

Beate Rau · Pompiliu Piso
Alfred Königsrainer *Hrsg.*

Peritoneale Tumoren und Metastasen

Operative, intraperitoneale und
systemische Therapie

EXTRAS ONLINE

 Springer

Peritoneale Tumoren und Metastasen

Beate Rau
Pompiliu Piso
Alfred Königsrainer
(Hrsg.)

Peritoneale Tumoren und Metastasen

Operative, intraperitoneale und systemische Therapie

Mit 140 Abbildungen

Herausgeber:

Beate Rau

Charité Campus Virchow-Klinikum
Berlin, Germany

Pompiliu Piso

Krankenhaus Barmherzige Brüder
Regensburg, Germany

Alfred Königsrainer

Universitätsklinikum Tübingen
Tübingen, Germany

Die im Anhang zusammengefassten Checklisten finden Sie zum Ausdrucken und zum Download auch unter <http://www.springer.com/de/book/9783662544990>.

Videos zum Buch unter <http://www.springermedizin.de/vzb-peritoneale-tumoren>.

ISBN 978-3-662-54499-0

978-3-662-54500-3 (eBook)

<https://doi.org/10.1007/978-3-662-54500-3>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Fotonachweis Umschlag: © Prof. Dr. med. Christina Pfannenber, Tübingen/bearbeitet von deblik Berlin

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist Teil von Springer Nature
Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Geleitwort

Why is it that a large number of world opinion leaders in gastrointestinal cancer have recently focused such great time and effort on peritoneal tumors? Carcinomatosis from gastrointestinal cancer has been a diagnosis treated by palliation for many decades. It is hard to know for sure where the stimulus for efforts such as Therapie Peritonea ler Tumoren first started. I suggest that the origins of this new attitude toward the management of carcinomatosis had two beginnings. First, clinical research showed that dissemination of cancer on peritoneal surfaces or at a surgical resection site was a terrible ongoing problem in gastrointestinal oncology (Chu et al. 1989, Jayne et al. 2002, Sadeghi et al. 2000). Something needed to be done! Second, Dedrick and colleagues borrowed pharmacologic concepts from the literature on chronic peritoneal dialysis that suggested prolonged exposure of cancer chemotherapy to peritoneal surfaces if intraperitoneal administration was used. Pharmacologic data from intraperitoneal administration of anticancer drugs showed the potential for control of small peritoneal nodules and a reduced systemic toxicity (Dedrick et al. 1978, Speyer et al. 1980).

The augmentation of cancer chemotherapy cytotoxicity by moderate heat had been known for several decades (Meyer et al. 1989). Also, intraperitoneal heat by itself had shown benefit for control of peritoneal carcinomatosis in animal models (Shiu u. Fortner 1980). It was a logical next step to combine intraperitoneal chemotherapy with intraperitoneal heat in an attempt to maximize the local-regional effect. In 1980, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) was first reported (Spratt et al. 1980).

Early efforts to use an adjuvant HIPEC to prevent peritoneal metastases were initiated in Japan (Fujimoto et al. 1998, Fujimura et al. 1994, Koga et al. 1980). Treatment of gross peritoneal cancer nodules was of little or no benefit in animal models. Also, pharmacologic studies showed surprisingly limited penetration of high concentration of heated intraperitoneal chemotherapy into the surface of peritoneal cancer nodules. Not surprisingly the clinical experiments to prevent peritoneal metastases and local recurrences with HIPEC in high-grade serosal invasive cancers, especially gastric cancer, after complete resection was positive (Koga et al. 1988). These original experiments have been repeated many times and are uniformly successful (Yan et al. 2007). Today these clinical experiments to use HIPEC in primary gastrointestinal cancer to reduce surgical treatment failure at the resection site and on peritoneal surfaces distant to the primary cancer persist. A large group of colorectal cancer patients are at high risk for peritoneal metastases and at least four randomized clinical trials are open for accrual (Sugarbaker 2017a). Resected pancreas cancer has always had a high incidence of local regional and peritoneal surface failure (Sugarbaker 2017b). The possible benefits of adjuvant HIPEC to eliminate peritoneal metastases in selected groups of patients remains to this day. Thirty years after Koga's original efforts, a high priority for clinical investigation persists (Sugarbaker 2017a).

Efforts to treat established carcinomatosis were unsuccessful until the development of peritonectomy procedures and visceral resections to reduce the extent of disease (Sugarbaker 1995). The limited effects of HIPEC, especially its limited penetration into tumor tissue, demanded that disease be reduced to tiny nodules, preferably a non-visible extent of disease. The new concept of cytoreductive surgery to use surgical procedures to allow HIPEC to maintain control of peritoneal dissemination allowed the evolution of potentially curative treatment protocols for many gastrointestinal and gynecologic malignancies. Therapie Peritonea ler Tumoren updates the current treatment options and selection factors needed for successful management of peritoneal metastases. Of course, the surgical requirements of adequate cytoreduction are presented.

So there is good reason why these world opinion leaders have banded together to focus on the current state of the art for PREVENTION and TREATMENT of peritoneal metastases. This is a preventable condition; also treatment for cure is possible in selected patients. HIPEC is being optimized and standardized. Cytoreductive surgery is being standardized. However, peritoneal metastases are a global problem. The educational efforts to expand these efforts globally are now a reality. Therapie Peritonealer Tumoren is a major effort to expand a much needed educational program in peritoneal metastases.

Paul H. Sugarbaker

Washington, DC, USA, January 2018

References

1. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC (1989) Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy: A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 63: 364–367
2. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, deVita V Jr (1978) Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 62: 1–11
3. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T (1998) Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 85: 529–534
4. Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, Takamura H, Hirono Y, et al. (1994) Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: Randomized controlled study. *World J Surg* 18: 150–155
5. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F (2002) Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 89: 1545–1550
6. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Kanayama H, Osaki Y (1980) Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug. *Cancer Res* 44: 1840–1842
7. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Murakami A, et al. (1988) Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer* 61: 232–237
8. Meyer JL, Kapp DS, Fessenden P, Hahn GH (1989) Hyperthermic oncology: Current biology, physics and clinical results. *Pharmac Ther* 42: 251–288
9. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, et al. (2000) Peritoneal carcinomatosis from nongynecologic malignancies. Results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 88: 358–363
10. Shiu MH, Fortner JG (1980) Intraperitoneal hyperthermic treatment of implanted peritoneal cancer in rats. *Cancer Res* 40: 4081–4084
11. Speyer JL, Collins JM, Dedrick RL, Brennan MF, Buckpitt AR, et al (1980) Phase 1 and pharmacologic studies of 5-Fluorouracil administered intraperitoneally. *Cancer Res* 40: 567–572
12. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J (1980) Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 40: 256–260
13. Sugarbaker PH (1995) Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 221: 29–42
14. Sugarbaker PH (2017a) The seven best of PSOGI 2016. *Ann Surg Oncol* 24: 870–874
15. Sugarbaker PH (2017b) Strategies to improve local control of resected pancreas adenocarcinoma. *Surg Oncol* 26: 63–70
16. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, et al. (2007) A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 14: 2702–2713

Vorwort

Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Onkologie ist eine der wichtigsten Voraussetzung für eine erfolgreiche Tumorthherapie. Die multimodale Therapie peritonealer Tumoren ist ein Paradebeispiel für eine eng abgestimmte und präzise durchgeführte Behandlung. Die Operation spielt dabei die zentrale Rolle, und die Qualität des Eingriffes ist für die Prognose der Patienten entscheidend.

Das Verständnis und die Relevanz in der Diagnostik und Behandlung peritonealer Tumoren haben in der Onkologie inzwischen eine ganz besondere Rolle eingenommen. Für primäre und sekundäre Tumoren des Peritoneums stand den Patienten in der Vergangenheit lediglich eine systemische palliative Chemotherapie zur Verfügung. Eine wesentliche Verbesserung der tumorassoziierten Symptome zum einen und eine Verlängerung des Überlebens zum anderen konnte dadurch nur in Einzelfällen erreicht werden.

Es ist den Pionieren John Spratt und Paul Sugarbaker zu verdanken, dass die chirurgische Therapie peritonealer Tumoren entwickelt wurde, die sich nun als zytoreduktive Chirurgie des Peritoneums (im Englischen «cytoreductive surgery», CRS) etabliert hat. Da eine Komplettentfernung selten erreicht werden kann, wurde die CRS mit einer intraperitonealen hyperthermen Chemotherapie (HIPEC) kombiniert, um Tumorreste oder auch freie Tumorzellen zytotoxisch zu eliminieren.

