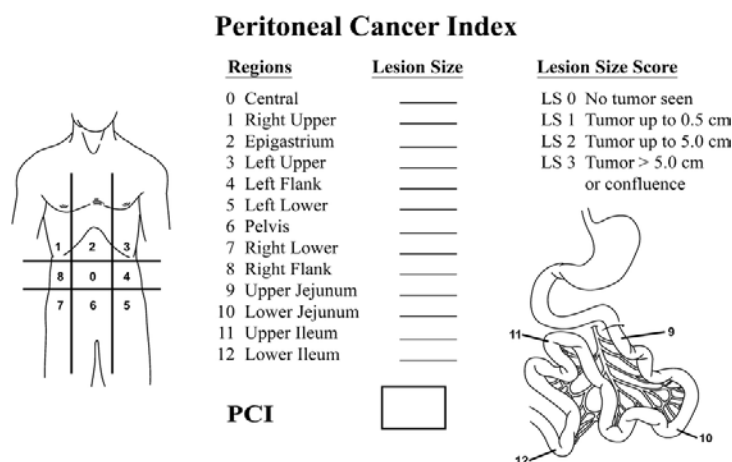


Abbildung 1.9: Bogen zur Erfassung des Peritoneal Cancer Index (PCI) nach Jacquet und Sugarbaker. (Quelle: Gilly et al. 2006)

2 Ziele der Arbeit

Eine lokale Häufung von Fällen im Klinikum Lippe hat unsere Aufmerksamkeit auf das seltene klinische Phänomen der Bauchnabelmetastasen gelenkt. In der daraufhin durchgeführten Recherche im Archiv unseres Pathologischen Instituts konnten wir für den Zeitraum von 2004 bis 2021 insgesamt 10 Fälle von histologisch gesicherten SMJN ausmachen.

Aufgrund ihres sporadischen Charakters wurden SMJN bislang üblicherweise in Form von Einzelfallberichten, kleinen Fallserien oder metaanalytisch betrachtet. Zwar liegen durch die Arbeit von Hugen et al. (2021) mittlerweile epidemiologisch belastbare Erkenntnisse zu ihrer Häufigkeit und klinischen Bedeutung vor, bezüglich der zugrunde liegenden Entstehungsmechanismen bestehen jedoch weiterhin Unklarheiten.

Eine kontinuierliche Infiltration des Bauchnabels durch einen sich aggressiv ausbreitenden Lokalbefund ist ebenso wie eine sich im Nabelbereich manifestierende Peritonealkarzinose als mögliche Ursache eines SMJN plausibel und in zahlreichen Fallberichten beschrieben. Auch eine Ausbreitung von Tumorzellen entlang ligamentärer Strukturen und Nabelschnurrudimenten erscheint prinzipiell nachvollziehbar. Das Auftreten solitärer Bauchnabelmetastasen lässt sich hierdurch jedoch nicht hinreichend erklären. In der Literatur werden daher hämatogene und lymphogene Metastasierungswege postuliert, die sich allerdings auf die nur bedingt geltende Vorstellung einer anatomisch-mechanischen Ausbreitung von Tumorzellen im (Lymph-)Gefäßsystem stützen.

Unter Zuhilfenahme des uns vorliegenden Untersuchungsmaterials sind die Ziele dieser Arbeit daher

- eine kritische Auseinandersetzung mit der Literatur zum Thema Bauchnabelmetastasen,
- die klinikopathologische Analyse der uns vorliegenden Fälle zur Ergründung der jeweiligen Entstehungsmechanismen,
- die Anwendung moderner immunhistochemischer und molekulargenetischer Untersuchungsmethoden zur Erlangung pathophysiologischer Erkenntnisse und
- die Überprüfung der gängigen Hypothesen anhand unserer Ergebnisse.

3 Material und Methoden

3.1 Untersuchungsgut

Anhand des ICD-Codes *C79.x* („Sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen“) wurden in der Datenbank des Pathologischen Instituts am Klinikum Lippe insgesamt 10 Fälle von Bauchnabelmetastasen im Zeitraum von 2004 bis 2021 identifiziert.

Das Klinikum Lippe unter der Trägerschaft der Klinikum Lippe GmbH verfügt über mehr als 1.200 Planbetten und bildet mit seinen Betriebsstätten in Detmold, Lemgo und Bad Salzuflen eines der größten kommunalen Krankenhäuser in Deutschland. Als Teil der Grund- und Regelversorgung nimmt das Klinikum Lippe eine zentrale Stellung in der Gesundheitsversorgung im Kreis Lippe mit seinen knapp 350.000 Einwohnern ein (Quelle: Klinikum Lippe GmbH). Das Institut für Pathologie ist am Standort Detmold lokalisiert und übernimmt die Untersuchung und Diagnostik der Gewebeproben aus allen Standorten und Abteilungen des Klinikums. Hierzu zählen unter anderem eine Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Maximalversorgung unter dem Dach eines viszeral-onkologischen Zentrums (DKG-zertifiziertes Darm-, Magen- und Pankreaskarzinomzentrum), sowie eigenständige Kliniken für Gynäkologie und Geburtshilfe, Dermatologie und Urologie, aus denen das Patienten- und Untersuchungsgut für unsere Studie hervorgegangen ist.

Für die retrospektive klinische Analyse der einzelnen Fälle wurden sämtliche zur Verfügung stehenden Informationen aus dem jeweiligen Behandlungsverlauf herangezogen. Hierzu gehören insbesondere die Patientenakten (analog und elektronisch) einschließlich der Arztbriefe, Operationsberichte, Tumorkonferenzbeschlüsse, Verlaufskontrollen und die radiologischen sowie histopathologischen Befunde. Die Fälle wurden nach Möglichkeit bis zum 31.12.2021 nachbeobachtet.

Die Befundsichtung erfolgte unter Berücksichtigung der Datenschutzrichtlinien der Klinikum Lippe GmbH und den datenschutzrechtlichen Bestimmungen der Datenschutz-Grundverordnung. Die Daten wurden für die Verwendung in dieser Dissertationsschrift vollständig anonymisiert. Auf die Nennung für die Analyse irrelevanter Parameter wird bewusst verzichtet. Das Forschungsvorhaben wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe genehmigt (s. 3.6: Ethikvotum).

Klinische Parameter

Im Rahmen der Fallauswertung sollen insbesondere die folgenden objektivierbaren, krankheitsrelevanten Parameter extrahiert werden: Alter und Geschlecht, Bestimmung der Grunderkrankung (Primarius), Tumorstadium (TNM-Klassifikation), Erkrankungsstadium (UICC- bzw. FIGO-Klassifikation), Zeitpunkt der SMJN-Diagnose (synchron oder metachron), Überleben nach Erst- bzw. SMJN-Diagnose sowie die Höhe der Tumormarker (sofern bestimmt).

Gewebeproben

Für die nachfolgenden Analysen werden die archivierten Gewebeproben aus der ursprünglichen Behandlung der Patienten herangezogen. Die Proben wurden entweder durch Stanzbiopsie oder chirurgische Exzision gewonnen, und liegen als formalin-fixierte, in Paraffin eingebettete (FFPE) Präparate vor.

3.2 Material

3.2.1 Verwendete Geräte und Laborinstrumente

Bezeichnung	Funktion	Hersteller
CoverStainer	Färbeautomat	Dako Denmark A/S
Epredia™ Gemini AS	Färbeautomat	Thermo Fisher Scientific Inc.
Epredia™ HM 340E/550	Rotationsmikrotom	Thermo Fisher Scientific Inc.
Excelsior ES	Gewebeeinbettautomat	Thermo Fisher Scientific Inc.
Invitrogen™ Qubit™ 4 Fluorometer	Fluorometer	Thermo Fisher Scientific Inc.
Ion Torrent™ Ion Chef™ System	Next-Gen Sequencer	Thermo Fisher Scientific Inc.
Ion Torrent™ Ion GeneStudio™ S5	NGS-Auswertung	Thermo Fisher Scientific Inc.
KingFisher™ mL	Aufreinigungssystem	Thermo Fisher Scientific Inc.
Maxwell® CSC	Nukleinsäureextraktor	Promega GmbH
Maxwell® RSC	Nukleinsäureextraktor	Promega GmbH
RM2245	Mikrotom	Leica Biosystems
TES 99	Paraffin-Einbettssystem	MEDITE Medical GmbH
Ventana® BenchMark® Ultra	Färbeautomat (IHC)	Roche Diagnostics
Ventana® Symphony H.E.	Färbeautomat	Roche Diagnostics

Tabelle 3.1: Auflistung der verwendeten Geräte und Laborinstrumente

3.2.2 Reagenzien und Einmalmaterialien

Reagenz / Material	Hersteller / Vertrieb
2-Propanolol	Carl Roth GmbH
<i>Cryo Embedding Medium</i>	MEDITE Medical GmbH
CD31-Antikörper (<i>Clone JC70A</i>)	Dako Denmark A/S
D2-40 (<i>Clone D2-40</i>)	Dako Denmark A/S
Eosin G (gelblich) (<i>C.I. 45380</i>)	Merck KGaA
Formalin	Walter-CMP GmbH & Co. KG
Ethanol 99% (Sorte 642), vergällt	Walter-CMP GmbH & Co. KG
Hämatoxylin (<i>Dako REAL</i>)	Dako Denmark A/S
Invitrogen™ Qubit™ dsDNA Assay-Kits	Thermo Fisher Scientific Inc.
Invitrogen™ Qubit™ RNA HS Assay Kit	Thermo Fisher Scientific Inc.
Ion AmpliSeq™ Kit for Chef DL8	Thermo Fisher Scientific Inc.
Ion 510™ & Ion 520™ & Ion530™ Kit - Chef	Thermo Fisher Scientific Inc.
Ion 520™ Chip Kit	Thermo Fisher Scientific Inc.
Maxwell® CSC DNA FFPE Kit	Promega GmbH
Maxwell® CSC RNA FFPE Kit	Promega GmbH
Molecular BioProducts™ <i>DNA AWAY</i>	Thermo Fisher Scientific Inc.
OptiSure Glass Coverslips	Ventana Medical Systems, Inc.
<i>Symphony B (Bluing Reagent)</i>	Ventana Medical Systems, Inc.
<i>Symphony C (Cytoplasmatic Stain)</i>	Ventana Medical Systems, Inc.
<i>Symphony D (Differentiating Solution)</i>	Ventana Medical Systems, Inc.
<i>Symphony N1 (Nuclear Stain)</i>	Ventana Medical Systems, Inc.
<i>Symphony N2 (Nuclear Stain)</i>	Ventana Medical Systems, Inc.
<i>Symphony W (Wash Solution)</i>	Ventana Medical Systems, Inc.
Ventana® ultraView Universal DAB Detection Kit	Roche Diagnostics
Xylol	Merck KGaA

Tabelle 3.2: Auflistung der verwendeten Reagenzien und Einmalmaterialien

3.3 Methoden

3.3.1 Probenentnahme

Die Gewebeproben wurden im Rahmen des ursprünglichen Behandlungsverlaufs entnommen. Hierbei erfolgte in 8 Fällen eine Omphalektomie, in einem Fall eine En-bloc-Resektion des Befundes im Rahmen einer Narbenhernienversorgung und in einem Fall eine Stanzbiopsie.

Durchführung einer Omphalektomie

Die operative Exzision des Bauchnabels wird als Omphalektomie bezeichnet. Diese kann grundsätzlich in lokaler Betäubung erfolgen, wird jedoch im eigenen Vorgehen üblicherweise in Allgemeinan-

3 Material und Methoden

ästhesie durchgeführt. Der Eingriff erfolgt in Rückenlage. Nach mehrfacher sorgfältiger Hautdesinfektion und sterilem Abdecken des Operationsfeldes in typischer Manier beginnt die Operation nach regelrechtem Team Time Out wahlweise mit der zirkulären oder bikonvexen Umschneidung des Bauchnabels mit dem Hautmesser. Anschließend erfolgt die teils scharfe, teils stumpfe Präparation bis auf Faszieniveau unter simultaner subtiler Blutstillung mit der bipolaren Pinzette. Hierbei ist bei bestehendem Malignitätsverdacht auf einen ausreichenden Sicherheitsabstand zu achten, zumindest jedoch auf eine makroskopische Resektion in sano. Es ist zu erwarten, dass sich der Hautnabel bzw. der Nabeltumor im Bereich des Nabelstiels nicht mühelos vom Faszieniveau abpräparieren lässt. Besteht hier der Verdacht auf eine kontinuierliche Tumordinfiltration, sollten Faszie und Peritoneum bzw. präperitoneales Bindegewebe falls möglich im Gesunden en-bloc reseziert werden. Die Ränder des Präparates sollten derart fadenmarkiert werden, dass eine spätere Identifikation von Position und Lage des Bauchnabels bzw. Tumors in situ möglich ist. Anschließend wird das Präparat auf Formalin fixiert und der histopathologischen Begutachtung überlassen. Falls möglich, sollte die Bauchhöhle über die entstandene Minilaparotomie zumindest palpatorisch exploriert werden. Idealerweise wird die Exploration um eine diagnostische Laparoskopie ergänzt. Anschließend erfolgt der Faszienverschluss mit resorbierbarem Nahtmaterial (bei simultaner Nabelhernie nicht-resorbierbar). Nach erneuter Hautdesinfektion und Applikation eines langwirksamen Lokalanästhetikums in die Wundränder erfolgt der Hautverschluss je nach entstandenem Defekt mittels Rückstichnähten oder einer resorbierbaren Intrakutannaht. Anlage eines sterilen Pflasterverbandes.

3.3.2 Histopathologie und Immunhistochemie

Anfertigung der Schnitte für die konventionelle Histologie

Nach dem Zuschnitt des Präparates wird das Gewebe im automatischen Einbettungsgerät (Excelsior ES, Thermo Scientific Fisher Inc.) über 14 Stunden bis zum Folgetag bearbeitet. In den einzelnen Schritten erfolgt zunächst die Fixierung mittels 4%igem Formalin, eine Dehydrierung mittels einer aufsteigenden Alkoholreihe, nachfolgend die Klärung mittels H₂O und Xylol und abschließend die Infiltration mit Paraffin bei 62 °C.

Nach der Paraffineinbettung und Erstellung der Paraffinblöcke werden diese mit dem elektronischen Rotationsmikrotom auf 4µm messende Paraffinschnitte zugeschnitten. Nach Aufbringen auf den Objektträger erfolgt die Färbung mittels Hämatoxylin-Eosin (HE) vollautomatisch mit dem Färbeautomaten (Ventana® Symphony H.E., Roche Diagnostics).