In der Zwischenzeit hat sich diese kombinierte chirurgisch-onkologische Therapie weiterentwickelt, und in Abhängigkeit vom Primärtumor haben sich unterschiedliche Strategien und Vorgehensweisen etabliert. Es wurden Studien an unterschiedlichen Zentren durchgeführt, die günstige Ergebnisse zeigten, sodass mittlerweile auch prospektiv randomisierte Multizenterstudien zum Einsatz der CRS und HIPEC auf den Weg gebracht wurden.

Im vorliegenden Buch wird die komplexe Problematik peritonealer Tumoren umfassend dargestellt: von pathologischen Besonderheiten des Peritoneums, Diagnostik und Einschätzung prognostischer Faktoren, wie z.B. dem peritonealen Karzinoseindex (PCI), bis hin zu den verschiedenen Tumorentitäten, insbesondere des Gastrointestinaltrakts. In den jeweiligen Kapiteln wird dem Leser die chirurgische Therapie – durch exzellente Bildgebung und Operationsvideos unterstützt – nähergebracht.

Gleichermaßen wichtig ist es, deutlich zu machen, bei welchen Patienten dieses Konzept nicht angewendet werden sollte, insbesondere wenn eine weit fortgeschrittene und prognostisch ungünstige Erkrankung vorliegt.

Es wird darauf hingewiesen, dass allein das operative Vorgehen inklusive HIPEC bei vielen Primärtumoren mit peritonealer Metastasierung nicht ausreichend ist, den Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen. Vielmehr wird auf multimodale Konzepte mit Kombination aus prä- und postoperativer systemischer Chemotherapie und die interdisziplinäre Diskussion in der Tumorkonferenz verwiesen.

Zum Teil tumorassoziierte Komorbiditäten und postoperative Komplikationen erfordern ein strukturiertes perioperatives Behandlungskonzept. So genannte Standard Operative Procedures (SOP) erleichtern das Management und reduzieren Fehlbläufe. In diesem Buch finden sich SOPs zur Bearbeitung für das eigene Zentrum.

Da nicht jedem Patienten diese Therapieoption in kurativer Intention angeboten werden kann, ist Patienten mit fortgeschrittener peritonealer Metastasierung ein Kapitel zur palliativen Therapie gewidmet.

Es ist unser Anliegen, mit diesem Buch die Leser zu erreichen, die sich mit der Behandlung peritonealer Tumoren auseinandersetzen, und mit den jeweiligen Kapiteln eine Hilfestellung in der Therapieentscheidung an die Hand zu geben. Dabei sollte immer berücksichtigt werden, dass ein Erfolg der chirurgischen Therapie nur mit einer adäquaten Indikation möglich ist!

Beate Rau, Alfred Königsrainer, Pompiliu Piso

Berlin, Tübingen, Regensburg, im Frühjahr 2018

Inhaltsverzeichnis

I Grundlagen

- 1 **Anatomie und Pathologie des Peritoneums** 3
W. Solaß, A. Staebler, F. Fend
- 2 **Pharmakovigilanz topischer Chemotherapie im Peritoneum** 25
S. Burock

II Diagnostik und natürlicher Verlauf

- 3 **Bildgebende Diagnostik bei Tumoren des Peritoneums** 35
B. Klumpp, C. Pfannenberger
- 4 **Rolle der Laparoskopie in der Diagnostik von Tumoren des Peritoneums** 43
A. Brandl, B. Rau
- 5 **Scoring-Systeme für CRS und HIPEC** 49
J. Pelz
- 6 **Natürlicher Verlauf der Peritonealkarzinose** 55
J. Tepel, D. Ajah

III Therapieoptionen der systemischen Therapie

- 7 **Induktive präoperative Chemotherapie bei peritonealen Metastasen von Tumoren des oberen GI-Trakts** 63
P. Thuss-Patience
- 8 **Induktive präoperative Chemotherapie bei peritonealen Metastasen von Tumoren des unteren GI-Trakts inkl. Appendixkarzinom** 73
T. O. Götze, S. E. Al-Batran

IV Therapieoptionen der chirurgischen Zytoreduktion

- 9 **Verfahren der parietalen und viszeralen Peritonektomie im Oberbauch** 85
H. Leebmann, P. Piso
- 10 **Technik der viszeralen und parietalen Peritonektomie im Unterbauch** 95
P. Horvath, A. Königsrainer, I. Königsrainer
- 11 **Verfahren der parietalen und viszeralen Peritonektomie interenterisch** 101
B. Rau, W. Raue
- 12 **Zytoreduktion – Präparationsdevices** 109
H.-G. Rau, P. Busch, I. Yakubov

V Therapieoptionen der intraperitonealen Therapie und experimentelle Ansätze

13	Applikation von IPC, HIPEC und PIPAC	119
	<i>K. van der Speeten, M. Kilian, L. Lemoine</i>	
14	Zytokin-induzierte Seneszenz: eine experimentelle Therapie peritonealer Tumoren	143
	<i>T. Wieder, E. Brenner, H. Braumüller, M. Röcken</i>	
15	Wirkungsmechanismus sowie experimentelle und klinische Daten zur regionalen Hyperthermie	149
	<i>P. Wust, P. Ghadjar</i>	
16	HIPEC im Kindesalter	159
	<i>G. Seitz, J. Fuchs, S. Beckert</i>	

VI Potenziell kurativer Therapieansatz

17	Stellenwert der intraperitonealen Chemotherapie als Prophylaxe nach kurativer Resektion eines gastrointestinalen Karzinoms	167
	<i>P. Horvath, S. Beckert, F. Struller, A. Königsrainer, I. Königsrainer</i>	
18	Indikation von CRS und HIPEC bei Pseudomyxoma peritonei	173
	<i>F. Struller, I. Königsrainer, P. Horvath, A. Königsrainer, S. Beckert</i>	
19	Stellenwert von CRS und HIPEC bei Mesotheliom	181
	<i>B. Rau, M. Rudl, A. Bahr, C. Bures, M. Sinn, A. Brandl</i>	
20	Indikation von CRS und HIPEC beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom	195
	<i>B. Rau, E. Pachmayr, P. Thuss-Patience, A. Brandl</i>	
21	Indikation von CRS und HIPEC bei peritonealen Metastasen kolorektaler Karzinome	209
	<i>L. März, P. Piso</i>	
22	Indikation von CRS und HIPEC bei peritonealen Metastasen von Ovarialkarzinomen	213
	<i>O. Zivanovic, A. Oseledchik</i>	
23	Indikation von CRS und HIPEC bei peritonealen Metastasen von NET und Dünndarmkarzinomen	223
	<i>H. Leebmann, P. Piso</i>	
24	Indikation von CRS und HIPEC bei peritonealen Metastasen von Pankreaskarzinomen	231
	<i>S. Beckert, F. Struller, P. Horvath, I. Königsrainer, A. Königsrainer</i>	
25	Indikation von CRS und HIPEC beim Überraschungsbefund peritoneale Metastasierung	235
	<i>S. Benz</i>	

VII	Palliativer Therapieansatz bei fortgeschrittener peritonealer Metastasierung	
26	Stellenwert der systemischen Chemotherapie bei fortgeschrittener peritonealer Metastasierung	245
	<i>T. Golombek, F. Lordick</i>	
27	Stellenwert der PIPAC bei fortgeschrittener peritonealer Metastasierung	261
	<i>K. Lehmann, W. Solaß, L. Roth, C. B. Tempfer, M. A. Reymond</i>	
VIII	Komplikationen der Peritonealkarzinose und ihre Therapie	
28	Komplikationen bei der palliativen Chemotherapie der Peritonealkarzinose . . .	273
	<i>M. Sinn</i>	
29	Zytoreduktive Chirurgie bei Komplikationen der Peritonealkarzinose	279
	<i>W. Steurer, M. Münch</i>	
30	IPEC, HIPEC, PIPAC, bidirektionale Chemotherapie und Immuntherapie bei Komplikationen der Peritonealkarzinose	287
	<i>M. A. Ströhlein</i>	
IX	Perioperative Behandlung und Prophylaxe therapiebedingter Komplikationen	
31	Präoperatives Management bei Tumoren des Peritoneums	297
	<i>A. Weimann, L. Mantovani-Löffler</i>	
32	Arbeitssicherheit und Umgang mit Zytostatika im OP	305
	<i>G. Glockzin</i>	
33	Vermeidung von Komplikationen bei HIPEC	311
	<i>C. Raspé</i>	
34	Ernährungskonzept bei Tumoren des Peritoneums	317
	<i>S. C. Bischoff</i>	
35	Perioperatives Management	323
	<i>W. Raue, M. Sander, A. Hawliczek</i>	
X	Lebensqualität	
36	Lebensqualität bei CRS und HIPEC	333
	<i>J. Hartmann, C. Bockelmann</i>	
37	Lebensqualität unter PIPAC-Therapie	339
	<i>C. B. Tempfer</i>	

XI Rezidive

38	Nachsorge zur Rezidivprophylaxe bei Tumoren des Peritoneums	351
	<i>R. Hoerbelt, W. Padberg</i>	
39	Lokalisation von Rezidiven bei Tumoren des Peritoneums	357
	<i>I. Gockel, B. Jansen-Winkeln, A. Surov</i>	
40	Therapieoptionen bei Rezidiven von Tumoren des Peritoneums	367
	<i>H. Leebmann, P. Piso</i>	

XII Begleitende Aspekte

41	Stellenwert der Psychoonkologie bei Tumoren des Peritoneums	373
	<i>U. Goerling</i>	
42	Pflegerische Aspekte bei Tumoren des Peritoneums	379
	<i>I. Baumann</i>	

XIII Leitlinienerstellung und Zentrumsbildung

43	Leitlinienerstellung und Zentrumsbildung zur Behandlung peritonealer Tumoren in Deutschland	393
	<i>P. Piso</i>	
44	Leitlinienerstellung und Zentrumsbildung zur Behandlung peritonealer Tumoren in Österreich	399
	<i>T. Bachleitner-Hofmann</i>	
45	Leitlinienerstellung und Zentrumsbildung zur Behandlung peritonealer Tumoren in der Schweiz	405
	<i>T. Steffen</i>	
	Serviceteil	409
	Checklisten zur Behandlung von Tumoren des Peritoneums	410
	Stichwortverzeichnis	445

Autorenverzeichnis

Ajah, Dieudonne

Klinik für Allgemein-, Visceral- und Thoraxchirurgie
Klinikum Osnabrück
Am Finkenhügel 1
49076 Osnabrück
Dieudonne.Ajah@klinikum-os.de

Al-Batran, Salah-Eddin, Prof. Dr. med.

Institut für Klinisch Onkologische Forschung
UCT-University Cancer Center
Krankenhaus Nordwest Frankfurt
Steinbacher Hohl 2–26
60488 Frankfurt
albatran.salah@khnw.de

Bachleitner-Hofmann, Thomas, Univ.-Prof. Dr. med.

Universitätsklinik für Chirurgie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien, Österreich
thomas.bachleitner-hofmann@meduniwien.ac.at

Bahr, Annabelle

Klinik für Chirurgie, Charité Campus Virchow
Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charité Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
annabelle.bahr@charite.de

Baumann, Ilona

Abteilung Anästhesiepflege
Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg
Prüfeninger Straße 86
93049 Regensburg
ilona.baumann@barmherzige-regensburg.de

Beckert, Stefan, Prof. Dr. med.

Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Trans-
plantationschirurgie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
stefan.beckert@med.uni-tuebingen.de

Benz, Stefan Rolf, Prof. Dr. med.

Chefarzt Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Kinderchirurgie
Klinikum Böblingen – Sindelfingen
Kliniken Böblingen
Bunsenstraße 120
71032 Böblingen
s.benz@klinikverbund-suedwest.de

Bischoff, Stephan C., Prof. Dr. med.

Ernährungsmedizin/Prävention und
Genderforschung
Universität Hohenheim
Institut für Ernährungsmedizin 180a
70593 Stuttgart
bischoff.stephan@uni-hohenheim.de

Bockelmann, Christina, Dr. med.

Klinik für Unfallchirurgie
Martin-Luther Krankenhaus Berlin
Caspar-Theyß-Str. 27–31
14193 Berlin
christina.bockelmann@pgdiakonie.de

Brandl, Andreas, Dr. med.

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte &
Campus Virchow-Klinikum
Charité Platz 1
10117 Berlin
andreas.brandl@charite.de

Braumüller, Heidi, Dr.

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg
heidi.braumueller@uniklinik-freiburg.de

Brenner, Ellen

Universitäts-Hautklinik
Eberhard Karls Universität
Liebermeisterstr. 25
72076 Tübingen
ellen.brenner@med.uni-tuebingen.de

Bures, Claudia, Dr. med.

Klinik für Chirurgie, Charité Campus Virchow
Klinikum
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charité Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
claudia.bures@charite.de

Burock, Susen, Dr.

Ärztliche Zentrumskoordination
Charité Comprehensive Cancer Center, Charité
Campus Mitte
Invalidenstraße 80
10115 Berlin
susen.burock@charite.de

Busch, Peter, Dr. med.

Abteilung für Viszeral- und Thoraxchirurgie
HELIOS Amper-Klinikum Dachau
Krankenhausstraße 15
85221 Dachau
peter.busch@helios-kliniken.de

Fend, Falko, Prof. Dr. med.

Institut für Pathologie und Neuropathologie der
Eberhard Karls Universität Tübingen
Abteilung Allgemeine und Molekulare Pathologie
und Pathologische Anatomie
Liebermeisterstraße 8
72076 Tübingen
Falko.Fend@med.uni-tuebingen.de

Fuchs, Jörg, Univ.-Prof. Dr. med.

Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
joerg.fuchs@med.uni-tuebingen.de

Ghadjar, Pirus, PD Dr. med.

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus
Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
pirus.ghadjar@charite.de

Glockzin, Gabriel, PD Dr. med.

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Endokrine
und Minimal-Invasive Chirurgie
Klinikum Bogenhausen
Englschalkinger Straße 77
81925 München
Gabriel.Glockzin@klinikum-muenchen.de

Gockel, Ines, Prof. Dr. med.

Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax-
und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Leipzig, AöR
Liebigstr. 20
04103 Leipzig
ines.gockel@medizin.uni-leipzig.de

Goerling, Ute, Dr. rer. nat.

Charité Comprehensive Cancer Center
Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate
member of Freie Universität Berlin, Humboldt-
Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health
Invalidenstraße 80
10115 Berlin
ute.goerling@charite.de

Golombek, Thomas, Dr. med.

Universitäres Krebszentrum Leipzig
Universitätsklinik Leipzig
Liebigstraße 20
04103 Leipzig
thomas.golombek@medizin.uni-leipzig.de

Götze, Thorsten, PD Dr. med.

Institut für Klinisch Onkologische Forschung
UCT-University Cancer Center
Krankenhaus Nordwest Frankfurt
Steinbacher Hohl 2–26
60488 Frankfurt
goetze.thorsten@khnw.de

Hartmann, Jens, PD Dr. med.

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie
AKH Gruppe, Allgemeines Krankenhaus Celle
Siemensplatz 4
29223 Celle
jens.hartmann@akh-celle.de

Hawliczek, Anja, Dr. med.

Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensiv-
medizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen
Rudolf-Buchheim-Straße 7
35392 Gießen
anja.hawliczek@chiru.med.uni-giessen.de

Hörbelt, Rüdiger, PD Dr. med.

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-,
Transplantations- und Kinderchirurgie
Universitätsklinikum Giessen und Marburg,
Standort Gießen
Rudolf-Buchheim-Straße 7
35392 Gießen
Ruediger.Hoerbelt@chiru.med.uni-giessen.de

Horvath, Philipp, Dr. med. Dr. med. univ.

Klinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
philipp.horvath@med.uni-tuebinge.de

Jansen-Winkeln, Boris, Dr. med.

Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax-
und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Leipzig, AöR
Liebigstr. 20
04103 Leipzig
boris.jansen-winkeln@medizin.uni-leipzig.de

Kilian, Maik, PD Dr. med.

Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Evangelische Elisabeth-Klinik Berlin
Lützowstraße 24–26
10785 Berlin
maik.kilian@pgdiakonie.de

Klumpp, Bernhard, PD Dr. med.

Radiologische Klinik, Diagnostische und
Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
bernhard.klumpp@med.uni-tuebingen.de

Königsrainer, Alfred, Prof. Dr. med.

Klinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
alfred.koenigsrainer@med.uni-tuebingen.de

Königsrainer, Ingmar, PD Dr. med.

Klinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
ingmar.koenigsrainer@med.uni-tuebingen.de

Leebmann, Hubert, Dr.

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg
Prüfeninger Straße 86
93049 Regensburg
hubert.leebsmann@barmherzige-regensburg.de

Lehmann, Kuno, Prof. Dr. med.

Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie
Universität Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich, Schweiz
kuno.lehmann@usz.ch

Lemoine, Lieselotte, MSc.

Department of Surgical Oncology
Universiteit Hasselt
Ziekenhuis Oost-Limburg
Dept of Life Sciences, BIOMED Research Institute,
Oncology Research Cluster
Schiepse Bos 6
3600 Genk, Belgium
lieselotte.lemoine@uhasselt.be

Lordick, Florian, Prof. Dr. med.