Immunhistochemische Färbemethoden

Die Immunhistochemie (IHC) ermöglicht die Visualisierung spezifischer Moleküle oder Antigene in Gewebeproben. Erstmals wurde das Prinzip von Coons et al. (1942) beschrieben und zur Demonstration von Pneumokokken-Antigenen mithilfe von fluoreszierenden Antikörpern verwendet. Heutzutage spielt die Immunhistochemie in der onkologischen Diagnostik eine gewichtige Rolle und wird unter anderem zur Zell- und Tumortypisierung, Identifikation von Metastasen und zur Bestimmung therapierrelevanter Marker eingesetzt (Duraiyan et al. 2012).

Das Prinzip der modernen Immunhistochemie beruht auf dem Einsatz eines primären Antikörpers und eines sekundären Antikörpers mit Detektionssystem. Der primäre Antikörper bindet das nachzuweisende Antigen im Gewebe. Der sekundäre Antikörper ist gegen den primären Antikörper gerichtet und aktiviert durch Bindung und Erkennung desselbigen eine enzymatisch katalysierte Farbreaktion, die in ihrer Folge das ursprüngliche Antigen indirekt visualisiert (S. W. Kim et al. 2016).

Für diese Arbeit erfolgen die immunhistochemischen Färbungen am formalin-fixierten, paraffin-eingebetteten (FFPE) Gewebe mit dem vollautomatischen Färbeautomaten Ventana® BenchMark® Ultra unter Verwendung monoklonaler Antikörper gegen CD31 bzw. Podoplanin und dem Ventana® ultraView Universal DAB Detection Kit zur Visualisierung. Durch die Aktivierung der Peroxidase HRP (*Horseradish Peroxidase*) wird hierbei das chromogene Substrat DAB (3,3'-Diaminobenzidin) reduziert, was die lichtmikroskopisch leicht erkennbare, charakteristische braune Ausfällung zur Folge hat.

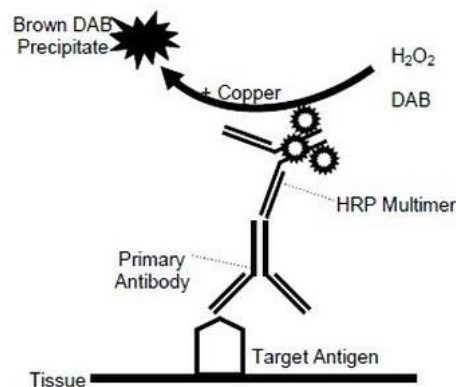


Abbildung 3.1: Reaktionsprinzip des ultraView Universal DAB Detection Kits. (Quelle: Ventana Medical Systems, Inc.)

3 Material und Methoden

In unserer Untersuchung setzen wir zur Visualisierung der Blutgefäße einen Antikörper gegen den Endothelmarker CD31 (PECAM-1, *Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule*) sowie zur Darstellung der Lymphgefäße den Antikörper D2-40 gegen das lymphendothelspezifische Protein Podoplanin ein.

Nachweis einer peritumoralen Gefäßinvasion mit D2-40

Der Nachweis einer peritumoralen (Lymph-)Gefäßinvasion erfolgt üblicherweise in der konventionellen Lichtmikroskopie am H.-E.-Präparat und gilt insbesondere beim Mammakarzinom als unabhängiger negativer prognostischer Faktor, der das Risiko für Lokalrezidive und Metastasen erhöht (Rakha et al. 2012). Als sogenanntes *high-risk feature* konnte ähnliches auch im Zusammenhang mit dem Harnblasenkarzinom (Lotan et al. 2005) und dem kolorektalen Karzinom (Liang et al. 2007) gezeigt werden, wenngleich die klinische Bedeutung des LVI-Status dort umstritten ist (Lee et al. 2022).

Die Lymphbahnen lassen sich am H.-E.-Präparat allerdings nicht eindeutig von Blutgefäßen unterscheiden. Zur weiteren Differenzierung können daher immunhistochemische Färbemethoden eingesetzt werden, die eine Unterscheidung zwischen einer LVI (*Lymphovascular Invasion*) und BVI (*Blood Vessel Invasion*) ermöglichen (Van den Eynden et al. 2006). Die Lymphgefäße können mithilfe des monoklonalen Antikörpers D2-40 dargestellt werden. Die Selektivität von D2-40 gegen das Endothel der Lymphgefäße sowie dessen Einsatz zur immunhistochemischen Differenzierung zwischen Lymph- und Blutgefäßen wurden erstmals von Kahn et al. (2002) am Beispiel von Kaposi-Sarkomen demonstriert. Später konnte am Beispiel des Mammakarzinoms gezeigt werden, dass der Einsatz von D2-40 die Sensitivität und Spezifität bei der Bestimmung des LVI-Status im Vergleich zur konventionellen Lichtmikroskopie erheblich verbessern kann (Mohammed et al. 2007). Mittlerweile ist der Einsatz von D2-40 (insbesondere in zweifelhaften Fällen) gängige Praxis (z.B. S3-Leitlinie Mammakarzinom 2021), und das Vorliegen einer lymphovaskulären Invasion gilt als kritischer Schritt im Metastasierungsprozess (Aleskandarany et al. 2015).

Die Bedeutung von CD31 in der Tumordiagnostik

CD31 (PECAM-1) ist ein integrales Membranprotein von Endothelzellen des Blutgefäßsystems und dient als interzelluläres Adhäsionsmolekül. Als solches spielt CD31 eine wesentliche Rolle bei elementaren physiologischen Prozessen wie der Blutgerinnung, Wundheilung und Angiogenese (Albelda et al. 1991). Klinisch wurde CD31 zunächst zur Differenzierung von vaskulären Tumoren herangezogen (Miettinen et al. 1994). CD31 trägt auf molekularer Ebene zur Steuerung des Zellzyklus,

der Apoptose und der Zellmigration bei. Eine CD31-Überexpression in Tumorgewebe ist dabei nicht allein Ausdruck der Neovaskularisation. Tierexperimentelle Studien legen nahe, dass die CD31-Überexpression die Entstehung von Tumoren nicht nur begünstigt, sondern dass sie auf molekularer Ebene unmittelbar zum Entdifferenzierungsprozess von Karzinomzellen beiträgt (Righi et al. 2003). Es konnte gezeigt werden, dass CD31 durch Induktion der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) einen direkten Einfluss auf das Metastasierungspotenzial des hepatozellulären Karzinoms hat (Zhang et al. 2018).

3.3.3 Next-Generation Sequencing

Als Hochdurchsatz-Sequenzierung (*Next-Generation Sequencing*, NGS) wird die parallele Sequenzierung tausender Nukleinsäurefragmente zur Detektion von Gensequenzveränderungen wie Mutationen, Insertionen oder Deletionen bezeichnet. Geschwindigkeit, Durchsatz und Genauigkeit des NGS stehen in keinem Vergleich zu denen vorheriger Methoden, da durch das NGS hunderte von Genen mehrerer Proben simultan getestet werden können. Für diese Arbeit erfolgt die Sequenzierung mit der kommerziellen Gesamtlösung von Thermo Fisher Scientific Inc., bestehend aus dem Ion Torrent™ Ion Chef™ System zur Sequenzierung und dem Ion Torrent™ Ion GeneStudio™ S5 zur Auswertung.

Im ersten Schritt erfolgt die Deparaffinierung der FFPE-Gewebeschnitte und die Extraktion der DNA bzw. RNA unter Verwendung der kommerziellen Extraktionskits von Maxwell®. Die Qualität der extrahierten Nukleinsäuren wird durch eine spezifische qPCR überprüft. Anschließend wird die extrahierte DNA bzw. RNA in eine Bibliothek umgewandelt. Für diese Schritte kommen die kommerziellen dsDNA und RNS HS Assay-Kits von Invitrogen™ Qubit™ zum Einsatz.

Anschließend wird das *Template* mit dem Ion Torrent™ Ion Chef™ System erzeugt. In diesem Schritt wird die vorbereitete Bibliothek (*Library*) in eine Template-PCR-Reaktion gegeben, bei der die DNA-Fragmente an winzigen Perlen (*Ion Spheres*) gebunden werden. Diese Template-Perlen werden auf einen Ion Torrent™ Sequencer geladen, wo die eigentliche Sequenzierung durchgeführt wird. Dies geschieht durch Messung der Protonenfreisetzung während der Synthese neuer DNA-Stränge.

Die Analyse der Daten zur Rekonstruktion der Nukleotidsequenzen, die Zuordnung der Sequenzen zum Referenzgenom und die Identifikation von Varianten erfolgt anschließend im Ion GeneStudio™ S5.

3.4 Literatur und Software

Die Literaturrecherche erfolgte in der elektronischen PubMed-Datenbank unter Berücksichtigung aller englisch- und deutschsprachiger Ergebnisse bis einschließlich Dezember 2021. Die Dissertationsschrift sowie die beinhalteten Tabellen und Grafiken wurden mit Vim (9.0) und \LaTeX (2023-06-01) angefertigt. Die Literatur wurde mit Biblatex (3.18) verwaltet.

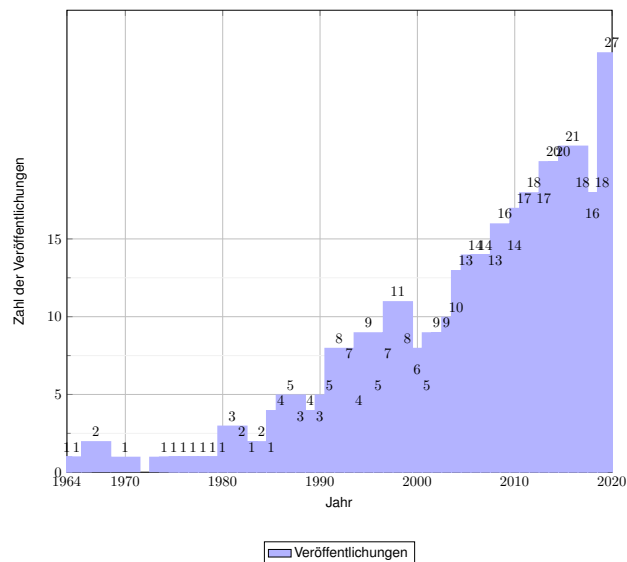


Abbildung 3.2: Zahl der Veröffentlichungen über Bauchnabelmetastasen in der PubMed-Datenbank

3.5 Veröffentlichungshinweis

Einer der in dieser Studie eingeschlossenen Fälle wurde bereits vorab veröffentlicht:

“Ungewöhnliche Manifestation eines Prostatakarzinoms“: Sister-Mary-Joseph-Knoten

T. Hansen, M. Weckesser, M. Schäfers, A. Gunnemann

(Januar 2017)

In: Der Urologe 56.1, S. 50–53. DOI: 10.1007/s00120-016-0130-5.

3.6 Ethikvotum

Das Forschungsvorhaben wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster genehmigt (Aktenzeichen 2022-092-f-S).

4 Ergebnisse

4.1 Patienten- und Untersuchungsgut

4.1.1 Fallstudien

Fall 1: 90-jährige Patientin mit Pankreaskarzinom

Bei der 90-jährigen Patientin wurde ursprünglich durch den Hausarzt die Diagnose einer Nabelhernie gestellt. Noch vor der elektiv geplanten Nabelhernienversorgung stellte sich die Patientin jedoch mit dem Verdacht einer Inkarzeration der Hernie in unserer chirurgischen Notaufnahme vor. Bei der klinischen Untersuchung imponierte ein diffus druckschmerzhaftes Abdomen mit einer gut 15mm messenden, geröteten, indurierten Vorwölbung des Bauchnabels, so dass bei Verdacht eines möglicherweise malignen Grundleidens vor der notfallmäßigen Herniotomie zunächst eine Computertomographie des Abdomens angefertigt wurde, bei der sich bereits das Vorliegen eines Pankreaskopfkarzinoms offenbarte. Nach Omphalektomie zeigten sich im Nabelexzidat histologisch Anteile eines partiell nekrotischen Adenokarzinoms passend zu einem pankreatobiliären Typ. Aufgrund des hohen Lebensalters und des reduzierten Allgemeinzustandes wurde nach Empfehlung der interdisziplinären Tumorkonferenz auf eine Komplettierung der Staging-Diagnostik verzichtet und es erfolgte in Anbetracht der infausten Prognose ein Vorgehen im Sinne der *best supportive care*. Die Patientin verstarb 3 Monate nach Erstdiagnose.

Fall 2: 59-jähriger Patient mit Pankreaskarzinom

Ursprünglich wurde bei dem 59-jährigen Patienten bereits im März 2006 durch den Hausarzt ein Anstieg des CA 19-9 festgestellt. Eine Karzinomerkrankung war bei dem Patienten bis dato nicht bekannt. Es erfolgte die stationäre Aufnahme des Patienten zur Klärung der Ursache, im Rahmen der Untersuchungen (CT-Thorax, Abdomensonographie, Gastro- und Koloskopie) gelang jedoch zunächst kein Tumornachweis. Im Dezember 2006 — 9 Monate später — erfolgte dann die Biopsie einer zu diesem Zeitpunkt bereits seit einigen Monaten bestehenden, leicht schmerzhaften, geröteten,

4 Ergebnisse

knotig-papulösen Hautveränderung des Bauchnabels mit schuppendem Ekzem. Histologisch offenbarte sich im dermatologischerseits gewonnenen Stanzbiopsat das Bild eines Adenokarzinoms, so dass eine erneute Aufnahme zur Planung einer Omphalektomie und weiterem Staging erfolgte. Bei laborchemisch massiv erhöhtem CA 19-9 (5016,8 U/ml) gelang nach initialer Fehlinterpretation der Schnittbildgebung letztlich der Nachweis eines lokal fortgeschrittenen und mutmaßlich hepatisch metastasierten Pankreaskopfkarzinoms. Eine operative Therapie kam zu diesem Zeitpunkt nicht mehr in Betracht. Nach komplikationsreicher palliativer Polychemotherapie verstarb der Patient im März 2008 nach Einstellen der onkologischen Therapie im Alter von 61 Jahren.

Fall 3: 66-jähriger Patient mit Pankreaskarzinom

Die Vorstellung des 66-jährigen Patienten in unserer chirurgischen Klinik erfolgte im Herbst 2013 wegen einer unklaren, klinisch hochsuspekten Raumforderung im Bereich des Bauchnabels. Eine Computertomographie des Abdomens offenbarte das Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen, infiltrativ wachsenden Pankreasschwanztumors mit solitärer umbilikaler Bauchdeckenmetastase. Zur weiteren Abklärung erfolgte die Omphalektomie sowie eine diagnostische Laparoskopie, bei der sich keine weiteren Hinweise für eine Peritonealkarzinose ergaben, so dass nach Beschluss der interdisziplinären Tumorkonferenz vor dem Hintergrund des nun histologisch gesicherten Adenokarzinoms im als R0 klassifizierten Nabelresektat die radikale onkologische Operation durchgeführt wurde. Es erfolgte die Pankreaslinksresektion mit En-bloc-Resektion der Milz, der linken Kolonflexur, der linken Nebenniere und einem Teil des Magens mit retroperitonealer Lymphadenektomie im linken Oberbauch im Sinne einer Multiviszeralresektion. Am 8. postoperativen Tag wurde bei zunehmend septischem Patienten eine Relaparotomie mit Abszessausträumung und linksseitiger Nephrektomie notwendig. Nach mehreren septisch verlaufenden Aspirationspneumonien bei persistierender Ileus-symptomatik erlag der Patient 33 Tage nach Erstoperation schließlich dem hochkomplikativen postoperativen Verlauf.