Universitäres Krebszentrum Leipzig
Universitätsklinik Leipzig
Liebigstraße 20
04103 Leipzig
florian.lordick@medizin.uni-leipzig.de

Mantovani-Löffler, Luisa, Dr. med.

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Onkologische Chirurgie
Klinikum St. Georg gGmbH
Delitzscher Straße 141
04129 Leipzig
luisa.mantovani@sanktgeorg.de

März, Loreen, Dr. med.

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg
Prüfeninger Straße 86
93049 Regensburg
dr.maerz@icloud.com

Münch, Marina, Dr. med.

Abt. für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Schwer-
punkt Tumor- und Minimal-invasive Chirurgie
Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstraße 110
70376 Stuttgart
marina.münch@rbk.de

Oseledchyk, Anton

Department of Radiology
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
York Avenue 1275
10065 New York, USA
anton.oseledchyk@gmail.com

Pachmayr, Eva

Klinik für Chirurgie, Charité Campus Virchow
Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charité Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
eva.pachmayr@charite.de

Padberg, Winfried, Prof. Dr. med.

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-,
Transplantations- und Kinderchirurgie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg,
Standort Gießen
Rudolf-Buchheim-Straße 7
35392 Gießen
winfried.padberg@chiru.med.uni-giessen.de

Pelz, Jörg, Prof. Dr. med.

Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß-
und Kinderchirurgie
Zentrum für Operative Medizin
Oberdürrbacher Straße 6
97082 Würzburg
pelz_j@ukw.de

Pfannenber, Christina, Prof. Dr. med.

Abteilung für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
christina.pfannenber@med.uni-tuebingen.de

Piso, Pompiliu, Prof. Dr. med. Dr. h.c.

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg
Prüfeninger Straße 86
93049 Regensburg
Pompiliu.Piso@barmherzige-regensburg.de

Raspé, Christoph, Prof. Dr. med.

Klinik für Anästhesiologie und operative
Intensivmedizin
Universitätsklinikum Halle (Saale)
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle
christoph.raspe@uk-halle.de

Rau, Beate, Prof. Dr. med.

Klinik für Chirurgie, Charité Campus Virchow
Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charité Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Beate.Rau@charite.de

Rau, Horst-Günter, Prof. Dr. med.

Abteilung für Viszeral- und Thoraxchirurgie
HELIOS Amper-Klinikum Dachau
Krankenhausstraße 15
85221 Dachau
horst-guenter.rau@helios-kliniken.de

Raue, Wieland, PD Dr. med.

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
AKH-Gruppe, Allgemeines Krankenhaus Celle
Siemensplatz 4
29223 Celle
Wieland.raue@akh-celle.de

Reymond, Marc A., Prof. Dr. med.

Klinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
marc.reymond@med.uni-tuebingen.de

Röcken, Martin, Prof. Dr. med.

Universitäts-Hautklinik
Universitätsklinikum Tübingen
Liebermeisterstraße 25
72076 Tübingen
martin.roecken@med.uni-tuebingen.de

Roth, Lilian, Dr. med.

Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie
Universität Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich, Schweiz
lilian.roth@usz.ch

Rudl, Marc

Institut für Pathologie
Charité Campus Mitte
Virchow Klinikum
Charité Platz 1
10170 Berlin
marc.rudl@charite.de

Sander, Michael, Univ.-Prof. Dr. med.

Klinik für Anästhesiologie, Operative
Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen
Rudolf-Buchheim-Straße 7
35392 Gießen
michael.sander@chiru.med.uni-giessen.de

Seitz, Guido, Univ.-Prof. Dr. med.

Klinik für Kinderchirurgie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg
Baldinger Straße
35033 Marburg
Guido.Seitz@med.uni-marburg.de

Sinn, Marianne, PD Dr. med.

Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie
Charité Universitätsmedizin Berlin,
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
marianne.sinn@charite.de

Solaß, Wiebke, Dr. med.

Institut für Pathologie und Neuropathologie der
Eberhard Karls Universität Tübingen
Abteilung Allgemeine und Molekulare Pathologie
und Pathologische Anatomie
Liebermeisterstraße 8
72076 Tübingen
wiebke.solass@med.uni-tuebingen.de

Staebler, Annette, PD Dr. med.

Institut für Pathologie und Neuropathologie
der Eberhard Karls Universität Tübingen
Abteilung Allgemeine und Molekulare Pathologie
und Pathologische Anatomie
Liebermeisterstraße 8
72076 Tübingen
annette.staebler@med.uni-tuebingen.de

Steffen, Thomas, Dr. med.

Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Endokrin- und
Transplantationschirurgie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
9007 St. Gallen, Schweiz
thomas.steffen@kssg.ch

Steurer, Wolfgang, Prof. Dr. med.

Abt. für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Schwer-
punkt Tumor- und Minimal-invasive Chirurgie
Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstraße 110
70376 Stuttgart
Wolfgang.Steurer@rbk.de

Ströhlein, Michael, Prof. Dr. med.

Klinik für Viszeral- Gefäß- und Transplantations-
chirurgie
Klinikum der priv. Universität Witten/Herdecke
Campus Köln-Merheim
Ostmerheimer Straße 200
51109 Köln
StroehleinM@kliniken-koeln.de

Struller, Florian, Dr. med. Dr. med. univ.

Klinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
florian.struller@med.uni-tuebingen.de

Surov, Alexey, Prof. Dr. med.

Klinik und Poliklinik für Diagnostische
und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Leipzig, AÖR
Liebigstr. 20
04103 Leipzig
Alexey.Surov@medizin.uni-leipzig.de

Tempfer, Clemens, Prof. Dr. med.

Universitäts-Frauenklinik der
Ruhr Universität Bochum
Marien Hospital Herne
Hölkeskampring 40
44623 Herne
clemens.tempfer@marienhospital-herne.de

Tepel, Jürgen, PD Dr. med.

Klinik für Allgemein-, Visceral- und Thoraxchirurgie
Klinikum Osnabrück
Am Finkenhügel 1
49076 Osnabrück
Juergen.Tepel@klinikum-os.de

Thuss-Patience, Peter, PD Dr. med.

Medizinische Klinik m.S. Hämatologie,
Onkologie und Tumorummunologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
peter.thuss@charite.de

van der Speeten, Kurt, Prof. Dr. med.

Department of Surgical Oncology
Universiteit Hasselt
Ziekenhuis Oost-Limburg
Dept of Life Sciences, BIOMED Research Institute,
Oncology Research Cluster
Schiepse Bos 6
3600 Genk, Belgien
kurt.vanderspeeten@zol.be

Weimann, Arved, Prof. Dr. med.

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Onkologische Chirurgie
Klinikum St. Georg gGmbH
Delitzscher Straße 141
04129 Leipzig
Arved.Weimann@sanktgeorg.de

Wieder, Thomas, Prof. Dr. rer. nat.

Universitäts-Hautklinik
Eberhard Karls Universität
Liebermeisterstr. 25
72076 Tübingen
thomas.wieder@med.uni-tuebingen.de

Wust, Peter, Prof. Dr. med. Dipl.-Phys.

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Charité Universitätsmedizin Berlin,
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
peter.wust@charite.de

Yakubov, Igor, Dr. med.

Abteilung für Viszeral- und Thoraxchirurgie
HELIOS Amper-Klinikum Dachau
Krankenhausstraße 15
85221 Dachau
Igor.Yakubov@helios-kliniken.de

Zivanovic, Oliver, MD, Prof. Dr. med.