Fall 4: 81-jähriger Patient mit Prostatakarzinom

11 Jahre nach operativer Therapie eines Prostatakarzinoms (initial pT2c, pN0, cM0, Gleason-Score 3 + 4 = 7a) gelang bei biochemischem Rezidiv mit einem PSA-Anstieg von 1,21ng/ml auf 2,83ng/ml in einer ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT der Nachweis einer metachronen solitären Bauchnabelmetastase. Nach Omphalektomie (histologisch R0) erfreut sich der Patient auch 5 Jahre nach Diagnose dieses ungewöhnlichen Rezidivs eines stabilen Krankheitsverlaufs mit regelmäßig unauffälliger urologischer Nachsorge.

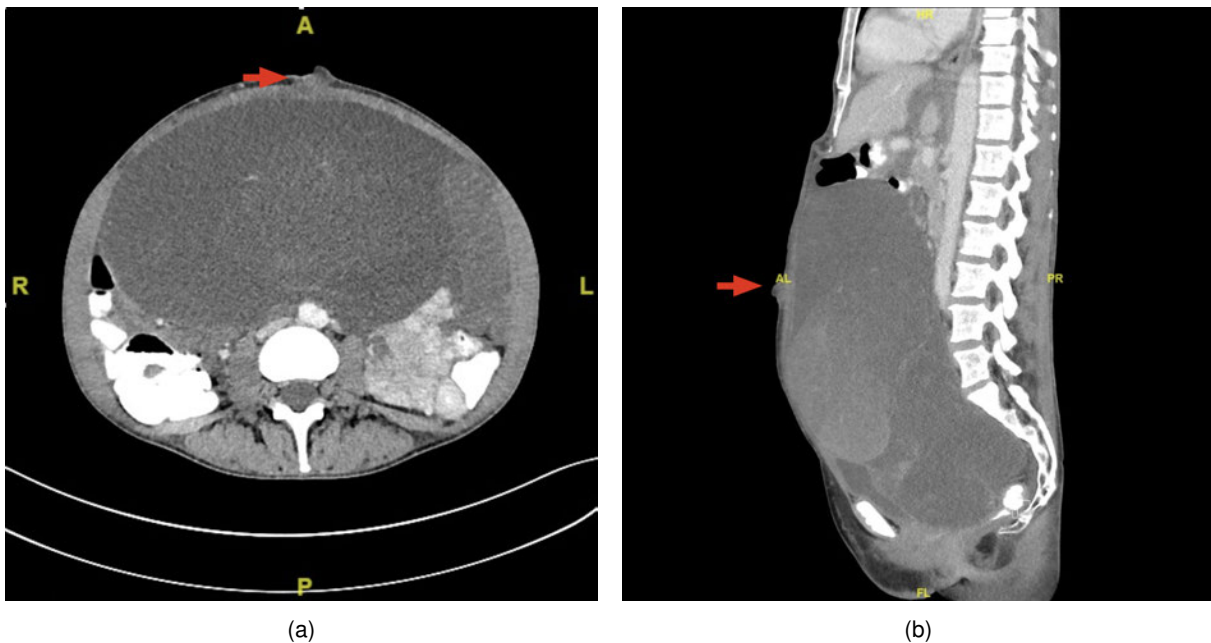


Abbildung 4.1: Fall 5. Computertomographie nach Gabe von i.v.-Kontrastmittel bei einer 50-jährigen Patientin mit Appendix-LAMN: a) Transversalschnitt auf Höhe des Bauchnabels, b) Rekonstruktion der Medianebene. (Quelle: Eigene Aufnahme)

Fall 5: 50-jährige Patientin mit Appendix-LAMN

Die Vorstellung der Patientin erfolgte im Alter von 50 Jahren in der Klinik für Gynäkologie. Dort wurde computertomographisch der Verdacht eines lokal fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms mit komplexer zystischer Raumforderung zentral im kleinen Becken mit Ausläufern in den Mittelbauch mit einhergehender Peritonealkarzinose geäußert. Zunächst erfolgte gynäkologischerseits eine explorative Laparotomie mit Hysterektomie, Adnexektomie beidseits, partieller Peritonektomie, simultaner Appendektomie und subtotaler Omentektomie sowie partieller Omphalektomie. Nach Erhalt des histopathologischen Befundes erfolgte aufgrund des hierbei nachgewiesenen Pseudomyxoma peritonei bei Appendix-LAMN die Verlegung in unsere chirurgische Klinik zur Durchführung der Multiviszeralresektion mit HIPEC. Im Rahmen der Multiviszeralresektion erfolgten u.a. die Gastrektomie, Splenektomie, totale Kolektomie, tiefe anteriore Rektumresektion, atypische Leberresektion, Cholezystektomie, Ileumsegmentresektion und ausgedehnte Peritonektomie, anschließend in gleicher Sitzung die HIPEC mit Mitomycin C. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationsfrei und die Patientin wurde aus der stationären Behandlung in die Nachsorge entlassen.

Fall 6: 75-jähriger Patient mit Kolonkarzinom

Die Vorstellung des 75-jährigen Patienten erfolgte gut zweieinhalb Jahre nach onkologischer Hemikolektomie rechts bei Zökumkarzinom zur operativen Versorgung einer großen Narbenhernie entlang der queren Oberbauchlaparotomie. Zusätzlich imponierte bei der klinischen Untersuchung eine deutliche Verhärtung im Bauchnabelbereich, laparoskopisch bereits am ehesten einem SMJN entsprechend, so dass eine vollständige Exzision der Narbe mit direktem Narbenhernienverschluss in Stoß-auf-Stoß-Technik erfolgte. Der Patient wurde nach unauffälligem postoperativem Verlauf aus der stationären Behandlung entlassen. Nach Empfehlung der interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgte anschließend eine palliative Chemotherapie.

Fall 7: 66-jährige Patientin mit Ovarialkarzinom

Im August 2007 erfolgte bei der damals 65-jährigen Patientin aufgrund zunehmender Bauchschmerzen eine Computertomographie, bei der sich der dringende Verdacht eines linksseitigen Ovarialkarzinoms mit begleitender Peritonealkarzinose ergab. Im Rahmen der gynäkologischen Laparotomie erfolgten u.a. die Hysterektomie, beidseitige Adnexektomie und Peritonektomie, histologisch als R1-Resektion. Anschließend erfolgte eine Polychemotherapie mit insgesamt 6 Zyklen Paclitaxel und Carboplatin. Bei zunehmend reduziertem Allgemeinzustand wurde die Patientin im März des darauffolgenden Jahres in der internistischen Klinik stationär aufgenommen. Hier erfolgte bei klinisch am ehesten einem chronischen Ekzem entsprechender Veränderung des Bauchnabels eine dermatologische Probeexzision, die sich histologisch als Infiltration der Bauchnabelhaut durch ein solide wachsendes Karzinom mit Lymphangiosis carcinomatosa, vereinbar mit dem bekannten Ovarialkarzinom, herausstellte. Die Patientin verstarb im Rahmen dieses Aufenthaltes im April 2008 an den Folgen einer ileusbedingten Aspirationspneumonie.

Fall 8: 75-jährige Patientin mit Pankreaskarzinom

Die notfallmäßige Vorstellung der 75-jährigen Patientin in unserer chirurgischen Klinik erfolgte im Oktober 2019 zur Abklärung einer fraglichen Nabelhernie. Bei Beschwerdefreiheit und klinischem Ausschluss einer Inkarzeration wurde mit der Patientin ein Termin in unserer prästationären Sprechstunde zur Planung der elektiven operativen Therapie vereinbart. Im Rahmen dieser Vorstellung zeigte sich im Januar 2020 bereits klinisch eine deutliche Induration des Bauchnabels, eine Nabelhernie war jedoch nicht mehr nachvollziehbar. Es erfolgte die Omphalektomie bei Verdacht einer Nabelfistel. Nach histologischer Sicherung eines Adenokarzinoms erfolgte anschließend die stationäre Aufnahme zum Staging. Die Computertomographie ergab das Vorliegen eines lokal fortgeschrit-

4 Ergebnisse

tenen Karzinoms im Corpus-Cauda-Übergang des Pankreas. Nach Empfehlung der interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgte anschließend eine palliative Chemotherapie mit insgesamt 7 Zyklen Paclitaxel/Gemcitabin. Im September 2020 wurde die Patientin bei zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes in der Onkologischen Klinik aufgenommen. Die Patientin verstarb im Oktober 2020 im Alter von 76 Jahre unter Palliation im Multiorganversagen mit akutem Nierenversagen und führender respiratorischer und fortgeschrittener Herzinsuffizienz.

Fall 9: 43-jähriger Patient mit Magenkarzinom

Bei dem 43-jährigen Patienten wurde im Januar 2004 bei Magenausgangsstenose aufgrund eines lokal fortgeschrittenen Tumors eine distale Gastrektomie mit partieller Duodenopankreatektomie durchgeführt. Histopathologisch offenbarte sich das Vorliegen eines präpylorischen Siegelringzellkarzinoms. Im Anschluss erfolgte eine adjuvante Chemotherapie. Unter dieser entwickelte sich im Verlauf eine Größenprogrediente Raumforderung im Bereich des Bauchnabels, welche im Oktober 2004 exzidiert wurde. Intraoperativ zeigte sich eine ausgeprägte Peritonealkarzinose. Der Patient verstarb im Dezember 2004 11 Monate nach Erstdiagnose der Grunderkrankung.

Fall 10: 65-jährige Patientin mit Ovarialkarzinom

Bei der Patientin erfolgte ursprünglich im Mai 2015 im Alter von 59 Jahren die gynäkologisch-operative Therapie eines schlecht differenzierten Adenokarzinoms des rechten Ovars mit Adnexektomie, Ovariektomie, retroperitonealer Lymphadenektomie, Omentektomie und totaler parietaler Peritonektomie im Stadium FIGO IA. Nach unauffälliger Nachsorge in den ersten Jahren stellte sich die Patientin 6 Jahre später mit einer neu aufgetretenen, geröteten Schwellung des Bauchnabels in der chirurgischen Klinik vor. Bei klinisch hochgradigem Verdacht einer Bauchnabelmetastase erfolgte die Omphalektomie. Histologisch bestätigte sich das Bild mit Absiedlungen des vorbekannten Ovarialkarzinoms, so dass die Patientin erneut gynäkologisch vorgestellt wurde. Dort erfolgte die Exzision eines zusätzlichen Herdes im linken Unterbauch. Danach erfolgte eine adjuvante Chemotherapie mit 6 Zyklen Carboplatin/Doxorubicin und anschließender Erhaltungstherapie mit Olaparib. Nach 7 Monaten kam es hierunter zu einem Progress im Sinne einer voranschreitenden Peritonealkarzinose, sodass eine palliative Chemotherapie mit Carboplatin/Gemcitabine und Bevacizumab erfolgte. Unter Erhaltungstherapie mit Bevacizumab befindet sich die Erkrankung zum Ende des Beobachtungszeitraums in Remission.

4.1.2 Ursprung und Entstehungsmechanismen

Fall	Primarius	Mechanismus	Begründung
1	Pankreas	unbekannt	Eine kontinuierliche Infiltration des Bauchnabels durch das Pankreaskopfkarcinom ist bildmorphologisch und durch die histologisch gesicherte R0-Resektion ausgeschlossen. Eine darüber hinausgehende Differenzierung ist anhand der vorliegenden Befundlage nicht möglich.
2	Pankreas	Peritonealkarzinose	Im Stanzbiopsat histologisch gesichertes Pankreaskopfkarcinom mit CT-morphologisch nachgewiesener disseminierter Peritonealkarzinose.
3	Pankreas	solitär (unbekannt)	Im Rahmen der Omphalektomie erfolgte eine diagnostische Laparoskopie, bei der eine weitergehende Peritonealkarzinose ausgeschlossen werden konnte.
4	Prostata	solitär (lokal)	Im PET/CT bestätigt solitäre Nabelmetastase bei Prostatakarzinom. Klinisch naheliegend ist eine Ausbreitung von Tumorzellen entlang eines unvollständig obliterierten Urachus.
5	Appendix	Pseudomyxoma peritonei	Histologisch gesichert und typisch für die Appendix-LAMN.
6	Zökum	Narbenmetastase	Im Rahmen einer Narbenhernienversorgung miterfasste und vollständig resezierte Metastase entlang der Narbe nach querer Oberbauchlaparotomie zur onkologischen Hemikolektomie rechts.
7	Ovar	Peritonealkarzinose	CT-morphologisch nachgewiesene disseminierte Peritonealkarzinose zum Zeitpunkt der SMJN-Diagnose.
8	Pankreas	Peritonealkarzinose	Fortgeschrittener Lokalbefund mit CT-morphologischem Verdacht auf Peritonealkarzinose.
9	Magen	Peritonealkarzinose	Nachweis einer disseminierten Peritonealkarzinose im Rahmen der Omphalektomie bei metachronem SMJN nach ursprünglich Whipple'scher Operation bei lokal fortgeschrittenem präpylorischem Siegelringzellkarzinom.
10	Ovar	Peritonealkarzinose	Im Rahmen der Omphalektomie Nachweis weiterer Peritonealkarzinoseherde.

Tabelle 4.1: Mögliche Entstehungsmechanismen der untersuchten Bauchnabelmetastasen

4.1.3 Klinische Parameter

Die Geschlechter sind mit jeweils 5 Fällen gleichmäßig verteilt. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 43 Jahre alt, die älteste Patientin war 90 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 65,2 Jahren (Median: 66 Jahre).

In jedem der zehn Fälle konnte anhand der klinischen Befundlage der Primarius ermittelt und histopathologisch bewiesen werden. Das Pankreaskarzinom stellt in der vorliegenden Fallserie mit insgesamt 4 Fällen (40%) die häufigste Tumorentität dar. Die zweithäufigste Ursache war das Ovarialkarzinom mit 2 Fällen (20%). Das Magen-, Kolon- und Prostatakarzinom sowie die Appendix-LAMN zeichnen für jeweils einen Fall verantwortlich (jeweils 10%).

Die Klassifikation der Tumorerkrankungen wurde anhand der TNM-Klassifikation (8. Auflage) vorgenommen. Die Beurteilung des Erkrankungsstadiums erfolgte nach den UICC- bzw. FIGO-Kriterien. Der histologische Subtyp wurde der Histopathologie des SMJN entnommen und mit dem Primarius (falls vorhanden) korreliert.

Tabelle 4.2: Patientenkollektiv: Tumorklassifikation, Erkrankungsstadium und Tumormarker bei Erstdiagnose

Fall	Primarius	Histologie	TNM-Klassifikation			UICC/FIGO	CEA (ng/ml)	CA 19-9 (U/ml)	CA 125 (U/ml)
			T	N	M				
1	Pankreas	Adenokarzinom	3-4	N/A	1	IV	6,6	3956,8	N/A
2	Pankreas	Adenokarzinom	4	N/A	1	IV	6,2	5016,8	N/A
3	Pankreas	Adenokarzinom	3	2	1	IV	N/A	N/A	N/A
4	Prostata	Adenokarzinom	2c	0	0	II	N/A	N/A	N/A
5	Appendix	LAMN	4b	2	1c	IV	1955,0	0,6	N/A
6	Zökum	Adenokarzinom	3	1a	0	III	N/A	71,0	N/A
7	Ovar	Adenokarzinom	?	?	?	IIIc	N/A	12,4	581
8	Pankreas	Adenokarzinom	2-3	N/A	1	IV	2,6	113,4	24,2
9	Magen	Adenokarzinom	4	3	0	IIIc	0,5	N/A	N/A
10	Ovar	Adenokarzinom	1a	0	0	Ia	N/A	N/A	N/A

Die Bestimmung der serologischen Tumormarker erfolgte uneinheitlich. Berücksichtigt wurden die Tumormarker CEA, CA 19-9 und CA 125. Der Tumormarker PSA (Fall 4: Prostatakarzinom) war bei Erstdiagnose mit 1,62ng/ml und SMJN-Diagnose mit 2,83ng/ml ansteigend. In keinem der übrigen Fälle zeigten die bestimmten Tumormarker eine nennenswerte Dynamik.

4 Ergebnisse

Es wurde der Abstand der SMJN-Diagnose zur Diagnose der Grunderkrankung in Monaten bestimmt. In 5 Fällen trat der SMJN synchron zur Grunderkrankung. In den übrigen Fällen 6, 9, 32, 71 bzw. 132 Monate nach Diagnose des Primarius.

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (31.12.2021) waren 6 Patienten verstorben. Bei den hierbei betroffenen Patienten handelt es sich um die 4 Fälle mit Pankreaskarzinom, sowie um den Fall mit Magen- sowie einer Patientin mit Ovarialkarzinom (Fall 7). Das Überleben nach Erstdiagnose betrug bei den verstorbenen Patienten im Durchschnitt 7,83 Monate (8 Monate im Median). Das durchschnittliche Überleben betrug nach SMJN-Diagnose 6,5 Monate (im Median 2,5 Monate).

Fall	Überleben nach Erstdiagnose (in Monaten)	Überleben nach SMJN-Diagnose (in Monaten)
1	3	3
2	15	19
3	2	2
7	7	1
8	9	12
9	11	2

Tabelle 4.3: Betrachtung der Überlebenszeit nach Erst- bzw. SMJN-Diagnose unter den zum Ende des Untersuchungszeitraums verstorbenen Patienten

4.2 Immunhistochemie

Lediglich in einem Fall gelang der Nachweis einer Gefäßinvasion in der CD31-Immunhistochemie. Hierbei handelt es sich um Fall 2, den Patienten mit dem bereits bei Erstdiagnose ausgedehnt metastasierten Pankreaskarzinom.

In der D2-40-Immunhistochemie gelang in 6 Fällen der Nachweis einer lymphvaskulären Invasion durch den Nabeltumor. Hierbei handelt es sich um die Fälle 1, 2, 4 sowie 7 bis 9.

4 Ergebnisse

Tabelle 4.4: Nachweis von (Lymph-)Gefäßinvasion in der immunhistochemischen Diagnostik (IHC)

Fall	Primarius	Histologischer Subtyp	N	M	D2-40	CD31
1	Pankreas	Adenokarzinom	N/A	1	+	-
2	Pankreas	Adenokarzinom	N/A	1	+	+
3	Pankreas	Adenokarzinom	2	1	-	-
4	Prostata	Adenokarzinom	0	0	+	-
5	Appendix	LAMN	2	1c	-	-
6	Kolon	Adenokarzinom	2	1c	-	-
7	Ovar	Adenokarzinom	1a	0	+	-
8	Pankreas	Adenokarzinom	N/A	1	+	-
9	Magen	Adenokarzinom	3	0	+	-
10	Ovar	Adenokarzinom	0	0	-	-

4.3 Molekularpathologie

Tabelle 4.5: Übersicht der Ergebnisse des Next-Generation Sequencing (NGS)

Fall	Mutation	Typ	Lokalisation	Bezeichnung
1	KRAS Exon 2	SNV	p.Gly13Asp (G13D; 14,2%)	KRAS-G13D-Punktmutation
2	KRAS Exon 2	MNV	p.[Gly12Asp;Gly13=]; 5,1%	KRAS-Deletion-Insertion
3	KRAS Exon 2	SNV	p.Gly12Arg (G12R; 6,5%)	KRAS-G12R-Punktmutation
4	keine	-	-	-
5	CTNNB1	CNV	3p22 (20,9)	CTNNB1-Amplifikation
6	BRAF Exon 15	SNV	p.Leu597Gln (L597Q; 46,9%)	BRAF-L597Q-Punktmutation
7	keine	-	-	-
8	KRAS Exon 2	SNV	p.Gly12Val (G12V; 15,6%)	KRAS-G12V-Punktmutation
9	PIK3CA Exon 10	SNV	p.Glu545Lys	PIK3CA-E545K-Punktmutation
10	keine	-	-	-

4 Ergebnisse

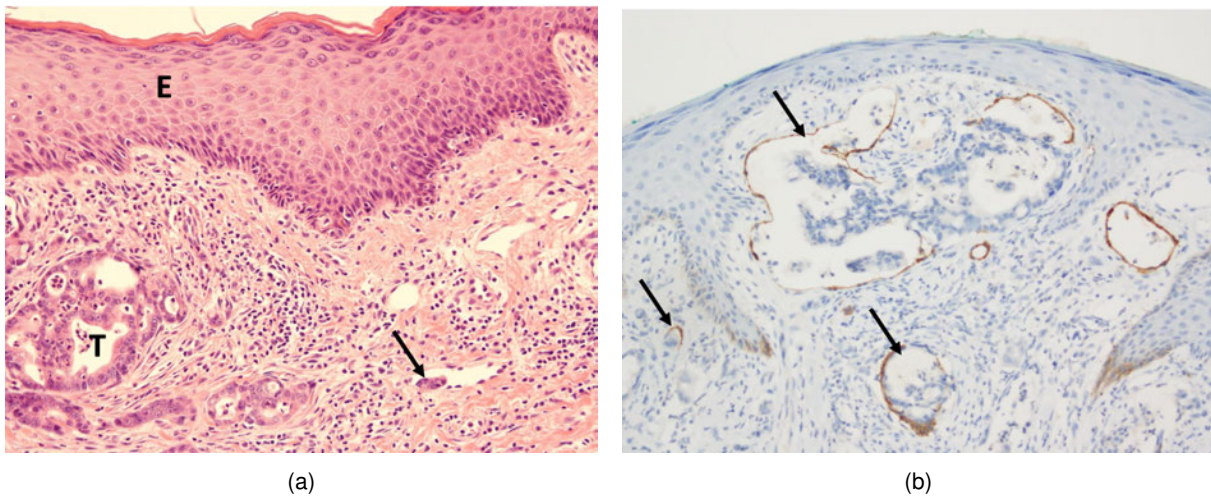


Abbildung 4.2: Fall 2 (Pankreaskarzinom): a) HE-Detaillaufnahme (Originalvergrößerung x 200) mit Epidermis (E), Tumor (T) und einer Lymphangiainvasion (Pfeil), b) Immunhistochemie (Originalvergrößerung x 200) für Podoplanin (Klon: D2-40; braun) mit mehreren Lymphangiainvasionen (Pfeile). (Quelle: Eigene Aufnahme)

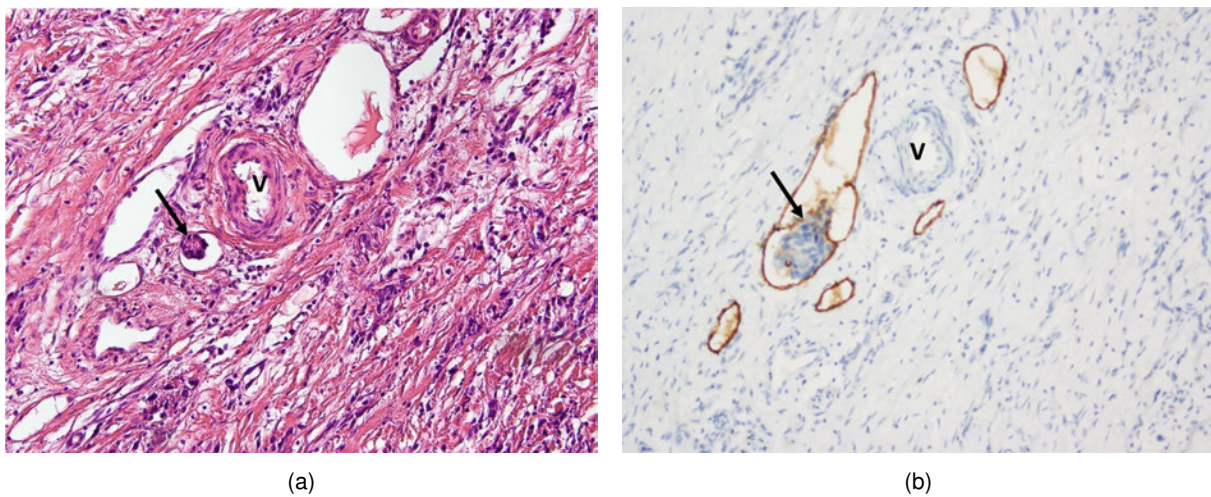


Abbildung 4.3: Fall 9 (Magenkarzinom): a) HE-Detaillaufnahme (Originalvergrößerung x 200) mit subepidermalem Stroma, Blutgefäß (V) und einer Lymphangiainvasion (Pfeil), b) Korrespondierender Ausschnitt in der Immunhistochemie für Podoplanin (Klon D2-40; braun) mit einer Lymphangiainvasion (Pfeil). Das Blutgefäß (V) ist negativ für D2-40. (Quelle: Eigene Aufnahme)

4 Ergebnisse

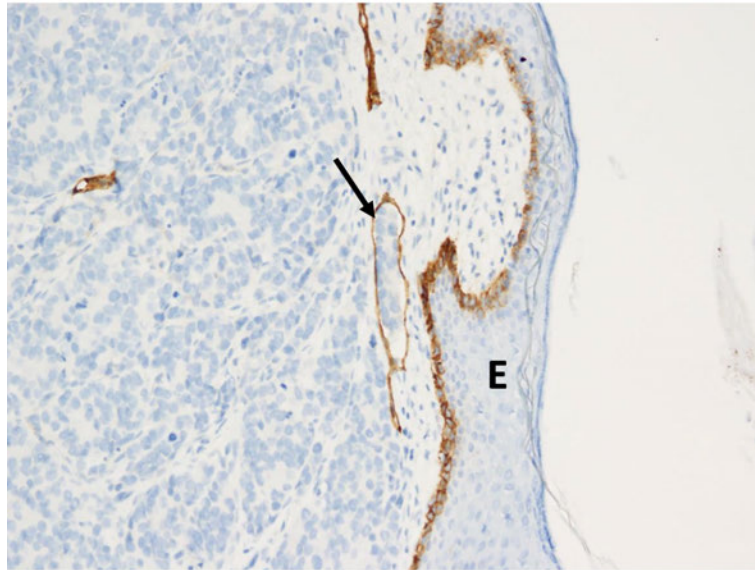


Abbildung 4.4: Fall 8 (Pankreaskarzinom): Immunhistochemie (Originalvergrößerung x 200) für Podoplanin (Klon D2-40; braun) mit mehreren Lymphangioinvasionen (Pfeile), daneben Epidermis (E). (Quelle: Eigene Aufnahme)

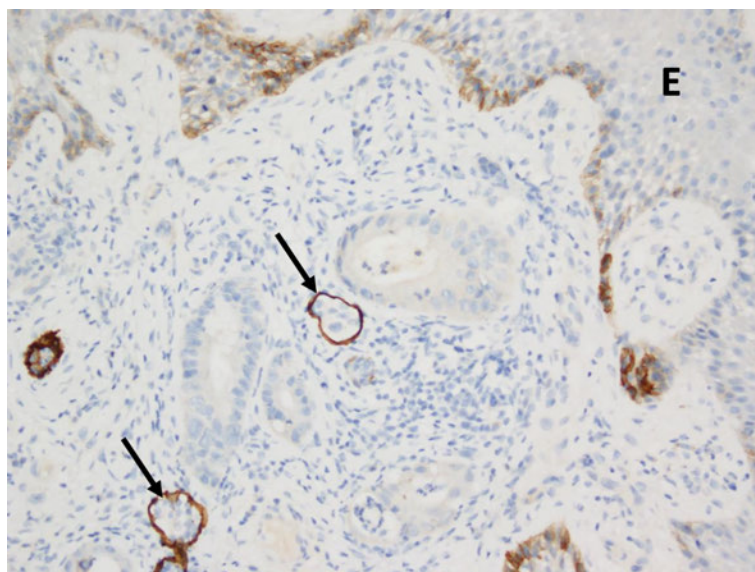


Abbildung 4.5: Fall 4 (Prostatakarzinom): Immunhistochemie (Originalvergrößerung x 200) für Podoplanin (Klon D2-40; braun) mit einer Lymphangioinvasion (Pfeile), daneben Epidermis (E). (Quelle: Eigene Aufnahme)

5 Diskussion

Das Erkennen von Bauchnabelmetastasen erfordert klinische Erfahrung und eine gründliche körperliche Untersuchung. Aufgrund seiner profanen Anmutung genießt der SMJN in der ärztlichen Ausbildung daher gewissermaßen Kultstatus. Seine anhaltende Bedeutung ist durch zahlreiche Fallberichte belegt. Die Häufigkeit des Phänomens wird dabei jedoch oft unterschätzt. Tatsächlich liegt die Prävalenz von Hautmetastasen bei Patienten mit Krebserkrankungen innerer Organe laut einer Metaanalyse von Brenner et al. (2001) bei 1-10%. Der Anteil von Nabelmetastasen unter solchen Hautmetastasen unterscheidet sich je nach Grunderkrankung, ist aber insbesondere für gastrointestinale und gynäkologische Tumorentitäten außerordentlich hoch (Otsuka 2019). Gerade in der onkologischen Chirurgie und Gynäkologie sieht man sich daher regelmäßig mit Bauchnabelmetastasen konfrontiert.