Gynecology Service, Department of Surgery
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
York Avenue 1275
10065 New York, USA
zivanovo@mskcc.org

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Bauchhöhlenexpander	HER2	«human epidermal growth factor receptor 2»
ACTH	adrenokortikotropes Hormon	HF	Hochfrequenz
ADH	antidiuretisches Hormon	HIPEC	hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
AEG	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs	HQL	Health Related Quality of Life
AMG	Arzneimittelgesetz	HSM	Hochspezialisierte Medizin
APC	Argon-Plasma-Koagulation	HSP	Heat-shock-Proteine
BMI	Body Mass Index	ICH	Immunhistochemie
BMPM	«benignes» multizystisches Mesotheliom	IFN	Interferon
CC, CCR	komplette makroskopische Zytoreduktion, «complete cytoreduction»	IP	intraperitoneal
CI	Cardiac Index	IPC, IPEC	intraperitoneale Chemotherapie
CLM	«colon liver metastases»	ISH	In-situ-Hybridisierung
CME	komplette mesokolische Exzision	KOF	Körperoberfläche
CPP	komplette Peritonektomie	KRK	kolorektales Karzinom
CRD	«complete redistribution»	LAMN	«low-grade» adenomuzinöse Neoplasie der Appendix
CRP	C-reaktives Protein	LLM	«liver-limited metastases»
CRS	zytoreduktive Operation, «cytoreductive surgery»	LQ	Lebensqualität
CT	Computertomographie	LSS	Lesion Size Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	MAP	mittlerer arterieller Druck
DCF	Docetaxal/Cisplatin/5-FU	MKA	muzinöses kolorektales Adenokarzinom
DMPM	diffuses malignes peritoneales Mesotheliom	MM	malignes Mesotheliom
DPAM	disseminierte peritoneale Adenomuzinose	MMC	Mitomycin C
DSRCT	desmoplastischer Rundzelltumor	MRT	Magnetresonanztomographie
DWI	diffusionsgewichtete Bildgebung	Nd:YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
EBVS	«electrothermal bipolar vessel sealing»	NET	neuroendokriner Tumor
ECF	Epirubicin/Cisplatin/5-FU	NIPEC	normotherme intraperitoneale präoperative Chemotherapie
ECX	Epirubicin/Cisplatin/Capecitabin	NIPS	neoadjuvante intraperitoneale und systemische Chemotherapie
EGDT	«early goal directed therapy»	NK	Neurokinin
EGFR	«epidermal growth factor receptor»	NRS	Nutritional Risk Score
EIPL	extensive intraperitoneale Lavage	ONS	«oral nutritional supplement»
EN	enterale Ernährung, «enteral nutrition»	OPSI	«overwhelming post-splenectomy infection»
EOF	Epirubicin/Oxaliplatin/5-FU	OS	Gesamtüberleben
EOX	Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabin	OVCAR	Ovarialkarzinomzelllinie
EPIC	frühe postoperative intraperitoneale Chemotherapie	PBA	palliativmedizinisches Basisassessment
ERAS	«enhanced recovery after surgery»	PC	Peritonealkarzinose
EUS	Endosonographie	PCE	Peritonealhöhlenexpander
EUS-FNA	endosonographische Feinnadelaspiration	PCI	Peritonealkarzinose-Index, Peritoneal Cancer Index
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy	PD1	«programmed cell death protein 1»
FFP	Fresh Frozen Plasma	PDA	Periduralanästhesie
FLIC	Functional Living Index – Cancer	PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
FLOT	5-FU/Leucovorin/Oxaliplatin/Docetaxel	PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
G-CSF	«granulocyte- colony stimulating factor»	PET	Positronenemissionstomographie
GefStoffV	Gefahrstoffverordnung	PFS	progressionsfreies Überleben
GHS	Global Health Status	PIPAC	Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy
GIST	gastrointestinaler Stromatumor	PMCA	peritoneale muzinöse Karzinomatose
GOG	Gynecologic Oncology Group		
GPS	Abdominal Gravity PC Score		

pmCRC	peritoneal metastasiertes kolorektales Karzinom
PMP	Pseudomyxoma peritonei
PN	parenterale Ernährung, «parenteral nutrition»
PNI	Prognostic Nutritional Index
POC	Point of Care
PPM	primäre peritoneale Malignome
PS	Peritonealsarkomatose
PSDSS	Peritoneal Surface Disease Severity Score
PTEG	«percutaneous transesophageal gastrostomy tube»
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire
Rb	Retinoblastomprotein
RCT	regionale Chemotherapie
RESIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
RPD	«random proximal distribution»
RT	Radiotherapie
SAHF	Seneszenz-assoziierte Heterochromatinfoki
SAR	spezifische Absorptionsrate
SASP	Seneszenz-assoziiierter sekretorischer Phänotyp
SA-β-Gal	Seneszenz-assoziierte β-Galaktosidase
SIRS	«systemic inflammatory response syndrome»
SMRP	«serum mesothelin-related protein»
SPAAT	Simplified Preoperative Assessment for Appendix Tumor Score
SPCI	Simplified Peritoneal Cancer Index
SPP	selektive Peritonektomie
SSV	systolische Schlagvolumenvarianz
STAT	«signal transducer and activator of transcription»
SV	Schlagvolumen
SvO₂	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
TIFS	Telomerschaden-induzierter Fokus
TNF	Tumornekrosefaktor
TRGS	Technische Regeln für Gefahrstoffe
US	Ultraschall
VGEF	«vascular endothelial growth factor»
WCD	«widespread cancer distribution»
WDPM	«well-differentiated papillary mesothelioma»
ZIS	Zytokin-induzierte Seneszenz

Grundlagen

Inhaltsverzeichnis

- Kapitel 1** **Anatomie und Pathologie des Peritoneums – 3**
W. Solaß, A. Staebler, F. Fend
- Kapitel 2** **Pharmakovigilanz topischer Chemotherapie
im Peritoneum – 25**
S. Burock

Anatomie und Pathologie des Peritoneums

W. Solafß, A. Staebler, F. Fend

1.1 Das normale Peritoneum – 5

1.2 Embryologie – 5

1.3 Morphologie – 6

1.3.1 Mesothel – 6

1.3.2 Basalmembran – 6

1.3.3 Submesotheliale Schicht – 6

1.3.4 Peritoneales lymphatisches System – 7

1.3.5 Peritoneale Vaskularisation – 8

1.4 Funktionen des Peritoneums – 8

1.4.1 Phänotypische oder biochemische Marker
der Mesothelzellen – 9

1.4.2 Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren – 9

1.4.3 Synthese der extrazellulären Matrix (ECM) – 9

1.4.4 Prokoagulatorische und fibrinolytische Eigenschaften – 10

1.4.5 Hyaluronsynthese und Erkennung – 10

1.4.6 Sialinsäuresynthese und Erkennung – 10

1.4.7 Immunkompetente und regulatorische Eigenschaften – 11

1.5 Molekulare Pathologie der peritonealen Metastasierung – 11

1.5.1 Ablösen von Tumorzellen aus dem Primärtumor – 12

1.5.2 Dissemination und Transport in die Peritonealhöhle – 12

1.5.3 Anhaftung an der peritonealen Oberfläche – 12

1.5.4 Invasion des Mesothels – 12

1.5.5 Neoangiogenese – 14

1.5.6	Tumorwachstum	– 15
1.5.7	Epithelial-mesenchymale Transition (EMT) und mesothelial-mesenchymale Transition (MMT)	– 15
1.6	Primäre peritoneale Tumoren	– 15
1.6.1	Malignes peritoneales Mesotheliom (MPM)	– 16
1.6.2	Primäres papilläres seröses Karzinom des Peritoneums (PPSK)	– 17
1.7	Sekundäre peritoneale Tumoren (peritoneale Metastasen)	– 18
1.7.1	Siegelringkarzinom (SRK)	– 19
1.7.2	Pseudomyxoma peritonei (PMP)	– 19
1.8	Pathologische Beurteilung des Therapieansprechens	– 20
	Literatur	– 21

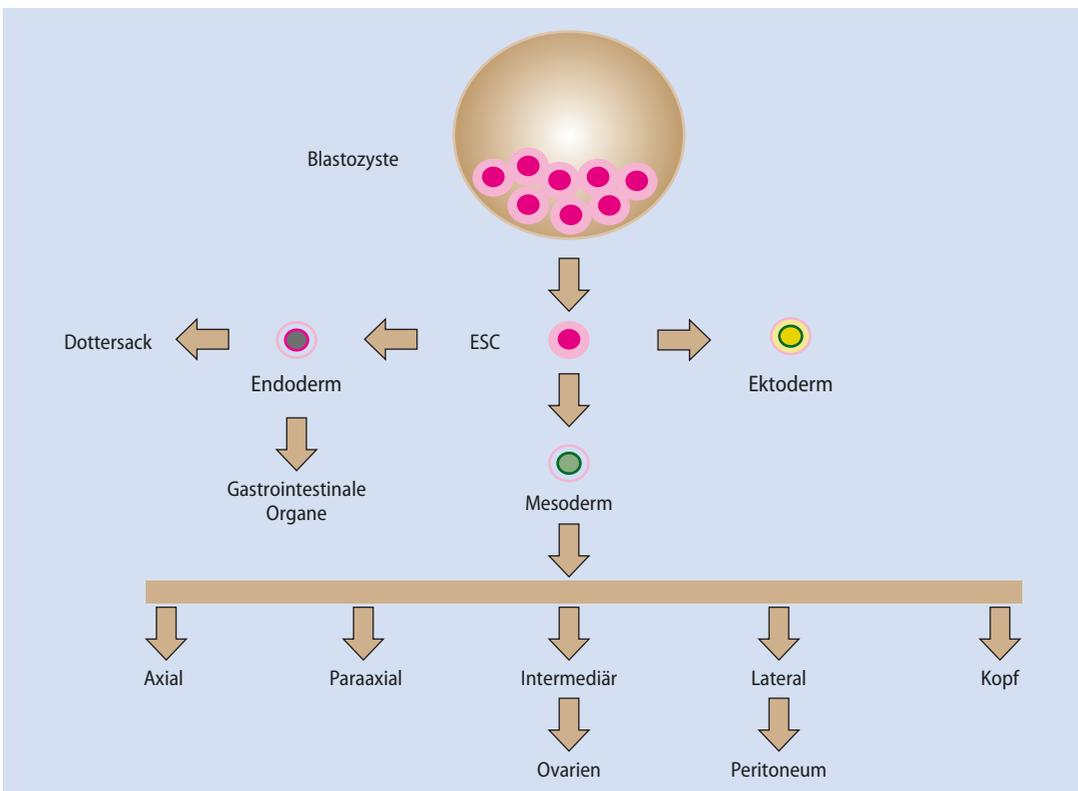
1.1 Das normale Peritoneum

Das Peritoneum ist mit ca. 2 m² die größte seröse Membran des menschlichen Körpers. Bei Männern handelt es sich um einen geschlossenen Raum, bei Frauen besteht hingegen über die Tubenöffnungen, den Uterus und die Vagina eine Kommunikation zwischen peritonealem Raum und äußerem Genitale. Das Peritoneum wird in das parietale und das viszerale Peritoneum unterteilt. Das parietale Peritoneum (etwa 30 % der gesamten Peritonealfäche) bedeckt die Bauchwand und das viszerale Peritoneum (ca. 70 % der Fläche) die intraabdominellen Organe. Beide Peritonealschichten gleiten dank eines serösen Flüssigkeitsfilmes aufeinander, und der zwischen ihnen befindliche Raum, die Peritonealhöhle, bleibt im gesunden Zustand ein virtueller Raum mit einem neutralen Druck, der mit der Atmung und den Zwerchfellexkursionen ständig zwischen positiv und negativ oszilliert.

1.2 Embryologie

Viele Aspekte der funktionellen Anatomie des Gastrointestinaltraktes, insbesondere des Darms und des Peritoneums, finden ihre Erklärung in der Embryologie. Der menschliche Körper entwickelt sich ausgehend von den drei Keimblättern: Endoderm, Mesoderm und Ektoderm. Es handelt sich dabei um grundsätzlich unterschiedliche Gewebetypen, die sich im Verlauf ihrer weiteren Differenzierung zu den verschiedenen, spezialisierten Organen des Körpers entwickeln. Das Peritoneum entwickelt sich dabei aus der lateralen Platte des Mesoderms. Auch die Ovarien leiten sich vom Mesoderm ab, aber von der intermediären Platte (Abb. 1.1).

Im klinischen Alltag ist diese unterschiedliche Herkunft relevant, da die Bestimmung von epithelialen und mesothelialen Markern es erlaubt, den Ursprung von Peritonealtumoren zuzuordnen (s. unten). Umgekehrt erklärt die ähnliche embryologische Herkunft des ovariellen Oberflächenepithels und des Peritoneums auch die



▣ **Abb. 1.1** Embryologie des Mesothels. Die Pleura und das Peritoneum stammen von der lateralen Platte des Mesoderms. Die Ovarien leiten sich von der intermediären

Platte des Mesoderms ab. Im Gegensatz dazu stammen alle gastrointestinalen Organe vom Endoderm. (ESC embryonale Stammzelle)

Schwierigkeit, zwischen einem Ovarialkarzinom und einem primären papillären Peritonealkarzinom immunhistochemisch zu unterscheiden.

Jedoch zeigen die serösen Membranen trotz des mesodermalen Ursprungs viele Ähnlichkeiten mit Epithelien – etwa funktionale Verbindungen («tight junctions», «gap junctions», «adherens junctions», Desmosomen usw.), eine apikobasale Orientierung, Zytokeratine und oberflächliche Mikrovilli –, sodass die Differenzialdiagnose der verschiedenen Peritonealtumoren trotz moderner Untersuchungs- und Charakterisierungstechniken eine Herausforderung bleiben kann.

Auch die komplexe Innervation des Peritoneums findet ihre Erklärung in der Embryologie. Während der Embryogenese wachsen Axone vom Ganglion nodosum und den dorsalen Wurzelganglien in den Darm, um dort die extrinsische Innervation zu bilden. Haben sie erst einmal die enterischen Organe erreicht, wachsen sie weiter, um die Innervation zu ermöglichen. Zerebrospinale Nerven des parietalen Peritoneums (T6 – T12) haben die gleiche segmentale Gliederung wie die unteren thorakalen Dermatome. Das intrinsische Nervensystem (ENS) stammt von der Neuralleiste ab (Ratcliff 2011). Da die Darmanlage und ihre Anhängsel als Mittellinienorgane wachsen, ist ihre splanchnische Innervation bilateral und der viszerale Schmerz wird in der Mittellinie gefühlt (Struller et al. 2018). Es gibt keine eigenen Nervenfasern im viszeralen Peritoneum.

1.3 Morphologie

Das Peritoneum besteht aus drei Schichten: dem Mesothel selbst, einer Basalmembran und einer submesothelialen Schicht (■ Abb. 1.2).

1.3.1 Mesothel

Die Serosa selbst besteht aus einer einfachen Schicht aus Mesothelzellen mit zentralständigem, ovalem Zellkern und mäßigem Zytoplasmagehalt. Es handelt es sich meist um längliche, flache Zellen mit einem Durchmesser von 25 µm. Die Mesothelzellen bilden eine epithelähnliche Schicht und tragen Mikrovilli an ihrer apikalen Oberfläche. Diese Morphologie ist jedoch je nach Region des Abdomens unterschiedlich: Die Anzahl und Länge der Mikrovilli schwankt je nach Organ und Loka-

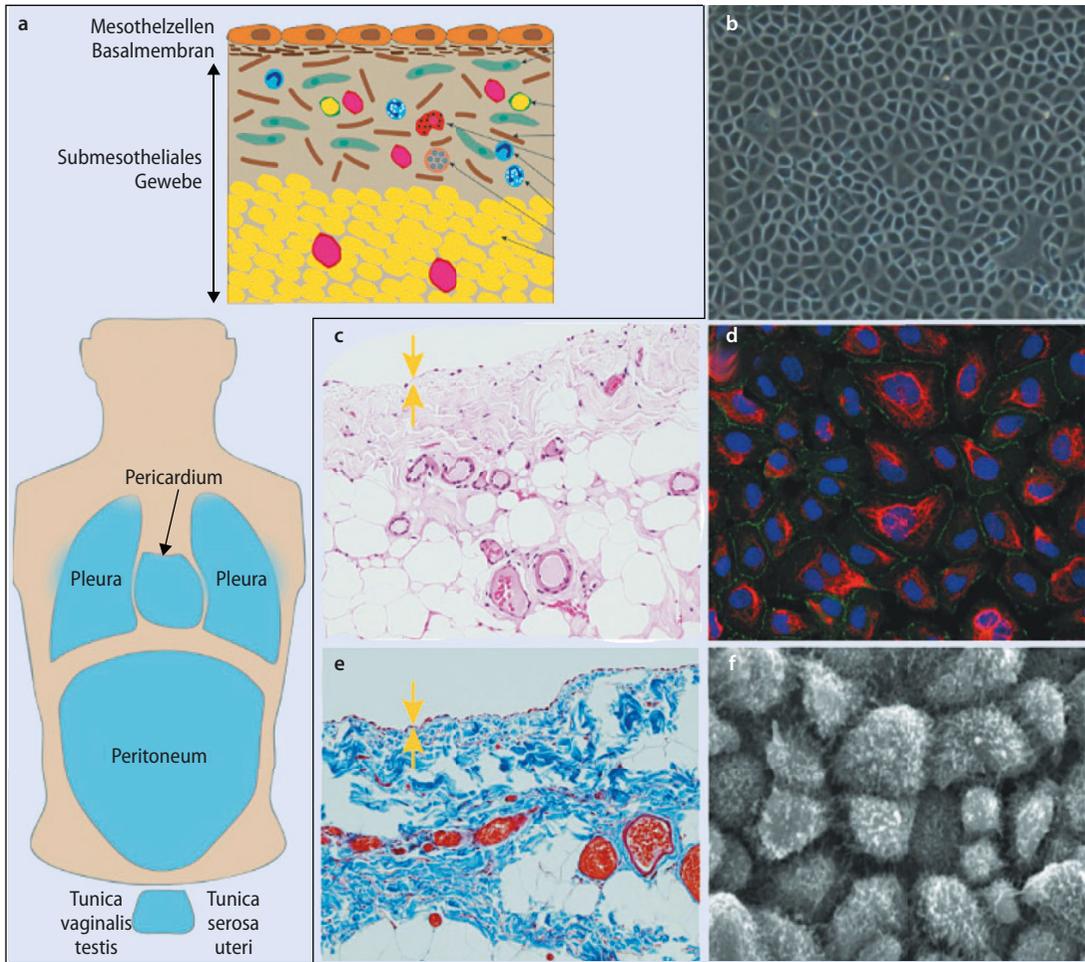
lisation als Zeichen der funktionalen Adaptation. Die Mesothelzellen haben eine kuboide Form auf den parenchymatösen Organen (das viszerale Peritoneum) und auf der peritonealen Seite des Diaphragmas, eine flache Form hingegen am parietalen Peritoneum. Flache Mesothelzellen können aber auch durch eine Verletzung oder andere externe Stimuli dazu angeregt werden, in die kuboide Form zu wechseln. Diese Zellen zeigen dann einen vergrößerten Nukleus mit teilweise prominenten Nukleoli und vermehrten Zellorganellen wie z. B. Mitochondrien und rauem endoplasmatischem Retikulum (RER). Die Mikrovilli an der Oberfläche der Mesothelzellen sezernieren eine Schutzschicht, die Glykokalix, welche aus Glykosaminoglykanen (GAG) besteht, die möglicherweise den Körper gegen Infektionen und Tumordissemination schützt (Baumann et al. 1996). Besonders das Hyaluron, welches eine große Hydrophilie aufweist und ein wasserhaltiges Gelpolymer bildet, trägt zu dieser Funktion bei (Mutsaers 2004, Yung u. Chan 2011).