5.1 Klinikopathologische Analyse

Aufgrund ihres sporadischen Charakters mangelte es bislang an epidemiologisch belastbaren Erkenntnissen zu SMJN. Jüngst konnten Hugen et al. (2021) anhand der niederländischen Krebs- und Pathologieregister erstmals populationsbasierte Aussagen zur Häufigkeit und den Ursachen von Bauchnabelmetastasen treffen. Die Ergebnisse dieser Studie mit insgesamt 806 betrachteten Fällen scheinen vor dem Hintergrund ihrer zeitlichen, demografischen und sozioökonomischen Ähnlichkeit zu unserem Patientenkollektiv gut für eine Kontextualisierung der von uns erhobenen Daten geeignet. Es offenbaren sich hierbei Diskrepanzen im Bezug auf die ursächlichen Grunderkrankungen sowie die Geschlechterverteilung. Unter den zehn von uns untersuchten Fällen befinden sich vier Pankreaskarzinome, zwei Ovarialkarzinome, je ein Magen-, Kolon- und Prostatakarzinom sowie ein Pseudomyxoma peritonei. Damit ist das Pankreaskarzinom mit 40% in unserer Studie deutlich überrepräsentiert (zum Vergleich: der Anteil von Pankreaskarzinomen beträgt bei Hugen et al. lediglich 5,7%). Ebenso sind die Geschlechter in unserer Untersuchung mit jeweils fünf Fällen gleichmäßig verteilt und weisen nicht die von Hugen et al. beschriebene, durch den hohen Anteil gynäkologischer Tumorentitäten bedingte, Disparität auf (73,9% weiblich). Diese Abweichungen las-

5 Diskussion

sen sich am ehesten mit den Behandlungsschwerpunkten unseres Klinikums und der jeweiligen Fachabteilungen erklären.

Mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 65,2 Jahren (66 Jahren im Median) und einer Überlebenszeit von 7,83 Monaten nach Diagnose der Grunderkrankung bzw. 6,5 Monaten nach Diagnose des SMJN entsprechen diese Werte den Erwartungen. Die Hälfte der Patienten befand sich bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Karzinoms im UICC-Stadium IV. Im Teilkollektiv der Überlebenden ist der Fall des Prostatakarzinoms besonders hervorzuheben: zum einen wurde die Diagnose des metachronen SMJN bei diesem Patienten erst elf Jahre nach der operativen Therapie des Prostatakarzinoms (initial UICC-Stadium II) etabliert, zum anderen überlebte der Patient nach Diagnose und Resektion des SMJN zum Ende des Untersuchungszeitraums bereits seit fünf Jahren. Für diesen ungewöhnlichen Verlauf sind mehrere Faktoren von Bedeutung. Mit einer durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensrate von 98% ist die Prognose des Prostatakarzinoms ohnehin günstig. Selbst im UICC-Stadium IV, definiert durch das Vorliegen von lokoregionären Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate noch 31% (Siegel et al. 2022). Zudem stellt sich die Frage, ob das Vorliegen des, in diesem Fall szintigraphisch erwiesenermaßen, solitär aufgetretenen SMJN überhaupt als Stadium IV gewertet werden sollte. Die TNM-Klassifikation (8. Auflage) definiert zwar das Vorliegen nicht-ossärer bzw. -lymphnodärer Metastasen als die höchstmögliche Metastasierungskategorie M1c, eine zu postulierende Tumorzellausbreitung entlang eines unvollständig obliterierten Urachus ließe sich jedoch auch als lokales Tumorrezidiv interpretieren. Alternativ könnte es sich um die Implantation von aus der Blutbahn stammenden Tumorzellen in möglicherweise ektope Urachusgewebe im Nabelbereich handeln – dies könnte der Logik der *seed and soil*-Hypothese von Paget (1889) durchaus entsprechen und wäre folgerichtig als tatsächliche Fernmetastasierung einzustufen.

In ihrer in der Literatur vielbeachteten Analyse von 112 Bauchnabeltumoren berichten Steck und Helwig (1966) über 40 Bauchnabelmetastasen, von denen 18 (45%) die klinische Erstmanifestation ihrer zugrundeliegenden Karzinomerkrankung darstellten. Auch in unserer Fallserie war der SMJN in vier der zehn Fälle (40%) das erste Erkrankungszeichen und ausschlaggebend für die anschließende Diagnose des malignen Grundleidens. Insgesamt trat der SMJN in unserer Untersuchung in der Hälfte der Fälle synchron auf, wobei der Befund in drei der fünf Fälle anfänglich fehlinterpretiert wurde. Bauchnabelmetastasen werden initial häufig übersehen (Shetty 1990; Barrow 1966), als Nabelbrüche fehldiagnostiziert (Fälle 1, 6, 8) oder die Bedeutung des Befundes unterschätzt (wie in unserem Fall 2, in dem der Nabelbefund bereits Monate vor der Karzinomdiagnose bekannt gewesen ist und trotz erhöhtem CA 19-9 nicht als Metastase erkannt wurde). Im Rahmen der theo-

5 Diskussion

retischen und klinisch-praktischen Ausbildung ist es daher wichtig, die Sinne für das rechtzeitige Erkennen dieser zunächst ungewöhnlich anmutenden Differenzialdiagnose zu schärfen.

Eine anfänglich angenommene lokale Häufung von Fällen in unserem Institut bestätigt sich hingegen nicht. Hugen et al. haben bei ihrer Analyse des Pathologieregisters der Niederlande 806 Fälle histologisch gesicherter Bauchnabelmetastasen in einem Zeitraum von 36 Jahren und einer Gesamtbevölkerung von etwa 17 Millionen Einwohnern verzeichnet. Angewendet auf den hiesigen Kreis Lippe mit seinen knapp 350.000 Einwohnern entspräche dies für den von uns betrachteten Zeitraum von 17 Jahren einem Schätzwert von 7,7 Fällen. Diese grobe Schätzung kommt unserer tatsächlichen Fallzahl noch näher, da es sich in unserem Fall 6 nicht um einen klassischen SMJN, sondern um eine Narbenmetastase handelt (s.u.), und wir daher lediglich 9 SMJN-Fälle zu verzeichnen haben.

Der primäre Gegenstand dieser Arbeit war die Erforschung der möglichen Ursachen von Bauchnabelmetastasen. Historisch werden als Entstehungsmechanismen hämatogene bzw. lymphogene Metastasierungsrouten zum Bauchnabel, dessen Infiltration durch einen lokal fortgeschrittenen Tumor sowie eine peritoneale Karzinose angenommen, wobei diese Hypothesen im Wesentlichen auf Überlegungen zu den embryologischen bzw. anatomischen Eigenarten des Bauchnabels beruhen. Sowohl Steck/Helwig (1965) als auch Barrow (1966) haben bereits erkannt, dass keiner dieser Mechanismen für sich genommen die Entstehung aller SMJN hinreichend erklären kann. Eine Infiltration des Bauchnabels durch einen sich aggressiv lokal ausbreitenden Tumor, ggf. auch entlang von Nabelschnurrudimenten wie dem Ligamentum teres hepatis (ähnlich der fortgeleiteten Entzündung bei der nekrotisierenden Pankreatitis, vgl. *Cullen-Zeichen*), ist ebenso wie die schiefe Manifestation einer Peritonealkarzinose im Bereich des Bauchnabels aus klinischer Sicht gut nachvollziehbar und durch zahlreiche Fallberichte belegt. In diesem Sinne problematisch ist jedoch das Auftreten solitärer Nabelmetastasen, i.e. SMJN, welche per definitionem in Abwesenheit einer diffusen Peritonealkarzinose oder gar weiterer Fernmetastasen auftreten. Diese wenigen Fälle solitärer Bauchnabelmetastasen sind der Grund, weshalb sich bis heute die Annahme einer möglichen hämatogenen und lymphogenen Metastasierung zum Bauchnabel hält, und bedürfen einer dezidierten Betrachtung.

Bezüglich der Entstehungsmechanismen, die sich nach unserer Fallserie vermuten lassen, ergibt sich nach eingehender klinikopathologischer Analyse im Ergebnis die in Tabelle 4.1 zusammengetragene Übersicht. Eine disseminierte Peritonealkarzinose wurde in fünf Fällen unter Würdigung des radiologischen oder intraoperativen Befundes als Ursache für die Entstehung des SMJN ausgemacht. Unter diesen Fällen befinden sich zwei Ovarialkarzinome, zwei Pankreaskarzinome und ein Magenkarzinom. Hierbei handelt es sich um Tumorentitäten, die im Allgemeinen häufig mit Peritonealkarzinose assoziiert sind (vgl. Anwar/Kasi 2022). In diesen Fällen stellt der SMJN keine

5 Diskussion

solitäre Bauchdeckenmetastase dar, sondern ist als Ausdruck einer diffusen Peritonealkarzinose lediglich ihre klinisch apparente Manifestation ("*die Spitze des Eisbergs*"). Der Bauchnabel ist hierzu aus anatomischen Gründen prädestiniert. Da die Bauchdecke im Bereich des Bauchnabels auf das Nötigste reduziert ist und äußerlich des Peritoneums und des präperitonealen Bindegewebes lediglich aus einer dünnen aponeurotischen Schicht (Lamina umbilicalis), einer rudimentär ausgeprägten Subkutis und der Haut besteht (vgl. Tab. 1.3: Unterschiedlicher Aufbau der Bauchdecke im Querschnitt), wird die Karzinose hier früh von außen erkennbar. Die Ausbreitung einer Peritonealkarzinose folgt zudem häufig mechanisch begründbaren Mustern, insbesondere der Schwerkraft. Eine bevorzugte Implantation im Bereich der physiologischen Nabellücke oder einer Nabelhernie, welche als *cul-de-sac* fungieren könnten, wurde daher bereits von Sugarbaker (2001) angenommen.

Peritonealkarzinose muss jedoch nicht zwangsläufig Folge einer intraperitonealen Tumorzeldissemination sein. Ihr gelegentliches Auftreten in Zusammenhang mit extraperitonealen Karzinomen wie zum Beispiel Lungen- oder Mammakarzinomen (Cortés-Guiral et al. 2021) lässt die Hypothese alternativer Metastasierungswege zum Bauchfell, wie etwa eine hämatogene Tumorzellverbreitung, zu (Ge et al. 2017). Im Sinne der *seed and soil*-Theorie (Paget 1889) scheint das Peritoneum einigen Tumorerkrankungen eine bevorzugte Mikroumgebung für die Bildung von Metastasen zu sein. Sollten die Tumorzellen tatsächlich über einen hämatogenen Weg an ihren peritonealen Zielort gelangen, könnten weitere Aspekte der Bauchnabelanatomie für die Entstehung des SMJN von Bedeutung sein. An erster Stelle wäre hier die ausgeprägte Anastomosenbildung zwischen den Arteriae epigastricae auf Höhe des Bauchnabels zu nennen. Der venöse Abfluss ist ebenso komplex, und es besteht auf Höhe des Bauchnabels eine physiologische portokavale Anastomose. Dies könnte ebenso ein Faktor bei der Implantation von Tumorzellen im Bereich des Bauchnabels sein. In einem solchen Fall wäre prinzipiell auch eine solitäre Nabelmetastase als singulärer Peritonealkarzinoseherd vorstellbar.

Zusätzlich zu den fünf Fällen, in denen die Peritonealkarzinose eindeutig nachgewiesen werden konnte, gibt es zwei Grenzfälle, die ebenfalls in diesem Zusammenhang zu diskutieren sind. Hierbei handelt es sich zum einen um den Fall der 90-jährigen Patientin mit dem Pankreaskopfkarzinom (Fall 1). In diesem Fall konnte der Entstehungsmechanismus der Bauchnabelmetastase nicht eindeutig bestimmt werden, allerdings waren bis auf die Omphalektomie und eine initiale Computertomographie in Anbetracht des Patientenalters auch keine weiteren Untersuchungen erfolgt. Durch die histologisch gesicherte Resektion der Nabelmetastase im Gesunden ist eine Infiltration des Bauchnabels durch einen lokal fortgeschrittenen Tumor nahezu ausgeschlossen. Theoretisch könnte es sich hier also um eine solitäre Nabelmetastase handeln. Klinisch ist das Vorliegen einer nicht detektierten diffusen Peritonealkarzinose jedoch deutlich wahrscheinlicher, zumal die Sensitivität der Computer-

5 Diskussion

tomographie zum Nachweis einer Peritonealkarzinose bekanntermaßen begrenzt ist (Szadkowska et al. 2023), und die Schnittbildgebung aus dem Jahr 2004 in Unkenntnis der Karzinomdiagnose befundet wurde.

In einem anderen Fall trat der SMJN als Manifestation eines Pseudomyxoma peritonei auf. Wie auch in unserem Fall 5 entsteht das Pseudomyxoma peritonei klassischerweise durch die Ruptur einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix (LAMN). Die hierdurch freigesetzten muzinösen Tumorzellen verteilen sich innerhalb der Peritonealhöhle und implantieren sich, ähnlich wie die Peritonealkarzinose tendenziell der Schwerkraft folgend, vornehmlich am Omentum majus, Omentum minus und der Unterfläche des Zwerchfells (Mittal et al. 2017). Das Pseudomyxoma peritonei ist mit einer Inzidenz von 1/1.000.000 pro Jahr äußerst selten und unterscheidet sich von den klassischen Karzinomerkrankungen durch einen langsamen Krankheitsprogress und eine relativ geringe Aggressivität. Im Mittelpunkt der Therapie steht, wie auch in unserem Fall, die chirurgische Sanierung durch Zytoreduktion (idealerweise durch die vollständige Entfernung sämtlicher Herde) und Anwendung einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC). Anders als bei der Peritonealkarzinose scheint beim Pseudomyxoma peritonei die Tumorzell dissemination ausschließlich innerhalb der Peritonealhöhle stattzufinden. In unserem Fall beweist die Bildgebung eindrucksvoll den diffusen Charakter des Pseudomyxoma peritonei mit unmittelbarer Infiltration des Bauchnabels (s. Abb. 4.1).

Neben diesen insgesamt sieben Fällen peritonealer Karzinose bleiben drei Fälle, in denen eine solche auch nach eingehender klinikopathologischer Analyse nicht abschließend nachzuweisen war. Die Untersuchung dieser Fälle bietet jedoch die Möglichkeit, alternative Entstehungshypothesen auf den Prüfstand zu stellen. Hierbei handelt es sich um den Fall 3 (66-jähriger Patient mit Pankreaschwarzkarzinom), den Fall 4 (81-jähriger Patient mit Prostatakarzinom) und den Fall 6 (75-jähriger Patient mit Kolonkarzinom).