1.3.2 Basalmembran

Eine dünne Basalmembran liegt unter den Mesothelzellen. Die Basalmembran ist mit dem darunterliegenden Stroma verbunden, welches Blutgefäße, Nerven und ein gut ausgebildetes Lymphgefäßsystem enthält. Diese mechanische Verbindung ist am viszeralen Peritoneum deutlich ausgeprägter als am parietalen Peritoneum. Dieser Unterschied erklärt, warum eine chirurgische viszerale Peritonektomie – im Gegensatz zur parietalen Peritonektomie – in der Regel nicht möglich ist. Die Basalmembran, auch Lamina cribriformis genannt, wird durch kleine Öffnungen am Übergang von zwei oder mehreren Mesothelzellen perforiert, den sog. lymphatischen Stomata (siehe unten).

1.3.3 Submesotheliale Schicht

Die submesotheliale Schicht enthält die Blutgefäße und Nerven zur Versorgung der darüberliegenden Zellen und spielt eine wesentliche Rolle als Verbindung zu den Organen und anderen Strukturen. Zudem verfügt diese Schicht über ein dichtes Lymphgefäßsystem und kann Makrophagen, Lymphozyten und Adipozyten enthalten. Die sub-



■ **Abb. 1.2a–f** Morphologie des Mesothels. **a** Die grundlegende Struktur des Mesothels besteht aus einer einfachen Schicht aus Mesothelzellen, Basalmembran und submesotheliale Gewebe mit Fibroblasten, Blut- und Lymphgefäßen, Kollagenfasern, Entzündungszellen, Nerven und Adipozyten (*oben*). Das Mesothel bedeckt die Oberfläche der inneren Organe und Höhlen und formt die Pleura, das Perikard, das Peritoneum, die Tunica vaginalis testis und die Tunica serosa uteri (*unten*). **b** Bild eines Phasenkontrastmikroskops von parietalen Mesothelzellen eines Nagetiers. **c** Menschliche Biopsie mit einer oberflächlichen Schicht

aus Mesothelzellen (*gelber Pfeil*), darunter die submesotheliale Bindegewebsschicht (HE-Färbung). **d** Mesothelzellen des parietalen Peritoneums eines Nagetiers: Expressions von Zytokeratinen (*rot*) und Zo-1 (*grün*), ein Marker der Zonula occludens. **e** In der Masson-Trichrom-Färbung zeigen sich das Mesothel (*rot*) und Kollagenbündel (*blau*). **f** Bild eines Rasterelektronenmikroskops von parietalen peritonealen Mesothelzellen eines Nagetiers. Es sind viele Mikrovilli auf der Oberfläche zu sehen. (Aus Kawanishi 2016, mit freundlicher Genehmigung)

mesotheliale Schicht des Abdomens steht in anatomischer Kontinuität mit der submesotheliale Schicht des Thorax, was den häufigen Übergang von malignen Tumoren (zum Beispiel von einem malignen Peritonealmesotheliom in die Pleurahöhle) erklärt.

1.3.4 Peritoneales lymphatisches System

Das lymphatische System spielt eine wesentliche Rolle beim Transport von Proteinen, Lipiden und Flüssigkeiten von der Peritonealhöhle in den Blutkreislauf. Dabei drainieren die subdiaphragmalen lymphatischen Gefäße 80 % der Abdominalhöhle und von dort aus in den Ductus lymphaticus und somit in die venöse Zirkulation. In der physiologi-

schen Situation (aktive Absorption) gibt es nur wenige Milliliter Flüssigkeit im Abdomen. Wenn in der Peritonealhöhle die Homöostase zwischen Flüssigkeitszufuhr (z. B. durch unreife Neogefäße mit defekter, funktionell inkompetenter Basalmembran) und Resorption (z. B. durch Obliteration der abführenden Lymphgefäße durch Tumorzellen) nicht mehr gegeben ist, kommt es zur Aszitesbildung. Diese pathologische Situation wird bei etwa der Hälfte der Patienten mit peritonealer Metastasierung beobachtet.

Lymphatische Stomata

Die lymphatischen Stomata (LS) haben eine direkte Verbindung zum darunterliegenden submesothelialen Lymphsystem. Sie gewährleisten die Clearance von Aszites, Bakterien, Tumorzellen und anderen Partikeln aus der Peritonealhöhle. Sie sind in der Peritonealhöhle unterschiedlich verteilt und befinden sich vor allem an der Zwerchfelloberfläche, am Omentum majus, am Ligamentum falciforme, an den Appendices epiploicae des Kolons, an der Schnittstelle zwischen Mesenterium und Dünndarm und im Douglasraum. Die lymphatischen Stomata sind in der Regel geschlossen, können sich aber bei verschiedenen Stimuli (wie z. B. Erhöhung des intraabdominellen Druckes) eröffnen.

«Milky spots»

Die «milky spots» (MS) sind kleine lymphatische Strukturen an der peritonealen Öffnung der lymphatischen Stomata. Sie bestehen hauptsächlich aus einem Reservoir aus Makrophagen und Lymphozyten und spielen eine wichtige Rolle in der peritonealen humoralen und zellulären Immunabwehr (Liu et al. 2015). In der mikroskopischen Betrachtung enthalten «milky spots» ein glomeruläres Netzwerk aus Blutgefäßen, welches einen Flüssigkeitsaustausch zwischen der Peritonealhöhle, dem Blutfluss und dem umgebenden Omentum majus ermöglicht. Die zellulären Komponenten sind um die omentalen Glomeruli angeordnet und liegen direkt unterhalb der diskontinuierlichen mesothelialen Schicht, die charakteristische Poren und Stomata zeigt und somit eine direkte Kommunikation mit der Peritonealhöhle erlaubt.

Im Rasterelektronenmikroskop zeigte sich, dass Makrophagen von aktivierten «milky spots» ihre Membranaktivität deutlich ändern können und durch die interzellulären Stomata der MS in die Peritonealhöhle wandern können (Liu et al. 2016).

1.3.5 Peritoneale Vaskularisation

Die submesotheliale Schicht ist durchzogen von Blut- und Lymphgefäßen. Der totale effektive Blutfluss des menschlichen Peritoneums wird auf etwa 60–100 ml/min geschätzt, was 1–2 % des Herzminutenvolumens entspricht. Das parietale Peritoneum ist durch die zirkumflexen, iliakalen, lumbalen, interkostalen und epigastrischen Arterien versorgt und bildet ein viereckiges Netzwerk aus großen, parallel angeordneten Blutgefäßen und ihren senkrecht verlaufenden Kurzschlüssen. Die parietalen Gefäße drainieren in die Vena cava inferior. Das viszerale Peritoneum erhält seine Blutversorgung aus den drei Hauptarterien der splanchnischen Organe, dem Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior und inferior. Die Arterien sind der Ursprung einer vielfachen Verzweigung in kleine Arterien, welche durch Anastomosen ein ausgeprägtes Netzwerk bilden. Das viszerale Peritoneum drainiert in die Portalvene. Durch das Peritoneum absorbierte Medikamente durchlaufen so einen First-pass-Metabolismus in der Leber.