Im Fall 6 handelt es sich nicht um einen klassischen SMJN, sondern um eine metastatische Absiedlung entlang einer Operationsnarbe nach konventioneller Hemikolektomie rechts bei Kolonkarzinom. Eine derartige Fehlattribution einer Narbenmetastase als SMJN findet sich in der Literatur durchaus des Öfteren. Aus pathophysiologischer Sicht ist es allerdings wichtig, hier eine Differenzierung vorzunehmen. Traditionell wurde als Ursache für die Entstehung von Narbenmetastasen eine iatrogene Verschleppung von Tumorzellen im Rahmen der Indexoperation angenommen. In den meisten Fällen scheint aber eine hämatogene Metastasierung in das regenerationsfreudige Wundareal wahrscheinlicher (Otsuka 2019). Da nabelnahe Zugänge (sowohl laparoskopisch als auch konventionell) für viele Eingriffe den Standardzugang darstellen, steht zu vermuten, dass der Bauchnabel entsprechend häufiger von derartigen Metastasen betroffen sein könnte als die übrige Bauchdecke. Ein

5 Diskussion

zusätzlicher Faktor könnten die zentralen Durchblutungs- und Lymphabflussverhältnisse auf Höhe des Bauchnabels sein, die eine dortige Implantation im Rahmen der Wundheilung wahrscheinlicher machen könnten. Da eine Narbenmetastase jedoch per definitionem nicht ohne eine vorangegangene Operation entstehen kann, ist sie zwangsläufig als Narbenmetastase, und nicht als SMJN, zu deklarieren.

Bei dem Fall des Prostatakarzinoms handelt es sich um einen ungewöhnlichen Kasus, der aus mehreren Gründen zur Spekulation einlädt. Typischerweise manifestieren sich Metastasen eines Prostatakarzinoms in Knochen, Lymphknoten, Leber und Lungen. Eine Peritonealkarzinose tritt beim Prostatakarzinom äußerst selten auf, insbesondere in Abwesenheit ossärer Metastasen (Tareen et al. 2019). Vor diesem Hintergrund erscheint in diesem Fall entweder eine lokale Tumorzellausbreitung entlang eines nicht obliterierten Urachus oder ein Mechanismus der Fernmetastasierung wahrscheinlich (s.o.). In Anbetracht des szintigraphisch nachvollziehbar solitären Befundes und der offensichtlich erfolgreichen Sanierung durch Omphalektomie ist hier eine Fernmetastasierung zu favorisieren, bei der ggf. ektopes Urachusgewebe im Nabelbereich eine Implantation der Karzinomzellen im Bauchnabelbereich begünstigt haben könnte.

Darüber hinaus bleibt einzig der Fall des 66-jährigen Patienten mit Pankreaskarzinom (Fall 3) als mögliche solitäre Nabelmetastase. Bei diesem Patienten wurde der SMJN klinisch vermutet und durch Omphalektomie histologisch gesichert. Im Rahmen der Omphalektomie erfolgte eine diagnostische Laparoskopie, bei der die Abwesenheit von Peritonealkarzinose bei lokal fortgeschrittenem Pankrasschwanzkarzinom bestätigt werden konnte. Im Anschluss wurde der Patient in kurativer Intention operiert. Das lokal weit fortgeschrittene Karzinom machte zwar eine Multiviszeralresektion erforderlich, es ergab sich jedoch kein Anhalt für eine weitergehende Peritonealkarzinose. In unserer Fallserie ist dies damit der einzige Fall eines intraabdominellen Karzinoms, bei dem als Ursache für den SMJN überhaupt eine klassische Fernmetastasierung (i.e. hämatogene bzw. lymphogene Metastasierungsrouten) in Betracht gezogen werden könnte. Alternativ könnte es sich jedoch auch um eine lokale Tumorausbreitung handeln, zumal umbilikale Manifestationen pankreatischer Erkrankungen durch ligamentäre oder extraperitoneale Fortleitung nicht ungewöhnlich sind (vgl. *Cullen-Zeichen*).

5.2 Interpretation der Immunhistochemie und Molekularpathologie

Jenseits der diskutierten klinischen Annahmen sind die konkreten Pathomechanismen bei der Entstehung von Bauchnabelmetastasen so gut wie nicht erforscht. Zur Erlangung pathophysiologischer Erkenntnisse wurde die klinikopathologische Analyse der uns vorliegenden Fälle daher um die Anwendung immunhistochemischer bzw. molekularpathologischer Untersuchungen ergänzt. Es erfolgten immunhistochemische Färbungen am bereits formalin-fixierten, paraffin-eingebetteten (FFPE) Gewebe unter Verwendung von Antikörpern gegen CD31 bzw. Podoplanin sowie die molekulargenetische Analyse der Gewebeproben mittels Next-Generation Sequencing.

Ziel der Immunhistochemie war die Differenzierung einer Blut- bzw. Lymphgefäßinvasion in den uns vorliegenden SMJN-Präparaten. Die LVI ist Ausdruck eines aggressiven Tumorwachstums und gilt bei unterschiedlichen Karzinomerkrankungen (z.B. Mamma-, Pankreas- und Kolonkarzinomen) nachgewiesenermaßen als Risikofaktor für eine mögliche regionale wie auch distante Metastasierung. Die enge Korrelation aus LVI-Status und Lymphknotenmetastasierung lässt vermuten, dass die histologisch nachweisbare lymphvaskuläre Invasion Voraussetzung für eine Metastasierung entlang der Lymphbahnen ist (Kuhn et al. 2023). Tatsächlich gelang in unserer Untersuchung in sechs Fällen der selektive Nachweis einer Lymphgefäßinvasion in der D2-40-Immunhistochemie. Hierbei handelt es sich um die Fälle 1, 2 und 8 (Pankreaskarzinome), sowie 4 (Prostatakarzinom), 7 (Ovarialkarzinom) und 9 (Magenkarzinom). Insbesondere für das Pankreaskarzinom ist die klinische Bedeutung mit signifikant eingeschränkter Überlebensprognose eines positiven LVI-Status bekannt (Takahashi et al. 2020). Analog hierzu sind von den sechs betroffenen Patienten zum Ende des Untersuchungszeitraums bis auf den Patienten mit dem Prostatakarzinom alle betroffenen Patienten verstorben.

Die konventionell lichtmikroskopisch vermutete und immunhistochemisch nachgehaltene Lymphangiainvasion lässt zwar das Potenzial der zugrunde liegenden Karzinomerkrankung zur lymphogenen Metastasierung vermuten, es lässt sich hieraus jedoch nicht ableiten, dass die Karzinomzellen über das Lymphgefäßsystem zum Bauchnabel gelangt sind. Über einen solchen Mechanismus wird in der Literatur zwar häufig spekuliert, er erscheint jedoch aus mehreren Gründen abwegig. Der Bauchnabel als „Spitze des Eisbergs“ liegt nicht im Lymphabflussgebiet der diskutierten Karzinome, sondern drainiert im Gegenteil allseits in die verschiedenen Lymphknotenstationen des Ober- und Unterkörpers. Vor diesem Hintergrund wäre der Bauchnabel als ventraler Mittelpunkt des Rumpfes vermutlich sogar der unwahrscheinlichste Manifestationsort lymphogener Metastasen. Zwar existieren Fallberichte retrograder lymphatischer Metastasierung bei verschiedenen Karzinomerkrankungen (Oshiro et al. 2015), diese sind jedoch spärlich und bleiben eine stichhaltige Erklärung des Phänomens schuldig. Überdem existieren in unmittelbarer Nähe des Bauchnabels keine dezidierten Lymphknotenstationen, es wäre also darüber hinaus noch zu erklären, weshalb die Tumorzellen sich

5 Diskussion

nach retrograder Ausbreitung entlang der Lymphbahnen ausgerechnet im Bereich des Bauchnabels ansiedeln sollten.

In der CD31-Immunhistochemie gelang lediglich in einem Fall (Fall 2: 59-jähriger Patient mit Pankreaskarzinom) der mikroskopische Nachweis einer Gefäßinvasion. Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Karzinoms mit mutmaßlich peritonealer und hepatischer Metastasierung und stark erhöhten Tumormarkern ist dieses Ergebnis am ehesten als unspezifisch zu betrachten.

Die Ergebnisse des Next-Generation Sequencing fielen angesichts des diversen Patienten- und Untersuchungsgutes entsprechend heterogen aus. In sieben der zehn Fälle konnten karzinomassoziierte Mutationen im Erbgut festgestellt werden. Bei den betroffenen Genen handelt es sich um KRAS, BRAF, CTNNB1 und PIK3CA.

In den Fällen 1-3 und 8 lagen KRAS-Mutationen vor. Diese sind häufig mit kolorektalen, pankreatischen und pulmonalen Karzinomen assoziiert (Timar/Kashofer 2020). Folgerichtig handelt es sich bei den betroffenen Fällen um die vier Pankreaskarzinome. Für diese ist das Vorliegen der onkogenen KRAS-Mutation besonders typisch, da die Mutation als wesentlicher Faktor bei der Initiation des Pankreaskarzinoms gilt (Luo 2021). Im Fall 6 (75-jähriger Patient mit Kolonkarzinom) konnte eine BRAF-Mutation nachgewiesen werden, wie sie beim – insbesondere rechtsseitigen – kolorektalen Karzinom häufig beobachtet wird (Seligmann et al. 2017). Zwar handelt es sich nicht um die deutlich häufigere V600E-Mutation, sondern um eine L597-Punktmutation, diese findet sich jedoch in bis zu 8% nicht-V600E-BRAF-mutierter Kolonkarzinome (Jones et al. 2017). Es sei jedoch hervorgehoben, dass es sich bei diesem Fall nicht um einen SMJN handelt, sondern um eine Narbenmetastase (s.o.). CTNNB1-Mutationen können durch Fehlbildung des Beta-Catenin-Proteins zu einer Dysregulation im *Wnt*-Signalweg und dadurch bedingtem unkontrollierten Zell- und Tumorwachstum führen. Verschiedene Karzinome sind hiermit häufiger assoziiert, beispielsweise das Endometriumkarzinom (Haag et al. 2023). Der Nachweis der CTNNB1-Mutation gelang in unserer Fallserie in Fall 5, dem Fall des Pseudomyxoma peritonei (PMP). Da es sich beim Pseudomyxoma peritonei um eine sehr seltene Krankheitsentität handelt, liegen nur wenig Daten zum molekularpathologischen Profil dieser Erkrankung vor. Soweit erkennbar, wurden bislang lediglich in der Fallserie von Hara et al. (2015) zwei Fälle von PMP mit CTNNB1-Mutation beschrieben. Im Falle des Magenkarzinoms (Fall 9) gelang der Nachweis einer PIK3CA-Mutation. Diese geht beim Magenkarzinom typischerweise mit einer erhöhten Aggressivität der Tumorerkrankung einher (J. W. Kim et al. 2017).

5 Diskussion

In der Zusammenfassung zeichnet sich sowohl in den Ergebnissen der Immunhistochemie, als auch in denen der Molekularpathologie das heterogene Bild unterschiedlicher, zumeist weit fortgeschrittener Karzinomerkrankungen ab. In 60% der Fälle konnte in der D2-40-Immunhistochemie eine Lymphangioinvasion als Ausdruck einer aggressiven Grunderkrankung festgestellt werden. Der KRAS-Mutationsstatus fiel bei den Pankreaskarzinomen erwartbar positiv aus (4/4). Auch der BRAF-Mutationsstatus beim rechtsseitigen Kolonkarzinom überrascht nicht, wenngleich die nachgewiesene Mutation eine seltene ist. Hervorzuheben ist die nachgewiesene CTNNB1-Mutation beim Pseudomyxoma peritonei, da hiervon in der Literatur bislang lediglich zwei Fälle verzeichnet sind.

5.3 Klinische Implikationen

Bauchnabelmetastasen sind derart selten, dass sie in den gängigen Tumorklassifikationen keine Erwähnung finden. Für die Therapiefindung und Prognosebeurteilung können Herkunft und Entstehungsmechanismus der Nabelmetastase im Einzelfall jedoch von entscheidender Bedeutung sein. Nach eingehender klinikopathologischer Analyse bestätigt sich für unsere Fallserie die Annahme, dass es sich bei Nabelmetastasen in der überwiegenden Zahl der Fälle um die klinisch erkennbare Manifestation einer disseminierten Peritonealkarzinose handelt. Neben der histologischen Sicherung des SMJN, welche aus diagnostischen und therapeutischen Erwägungen idealerweise als Omphalektomie erfolgen sollte, steht bei Diagnosestellung daher das Erkennen einer darüber hinausgehenden Peritonealkarzinose im Vordergrund. Eine diagnostische Laparoskopie im Rahmen der Omphalektomie bietet sich an, verfügt über eine hohe Sensitivität (Jayakrishnan et al. 2014) und eignet sich zudem zur Erhebung eines PCI, was je nach Tumorentität für die weitere Therapieplanung von Relevanz sein kann (Gilly et al. 2006). Alternativ kommen Computertomographie und Magnetresonanztomographie, ggf. in Kombination als PET/CT oder PET/MRT, oder auch szintigraphische Untersuchungsmethoden in Betracht (Szadkowska et al. 2023). Gerade für die zwar sehr seltenen, prognostisch jedoch vermutlich deutlich günstigeren, solitären Bauchnabelmetastasen, sind hier jedoch mögliche Einschränkungen bzgl. Sensitivität und Spezifität der Untersuchungen zu berücksichtigen.

Laut der Analyse von Hugen et al. sind Frauen mit einem Anteil von 73,9% erheblich öfter von SMJN betroffen als Männer. Dies begründet sich in dem hohen Anteil gynäkologischer Karzinome, welche häufiger als andere Karzinome von Peritonealkarzinose begleitet werden. Hierdurch ergibt sich ein interessanter *Gender Bias*, dessen klinische Implikationen in der Literatur bislang nicht diskutiert wurden: Patientinnen mit umbilikal metastasierten Ovarial- bzw Endometriumkarzinomen (immerhin ca. 46% der betroffenen Patientinnen bei Hugen et al.) haben aufgrund der biologischen Eigen-

5 Diskussion

schaften dieser Karzinome und den zur Verfügung stehenden Therapiemodalitäten einschließlich der zytoreduktiven Chirurgie eine signifikant bessere Überlebensprognose als Patienten mit umbilikal metastasierten sonstigen Karzinomen (bei Männern ca. 43,8% Kolonkarzinome, und je ca. 10% Magen- bzw. Pankreaskarzinome). Gerade bei Patientinnen mit einem gynäkologischen Tumor ist daher das rechtzeitige Erkennen des SMJN und die Einleitung der korrekten Diagnostik und Therapie von entscheidender Bedeutung.

Bestätigt sich im Rahmen der Diagnostik wider Erwarten, dass es sich bei der Bauchnabelmetastase nicht um den Ausdruck einer disseminierten Peritonealkarzinose handelt, sondern tatsächlich um einen solitären Befund, so sollten Grunderkrankung und Bauchnabelmetastase nach den Kriterien einer oligometastasierten Karzinomerkrankung behandelt werden, wobei sich die chirurgische Sanierung der Bauchnabelmetastase grundsätzlich empfiehlt.

6 Zusammenfassung

Die Literatur beschreibt Bauchnabelmetastasen als seltenes und schwer zu diagnostizierendes Phänomen. Trotz einer wachsenden Anzahl von Fallberichten gibt es nur wenige klinikopathologische Analysen zum Thema. Zudem ist der Ursprung, die Pathogenese sowie das biologische Verhalten dieser Tumoren nicht vollständig geklärt.

In unserer durchgeführten Analyse haben wir im Archiv des Instituts für Pathologie am Klinikum Lippe für den Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2021 10 Patienten mit SMJN identifiziert (5 männlich, 5 weiblich, Durchschnittsalter 65,2 Jahre). Die Diagnostik im Rahmen der initialen Behandlung wurde durch immunhistochemische und molekularpathologische Untersuchungen ergänzt. In allen Fällen wurde die Expression von Podoplanin und CD31 untersucht, um eine Lymphangiosis bzw. Hämangiosis zu beurteilen. Darüber hinaus erfolgte ein Next-Generation Sequencing unter Verwendung des Ion Torrent™ Systems von Thermo Fisher. Ein klinisches Follow-up war für alle Patienten verfügbar und betrug zwischen 1 und 60 Monaten. Am Ende des Beobachtungszeitraums waren 6 Patienten verstorben. Die Überlebenszeit wurde als das Intervall zwischen dem Zeitpunkt der Nabelmetastasierung und dem Tod definiert und betrug im Durchschnitt 6,5 Monate.

Unter den diagnostizierten Tumorerkrankungen war das Pankreaskarzinom am häufigsten ($n = 4$), gefolgt vom Ovarialkarzinom ($n = 2$). Nach eingehender klinikopathologischer Analyse ergab sich bei 7 Patienten eine Peritonealkarzinose als ursächlicher Entstehungsmechanismus. In 6 Fällen konnte eine Lymphangiosis carcinomatosa nachgewiesen werden, während nur in einem Fall eine Hämangiosis nachgewiesen werden konnte. Analog zu den Primärerkrankungen konnten unterschiedliche Mutationen im NGS nachgewiesen werden, wobei KRAS-Exon-2-Mutationen in der Mehrzahl ($n = 4$) vorlagen, wovon alle 4 Patienten mit Pankreaskarzinom betroffen waren.

SMJN werden hauptsächlich durch intraabdominelle Tumoren verursacht. Ihr biologisches Verhalten und das Überleben der Patienten hängen maßgeblich von der Grunderkrankung ab. Da die Lymphdrainage der betroffenen Organe üblicherweise nicht über den Bauchnabel stattfindet, ist, wie in unseren Ergebnissen, in den meisten Fällen von der Manifestation einer Peritonealkarzinose als Ursache des SMJN auszugehen. Die Lymphangioinvasion ist als sekundäres Phänomen zu

6 Zusammenfassung

interpretieren. Eine selektive Metastasierung zum Bauchnabel erscheint jedoch, etwa beim Prostatakarzinom, prinzipiell denkbar.

Die Onkologie befindet sich in einem stetigen Wandel. SMJN sind dabei nur selten Gegenstand von Forschung und Diskussion. Aufgrund der Außergewöhnlichkeit von SMJN ist die wiederkehrende Auseinandersetzung mit ihnen jedoch lohnenswert, insbesondere im Hinblick auf die Frage nach den pathophysiologischen bzw. biologischen Eigenschaften der zugrunde liegenden Tumorerkrankungen.

Literatur- und Quellenverzeichnis

Agur, A. M. R. et al. (1999).

Grant's Atlas of Anatomy.

10th edition.

Lippincott Williams und Wilkins.

ISBN: 0683302647.

Albelda, S. M. et al. (Sep. 1991).

“Molecular and cellular properties of PECAM-1 (endoCAM/CD31): a novel vascular cell-cell adhesion molecule”.

In: *J Cell Biol* 114.5, S. 1059–1068.

DOI: 10.1083/jcb.114.5.1059.

Aleskandarany, M. A. et al. (Sep. 2015).

“Molecular Mechanisms Underlying Lymphovascular Invasion in Invasive Breast Cancer”.

In: *Pathobiology* 82.3-4, S. 113–123.

DOI: 10.1159/000433583.

Amboss GmbH (2023).

Schematische Darstellung der Nabelschnurentwicklung.

Zuletzt abgerufen am 13.10.2023.

URL: https://media-de.amboss.com/media/thumbs/big_5d358fcbd0b75.jpg.

Anwar, A./A. Kasi (2022).

“Peritoneal Cancer”.

In: *StatPearls [Internet]*.

StatPearls Publishing LLC.

Auerbach, R. et al. (März 1987).

“Specificity of adhesion between murine tumor cells and capillary endothelium: an in vitro correlate of preferential metastasis in vivo”.

In: *Cancer Res* 47.6, S. 1492–1496.

Awad, A. et al. (Juni 2019).

“Abdominal tuberculosis with a Pseudo-Sister Mary Joseph nodule mimicking peritoneal carcinomatosis”.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- In: *BMJ Case Rep* 12.6.
Bailey, Hamilton (1949).
Demonstrations of physical signs in clinical surgery.
11th edition.
Baltimore: William & Wilkins.
- Barrow, M. V. (Okt. 1966).
“Metastatic tumors of the umbilicus”.
In: *J Chronic Dis* 19.10, S. 1113–1117.
DOI: 10.1016/0021-9681(66)90144-5.
- Brenner, S. et al. (2001).
“Cutaneous manifestations of internal malignancies”.
In: *Clin Dermatol* 19.3, S. 290–297.
DOI: 10.1016/s0738-081x(01)00174-2.
- Chaffer, C. L./R. A. Weinberg (März 2011).
“A perspective on cancer cell metastasis”.
In: *Science* 331.6024, S. 1559–1564.
DOI: 10.1126/science.1203543.
- Chalya, P. L. et al. (Juli 2013).
“Sister Mary Joseph’s nodule at a University teaching hospital in northwestern Tanzania: a retrospective review of 34 cases”.
In: *World J Surg Oncol* 11, S. 151.
DOI: 10.1001/archderm.1980.01640320104025.
- Chambers, A. F. et al. (Aug. 2002).
“Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites”.
In: *Nat Rev Cancer* 2.8, S. 563–572.
DOI: 10.1038/nrc865.
- Cilley, R. (2006).
“Disorders of the umbilicus”.
In: *Pediatric Surgery.*
Hrsg. von Grosfeld J. et al.
Philadelphia: Mosby Inc., Elsevier.
- Coccolini, F. et al. (Nov. 2013).
“Peritoneal carcinomatosis”.
In: *World J Gastroenterol* 19.41, S. 6979–6994.
DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.6979.
- Coetzee, T. (März 1980).

Literatur- und Quellenverzeichnis

- “Clinical anatomy of the umbilicus”.
In: *S Afr Med J* 57.12, S. 463–466.
- Coons, A. H. et al. (1942).
In: *J Immunol* 45.3, S. 159–170.
DOI: 10.4049/jimmunol.45.3.159.
- Cortés-Guiral, D. et al. (Dez. 2021).
“Primary and metastatic peritoneal surface malignancies”.
In: *Nat Rev Dis Primers* 7.1, S. 91.
DOI: 10.1038/s41572-021-00326-6.
- Coste, A. H. et al. (2023).
“Umbilical Hernia”.
In: *StatPearls [Internet]*.
StatPearls Publishing LLC.
- Cullen, T.S. (1916).
Embryology, anatomy, and diseases of the umbilicus.
1st edition.
W. B. Saunders, Philadelphia.
- D’Andrilli, A. et al. (Mai 2012).
“The role of lymphadenectomy in lung cancer surgery”.
In: *Thorac Surg Clin* 22.2, S. 227–237.
DOI: 10.1016/j.thorsurg.2011.12.001.
- Dubou, R./D. K. Ousterhout (Feb. 1978).
“Placement of the umbilicus in an abdominoplasty”.
In: *Plast Reconstr Surg* 61.2, S. 291–293.
DOI: 10.1097/00006534-197802000-00030.
- Duraiyan, J. et al. (Aug. 2012).
“Applications of immunohistochemistry”.
In: *J Pharm Bioallied Sci* 4.Suppl 2, S307–309.
DOI: 10.4103/0975-7406.100281.
- Edoute, Y. et al. (Sep. 1990).
“Umbilical metastasis diagnosed by fine needle aspiration”.
In: *J Surg Oncol* 45.1, S. 56–58.
DOI: 10.1002/jso.2930450113.
- Ehmann, L. M. et al. (Juni 2011).
“Multiple Sister Mary Joseph’s nodules bei einem Patienten mit Magenkarzinom”.
In: *Dtsch Med Wochenschr* 136.25-26, S. 1365–1368.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- DOI: 10.1055/s-0031-1280556.
- Eisler, P. (1912).
“Die Muskeln des Stammes”.
In: *Handbuch der Anatomie des Menschen*.
Bd. 2.
Jena: Fischer.
- Ewing, J. (1928).
Neoplastic diseases.
3rd.
Philadelphia: WB Saunders.
- Fahmy, Mohamed (2019).
Umbilicus and Umbilical Cord.
1st edition.
Springer.
- Gabriele, R. et al. (Feb. 2005).
“Umbilical metastases: current viewpoint”.
In: *World J Surg Oncol* 3.1, S. 13.
DOI: 10.1186/1477-7819-3-4.
- Galvan, V. G. (März 1998).
“Sister Mary Joseph’s nodule”.
In: *Ann Intern Med* 128.5, S. 410.
DOI: 10.7326/0003-4819-128-5-199803010-00017.
- Ge, W. et al. (Juni 2017).
“Pathway of peritoneal carcinomatosis maybe hematogenous metastasis rather than peritoneal seeding”.
In: *Oncotarget* 8.25, S. 41549–41554.
DOI: 10.18632/oncotarget.14607.
- Ghimire, S. et al. (2015).
“Sister Mary Joseph’s nodule in a patient with metastatic small cell lung cancer”.
In: *J Community Hosp Intern Med Perspect* 5.3, S. 27388.
DOI: 10.3402/jchimp.v5.27388.
- Gilly, F. N. et al. (Aug. 2006).
“Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis”.
In: *Eur J Surg Oncol* 32.6, S. 597–601.
DOI: 10.1016/j.ejso.2006.03.002.
- Greene, H. S./E. K. Harvey (Juni 1964).

Literatur- und Quellenverzeichnis

- “The relationship between the dissemination of tumor cells and the distribution of metastases”.
In: *Cancer Res* 24, S. 799–811.
- Gupta, R. K. et al. (1994).
“Diagnosis of umbilical metastasis (Sister Mary Joseph’s nodule) by fine-needle aspiration: an immunocytochemical study”.
In: *Diagn Cytopathol* 10.2, S. 126–129.
DOI: 10.1002/dc.2840100206.
- Haag, J. G. et al. (Jan. 2023).
“Clinicopathologic Evaluation of CTNNB1 Mutations in High-Intermediate Risk Endometrial Endometrioid Carcinoma”.
In: *Int J Gynecol Pathol* 42.1, S. 43–53.
DOI: 10.1097/PGP.0000000000000865.
- Handa, U. et al. (Mai 2008).
“Fine-needle aspiration cytology of Sister Mary Joseph’s (paraumbilical) nodules”.
In: *Diagn Cytopathol* 36.5, S. 348–350.
DOI: 10.1002/dc.20817.
- Hansen, T. et al. (Jan. 2017).
“Uncommon manifestation of prostate cancer: Sister Mary Joseph’s nodule”.
In: *Der Urologe* 56.1, S. 50–53.
DOI: 10.1007/s00120-016-0130-5.
- Hara, K. et al. (Sep. 2015).
“A mutation spectrum that includes GNAS, KRAS and TP53 may be shared by mucinous neoplasms of the appendix”.
In: *Pathol Res Pract* 211.9, S. 657–664.
DOI: 10.1016/j.prp.2015.06.004.
- Heald, R. J./R. D. Ryall (Juni 1986).
“Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer”.
In: *Lancet* 1.8496, S. 1479–1482.
DOI: 10.1016/s0140-6736(86)91510-2.
- Hugen, N. et al. (Sep. 2021).
“Umbilical metastases: Real-world data shows abysmal outcome”.
In: *Int J Cancer* 149.6, S. 1266–1273.
DOI: 10.1002/ijc.33684.
- Jayakrishnan, T. T. et al. (Aug. 2014).
“Role of laparoscopy in patients with peritoneal metastases considered for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)”.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- In: *World J Surg Oncol* 12, S. 270.
DOI: 10.1245/s10434-014-3487-y.
- Jones, J. C. et al. (Aug. 2017).
“BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer”.
In: *J Clin Oncol* 35.23, S. 2624–2630.
DOI: 10.1200/JCO.2016.71.4394.
- Kahn, H. J. et al. (Apr. 2002).
“Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi’s sarcoma and a subset of angiosarcomas”.
In: *Mod Pathol* 15.4, S. 434–440.
DOI: 10.1038/modpathol.3880543.
- Kim, J. W. et al. (Okt. 2017).
“PIK3CA mutations are associated with increased tumor aggressiveness and Akt activation in gastric cancer”.
In: *Oncotarget* 8.53, S. 90948–90958.
DOI: 10.18632/oncotarget.6641.
- Kim, S. W. et al. (Nov. 2016).
“Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips”.
In: *J Pathol Transl Med* 50.6, S. 411–418.
DOI: 10.4132/jptm.2016.08.08.
- Kinsey, D. L. (1960).
“An experimental study of preferential metastasis”.
In: *Cancer* 13, S. 674–676.
DOI: 10.1002/1097-0142(196007/08)13:4<674::aid-cnrcr2820130405>3.0.co;2-q.
- Kuhn, E. et al. (März 2023).
“Updates on Lymphovascular Invasion in Breast Cancer”.
In: *Biomedicines* 11.3.
DOI: 10.3390/biomedicines11030968.
- Lage (1847).
“Krebshafte Entartung eines grossen Theils des Dickdarms”.
In: *Schmidt’s Jahrbuch*, S. 295.
- Langley, R. R./I. J. Fidler (Juni 2011).
“The seed and soil hypothesis revisited—the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs”.
In: *Int J Cancer* 128.11, S. 2527–2535.
DOI: 10.1002/ijc.26031.

Literatur- und Quellenverzeichnis

Lee, H. et al. (Juni 2022).

“The Prognostic Reliability of Lymphovascular Invasion for Patients with T3N0 Colorectal Cancer in Adjuvant Chemotherapy Decision Making”.

In: *Cancers (Basel)* 14.12.

DOI: 10.3390/cancers14122833.

Leyrat, B. et al. (2021).

“Sister Mary Joseph Nodules: A Case Report about a Rare Location of Skin Metastasis”.

In: *Case Rep Oncol* 14.1, S. 664–670.

DOI: 10.1159/000515298.

Li, Y. et al. (Okt. 2019).

“Sister Mary Joseph’s nodule in endometrial carcinoma: A case report”.

In: *World J Clin Cases* 7.20, S. 3358–3363.

DOI: 10.12998/wjcc.v7.i20.3358.

Liang, P. et al. (Feb. 2007).

“Prognostic significance of immunohistochemically detected blood and lymphatic vessel invasion in colorectal carcinoma: its impact on prognosis”.

In: *Ann Surg Oncol* 14.2, S. 470–477.

DOI: 10.1245/s10434-006-9189-3.

Liu, C. Y. et al. (Jan. 2010).

“Sister Mary Joseph’s nodule associated with hepatocellular carcinoma”.

In: *Surgery* 147.1, S. 167–168.

DOI: 10.1016/j.surg.2008.08.012.

Liu, Y. (Juli 2011).

“Primary umbilical neoplasm demonstrated on FDG PET/CT”.

In: *Clin Nucl Med* 36.7, e67–68.

DOI: 10.1097/RLU.0b013e318219b116.

Loeweneck, H./G. Feifel (2004).

“I. Ventrale und laterale Bauchwand, F. Nabel”.

In: *Lanz/Wachsmuth: Praktische Anatomie Bauch*.

Bd. 2.

Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag,

S. 62–64.

ISBN: 3540405658.

Lotan, Y. et al. (Sep. 2005).

“Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy”.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- In: *J Clin Oncol* 23.27, S. 6533–6539.
DOI: 10.1200/JCO.2005.05.516.
- Luo, J. (Feb. 2021).
“KRAS mutation in pancreatic cancer”.
In: *Semin Oncol* 48.1, S. 10–18.
DOI: 10.1053/j.seminoncol.2021.02.003.
- Luzzi, K. J. et al. (Sep. 1998).
“Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases”.
In: *Am J Pathol* 153.3, S. 865–873.
DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65628-3.
- Majmudar, B. et al. (Feb. 1991).
“The Sister Mary Joseph nodule: its significance in gynecology”.
In: *Gynecol Oncol* 40.2, S. 152–159.
DOI: 10.1016/0090-8258(91)90108-h.
- Mayo, W. J. (1928).
“Metastasis in cancer”.
In: *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 3, S. 327.
- Mayo Clinic, History & Heritage (2023).
Portrait of Sister Mary Joseph (1856-1939).
Zuletzt abgerufen am 12.10.2023.
URL: <https://history.mayoclinic.org/wp-content/uploads/2022/07/Sister-Joseph-Dempsey.jpg>.
- Metivier, D. et al. (Mai 2012).
“18F-FDG PET/CT imaging of Sister Mary Joseph’s nodule”.
In: *Clin Nucl Med* 37.5, S. 486–488.
DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182443b0f.
- Miettinen, M. et al. (Jan. 1994).
“Endothelial cell markers CD31, CD34, and BNH9 antibody to H- and Y-antigens—evaluation of their specificity and sensitivity in the diagnosis of vascular tumors and comparison with von Willebrand factor”.
In: *Mod Pathol* 7.1, S. 82–90.
- Mittal, R. et al. (Aug. 2017).
“Pseudomyxoma peritonei: natural history and treatment”.
In: *Int J Hyperthermia* 33.5, S. 511–519.
DOI: 10.1080/02656736.2017.1310938.

Literatur- und Quellenverzeichnis

Mohammed, R. A. et al. (Dez. 2007).

“Improved methods of detection of lymphovascular invasion demonstrate that it is the predominant method of vascular invasion in breast cancer and has important clinical consequences”.

In: *Am J Surg Pathol* 31.12, S. 1825–1833.

DOI: 10.1097/PAS.0b013e31806841f6.

Morita, J. et al. (Nov. 2017).

“A Case of Long-Term Survival of Cutaneous Metastasis from Primary Gastric Cancer”.

In: *Gan To Kagaku Ryoho* 44.12, S. 1393–1395.

Moss, J. L. et al. (Okt. 2020).

“Persistent Poverty and Cancer Mortality Rates: An Analysis of Country-Level Poverty Designations”.

In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 29.10, S. 1949–1954.

DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0007.

Nathanson, S. D. (Juli 2003).

“Insights into the mechanisms of lymph node metastasis”.

In: *Cancer* 98.2, S. 413–423.

DOI: 10.1002/cncr.11464.

Nobori, C. et al. (Okt. 2018).

“A Case of Sister Mary Joseph’s Nodule from Transverse Colon Cancer Effectively Treated with SOX plus Bevacizumab Chemotherapy”.

In: *Gan To Kagaku Ryoho* 45.10, S. 1457–1459.

Nolan, C./D. Semer (2012).

“Endometrial cancer diagnosed by Sister Mary Joseph nodule biopsy: Case report”.

In: *Gynecol Oncol Case Rep* 2.3, S. 110–111.

DOI: 10.1016/j.gynor.2012.06.003.

Norman, J. T. et al. (Jan. 1998).

“Umbilical metastasis (Sister Mary Joseph’s nodule) in a child”.

In: *Pediatr Radiol* 28.1, S. 56–58.

DOI: 10.1007/s002470050293.

O’Connor-Byrne, N. et al. (Juni 2020).

“Sister Mary Joseph nodule in mantle cell lymphoma”.

In: *Lancet Oncol* 21.6, e337.

DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30203-5.

Oshiro, H. et al. (Juli 2015).

“Retrograde Lymphatic Spread of Esophageal Cancer: A Case Report”.

In: *Medicine (Baltimore)* 94.27, e1139.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- DOI: 10.1097/MD.0000000000001139.
- Otsuka, I. (Sep. 2019).
“Cutaneous Metastases in Ovarian Cancer”.
In: *Cancers (Basel)* 11.9.
DOI: 0.1200/JCO.2015.62.3397.
- Paget, S. (Aug. 1889).
“The distribution of secondary growths in cancer of the breast”.
In: *Cancer Metastasis Rev* 8.2, S. 98–101.
- Piura, B. et al. (Okt. 2006).
“Sister Mary Joseph’s nodule originating from endometrial carcinoma incidentally detected during surgery for an umbilical hernia: a case report”.
In: *Arch Gynecol Obstet* 274.6, S. 385–388.
DOI: 10.1007/s00404-006-0189-0.
- Poncelet, C. et al. (1996).
“Umbilical metastasis of an endometrial adenocarcinoma: ‘Sister (Mary) Joseph’s nodule’. Review of the literature”.
In: *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 25.8, S. 799–803.
- Powell, F. C. et al. (Apr. 1984).
“Sister Mary Joseph’s nodule: a clinical and histologic study”.
In: *J Am Acad Dermatol* 10.4, S. 610–615.
DOI: 10.1016/s0190-9622(84)80265-0.
- Qaseem, A. et al. (Sep. 2019).
“Cancer of Unknown Primary: A Review on Clinical Guidelines in the Development and Targeted Management of Patients with the Unknown Primary Site”.
In: *Cureus* 11.9, e5552.
DOI: 10.7759/cureus.5552.
- Rakha, E. A. et al. (Aug. 2012).
“The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma”.
In: *Cancer* 118.15, S. 3670–3680.
DOI: 10.1002/cncr.26711.
- Righi, L. et al. (Apr. 2003).
“Role of CD31/platelet endothelial cell adhesion molecule-1 expression in in vitro and in vivo growth and differentiation of human breast cancer cells”.
In: *Am J Pathol* 162.4, S. 1163–1174.
DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63912-0.
- Schackert, G./I. J. Fidler (Juni 1988).

Literatur- und Quellenverzeichnis

- “Site-specific metastasis of mouse melanomas and a fibrosarcoma in the brain or meninges of syngeneic animals”.
In: *Cancer Res* 48.12, S. 3478–3484.
- Seligmann, J. F. et al. (März 2017).
“Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: analysis from 2530 patients in randomised clinical trials”.
In: *Ann Oncol* 28.3, S. 562–568.
DOI: 10.1093/annonc/mdw645.
- Seyfried, T. N./L. C. Huysentruyt (2013).
“On the origin of cancer metastasis”.
In: *Crit Rev Oncog* 18.1-2, S. 43–73.
DOI: 10.1615/critrevoncog.v18.i1-2.40.
- Shetty, M. R. (Nov. 1990).
“Metastatic tumors of the umbilicus: a review 1830-1989”.
In: *J Surg Oncol* 45.3, S. 212–215.
DOI: 10.1002/jso.2930450316.
- Siegel, R. L. et al. (Jan. 2022).
“Cancer statistics, 2022”.
In: *CA Cancer J Clin* 72.1, S. 7–33.
DOI: 10.3322/caac.21708.
- Steck, W. D./E. B. Helwig (Juli 1965).
“Tumors of the Umbilicus”.
In: *Cancer* 18, S. 907–915.
- Storer, H. R. (1864).
“Circumscribed tumour of the umbilicus closely simulating umbilical hernia”.
In: *Boston Med and Surg J*, S. 73.
- Sugarbaker, P. H. (1998).
“Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis”.
In: *Semin Surg Oncol* 14.3, S. 254–261.
DOI: 10.1002/(sici)1098-2388(199804/05)14:3<254::aid-ssu10>3.0.co;2-u.
- (Sep. 2001).
“Sister Mary Joseph’s sign”.
In: *J Am Coll Surg* 193.3, S. 339–340.
DOI: 10.1016/s1072-7515(01)01015-8.
- Szadkowska, M. A. et al. (2023).

Literatur- und Quellenverzeichnis

- “Diagnosis and treatment of peritoneal carcinomatosis - a comprehensive overview”.
In: *Pol J Radiol* 88, e89–e97.
DOI: 10.5114/pjr.2023.125027.
- Takahashi, H. et al. (Juli 2020).
“Transcriptomic Profile of Lymphovascular Invasion, a Known Risk Factor of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Metastasis”.
In: *Cancers (Basel)* 12.8.
DOI: 10.3390/cancers12082033.
- Tareen, S. A. et al. (März 2019).
“Prostate Cancer Metastatic to the Peritoneum: A Road Less Traveled by a Common Malignancy”.
In: *Cureus* 11.3, e4222.
DOI: 10.7759/cureus.4222.
- Thiery, J. P. (Dez. 2003).
“Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies”.
In: *Curr Opin Cell Biol* 15.6, S. 740–746.
DOI: 10.1016/j.ceb.2003.10.006.
- Timar, J./K. Kashofer (Dez. 2020).
“Molecular epidemiology and diagnostics of KRAS mutations in human cancer”.
In: *Cancer Metastasis Rev* 39.4, S. 1029–1038.
DOI: 10.1007/s10555-020-09915-5.
- Turner, Grey G. (Jan. 1919).
“Local discoloration of the abdominal wall as a sign of acute pancreatitis”.
In: *Br J Surg* 7, S. 394–395.
- Ulfig, Norbert (2005).
Kurzlehrbuch Embryologie.
1. Edition.
Thieme/KNO VA.
ISBN: 3131395818.
- Urbano, F. L. (2001).
“Sister Joseph’s Nodule”.
In: *Hosp Physician* 37, S. 33–35.
- Van den Eynden, G. G. et al. (Juni 2006).
“Distinguishing blood and lymph vessel invasion in breast cancer: a prospective immunohistochemical study”.
In: *Br J Cancer* 94.11, S. 1643–1649.
DOI: 10.1038/sj.bjc.6603152.

- Walshe, W. H. (1846).
“Post-peritoneal cellular tissue”.
In: *The nature and treatment of cancer*, S. 311–312.
- Ward, E. et al. (2004).
“Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status”.
In: *CA Cancer J Clin* 54.2, S. 78–93.
DOI: 10.3322/canjclin.54.2.78.
- Yan, L. et al. (Aug. 2018).
“Umbilical Lesions: Clinicopathologic Features of 99 Tumors”.
In: *Int J Surg Pathol* 26.5, S. 417–422.
DOI: 10.1177/1066896918758916.
- Zaren, H. A. (2002).
“Who was Sister Mary Joseph?”
In: *Curr Surg* 59.1, S. 41–46.
DOI: 10.1016/s0149-7944(01)00558-x.
- Zhang, Y. Y. et al. (Aug. 2018).
“CD31 regulates metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma via the ITGB1-FAK-Akt signaling pathway”.
In: *Cancer Lett* 429, S. 29–40.
DOI: 10.1016/j.canlet.2018.05.004.
- Zhou, H. Y. et al. (Dez. 2014).
“Cutaneous metastasis from pancreatic cancer: A case report and systematic review of the literature”.
In: *Oncol Lett* 8.6, S. 2654–2660.
DOI: 10.3892/ol.2014.2610.

Lebenslauf

Persönliche Informationen

Name: Konstantin Schürheck
Geburtsdatum: 21. August 1990
Geburtsort: Lemgo

Studium

2009	Allgemeine Hochschulreife am Marianne-Weber-Gymnasium, Lemgo
2010-2015	Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock (<i>einschließlich dem 1. und 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung</i>)
2015-2016	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover (<i>einschließlich dem 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung</i>)

Berufliche Tätigkeit

11/2016	Approbation als Arzt (<i>Ärzttekammer Niedersachsen</i>)
seit 12/2016	Arzt in Weiterbildung der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Klinikum Lippe
01/2023	Anerkennung als Facharzt für Viszeralchirurgie (<i>Ärzttekammer Westfalen-Lippe</i>)
11/2023	Ernennung zum Funktionsoberarzt der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Klinikum Lippe

Sonstiges

2009-2010	Zivildienst am Klinikum Lippe, Lemgo
-----------	---

Danksagung

Mein Dank gilt besonders [REDACTED] für die Überlassung dieses spannenden Themas, für seine Expertise bei der Auswertung der durchgeführten Untersuchungen, für seine geduldige Betreuung und für die Ermöglichung der Promotion.

Ebenso möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Pathologischen Instituts am Klinikum Lippe und zuvorderst bei [REDACTED] für die Unterstützung bedanken.

Ein weiterer großer Dank gilt [REDACTED], der meine andauernde Ausbildung zum Chirurgen stets begleitet und mich fortwährend zur Fertigstellung dieser Arbeit motiviert hat.

Meiner Familie danke ich für ihre Geduld und lebenslange Unterstützung von ganzem Herzen.