Sowohl eine Entzündung des Peritoneums als auch eine Tumordinvasion induzieren eine Neoangiogenese, welche sich zu einem überwucherten mikrovaskulären Netzwerk entwickelt. Die Anatomie der neuen Gefäße ist dabei anormal, sie haben eine defekte Ultrastruktur und sind durch erhebliche Größe, variierende Durchmesser, Schlingelung und Blutextravasation charakterisiert.

Eine diffuse Neoangiogenese kann bereits vor dem makroskopischen Auftreten einer peritonealen Metastasierung (PM) beobachtet werden. Die Vermehrung der Oberfläche der peritonealen Kapillaren erhöht den Anteil des Herzminutenvolumens, der das Peritoneum erreicht (Solass et al. 2016).

1.4 Funktionen des Peritoneums

Neben der Tatsache, dass sie die morphologische Hauptkomponente der serosalen Membranen sind, spielen Mesothelzellen weitere funktionelle Schlüsselrollen (Kawanishi 2016).

Eine der grundlegenden Funktionen der Mesothelzellen ist die Bildung einer glatten Oberfläche, welche es den inneren Organen erlaubt, zu gleiten. Weiterhin haben Mesothelzellen verschie-

dene physiologische und biologische Funktionen in unterschiedlichen Prozessen wie Gewebshheilung, Fibrinolyse, Regulation der Inflammation, epithelial-mesenchymale Transition (EMT) und Mediation der intraperitonealen Tumorzellverbreitung. Die Forschung hat die Rolle der Mesothelzellen in unterschiedlichen Stressbedingungen wie Peritonealdialyse, Gewebsverletzung und Heilung sowie Tumorprogression hervorgehoben (Książek 2013).

Zudem hat eine kürzlich durchgeführte Analyse der genetischen Linienverfolgung gezeigt, dass das Mesothel, welches das viszerale Fettgewebe umgibt, ein potenzieller Mitspieler in der Gewebedysfunktion bei Adipositas sein könnte, inklusive der Entwicklung von Fibrose und Entzündung (Chau et al. 2014).

1.4.1 Phänotypische oder biochemische Marker der Mesothelzellen

Mesothelzellen exprimieren ein weites Spektrum an phänotypischen Markern, die auch in epithelähnlichen Geweben beobachtet werden. Diese phänotypischen Marker beinhalten unter anderem: Vimentin und Zytokeratine (Wu et al. 1982), E-Cadherin (Ito et al. 2000), N-Cadherin, Calretinin (Davidson et al. 2001), Zo-1 (Ito et al. 2000), β -Catenin (Ito et al. 2000), Wilms-Tumor-Protein 1 (WT1) (Karki et al. 2014), Mesothelin (Kanamori-Katayama et al. 2011) und D2-40 (Podoplanin) (Schacht et al. 2005).

Zusätzliche biochemische Marker suggerieren eine aktive Rolle der Mesothelzellen im Flüssigkeitstransport sowie in der Initiation und Beendigung der Entzündung. Zu diesen biochemischen Markern gehören: Aquaporin 1, Na^+/K^+ -ATPase, SLC (Lachaud et al. 2014), Integrin β_1 (CD29) (Yuan et al. 2013), CD40 als Mitglied der Familie der Tumornekrosefaktoren-Rezeptoren (TNF) (Basok et al. 2001), «homing cell adhesion molecule» (HCAM, CD44) (Gardner et al. 1995), «intercellular cell adhesion molecule 1» (ICAM-1, CD54), «vascular cell adhesion molecule 1», (VCAM-1, CD106) und «activated leukocyte cell adhesion molecule» (ALCAM, CD166) (Asahina et al. 2009).

1.4.2 Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren

Mesothelzellen produzieren physiologisch oder durch Stimulation verschiedene Zytokine, etwa Interleukin 1 (IL-1) (Demitri et al. 1989), IL-6 (Lanfrancone et al. 1992), IL-8 (Jonjić et al. 1992) und IL-15 (Basok et al. 2001), Granulozyten Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF), Granulozyten-Monozyten-CSF (GM-CSF), Makrophagen-CSF (M-CSF), Monozytenattraktions-Protein-1 (MCP-1) und «regulated on activation normal T expressed and secreted Chemokine» (RANTES) (Basok et al. 2001).

Mesothelzellen synthetisieren zudem verschiedene Wachstumsfaktoren wie «vascular endothelial growth factor» (VEGF) (Gary Lee et al. 2002), «fibroblast growth factor» (bFGF), «transforming growth factor β » (TGF- β), «platelet-derived growth factor» (PDGF), Endothelin-1 (Kimura et al. 2000), «insulin-like growth factor» (IGF), «keratinocyte growth factor» KGF), «hepatocyte growth factor» (HGF) (Adamson u. Bakowska 2001), «heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor» (HB-EGF), «hypoxia-inducible factor» (HIF), Metalloproteinasen (MMP) und Snail-1 (Zinkfinger Transkriptionsrepressor) (Sivertsen et al. 2006). Letztlich können Mesothelzellen reaktive Sauerstoffspezies (ROS) bilden sowie Nitratoxid (NO) und ROS-Fänger, besonders unter der Stimulation durch Stressoren wie Lipopolysaccharide (LPS), Asbest, Methylglyoxal (MGO) und Glykolysierungsendprodukten (AGE) (Sivertsen et al. 2006).

1.4.3 Synthese der extrazellulären Matrix (ECM)

Mesothelzellen synthetisieren Moleküle der ECM wie Typ-I-, -III- und -IV-Kollagen, Elastin, Fibronectin, Laminin und Proteoglykane. Die Höhe der Produktion an ECM wird verstärkt durch IL-1 β , TNF- α , EGF und TGF- β (Owens u. Grimes 1993, Owens u. Milligan 1994, Owens et al. 1996, Kuwahara et al. 1994, Saed et al. 1999, Yang et al. 1999). Das Renin-Angiotensin-System oder Glykosilierungsendprodukte (AGE) stimulieren ebenfalls die ECM-Produktion (Noh et al. 2005).

Somit bilden Mesothelzellen eine schützende und nichtadhäsive Oberfläche für die inneren Organe und das umgebende Gewebe. Die aktivierten

Mesothelzellen können durch die Unterstützung der Zelladhäsion, -invasion und -proliferation eine Metastasierung begünstigen.

1.4.4 Prokoagulatorische und fibrinolytische Eigenschaften

Mesothelzellen steuern das Gleichgewicht zwischen prokoagulatorischen und fibrinolytischen Aktivitäten mittels eines großen Spektrums an Regulatoren. So exprimieren sie den Gewebefaktor («tissue factor», TF), welcher Fibrin durch die Spaltung von Fibrinogen bildet (Bottles et al. 1997). Mesothelzellen exprimieren auch TF-Pathway-Inhibitoren. Auf der anderen Seite produzieren sie fibrinolytische Aktivatoren wie Gewebs-Plasminogen-Aktivator (tPA) (van Hinsbergh et al. 1990), Urokinase-Plasminogen-Aktivator (uPA) und uPA-Rezeptor (uPA-R) (van Hinsbergh et al. 1990).

Mesothelzellen sezernieren zudem die korrespondierenden Inhibitoren: Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) (Sitter et al. 1999), dessen Sekretion wird durch TGF- β , Thrombin und andere Entzündungsfaktoren wie Lipopolysaccharide (LPS), TNF- α und IL-1 reguliert. Defekte der Mesothelzellen und Exposition der Basalmembran führen zu einem Ungleichgewicht zwischen prokoagulatorischen und fibrinolytischen Eigenschaften und zur Bildung von Fibrinbändern zwischen dem Gewebe und den Organen. Diese Bänder können sich zu fibrösen Adhäsionen entwickeln, was zu postoperativen intraabdominellen und Beckenadhäsionen (Maciver et al. 2011), sogenannten Briden, führen kann und in ähnlichen Konditionen auch bei der Pleurafibrose beobachtet wird (Mutsaers et al. 2015).

1.4.5 Hyaluronsynthese und Erkennung

Hyaluron (HA) ist ein nichtsulfatiertes, lineares Glykosaminoglykan, das aus sich wiederholenden Disacchariden von β -(1,4)-Glucuronsäure (GlcUA) und β -(1,3)-N-Acetyl-Glucosaminen (GlcNAc) besteht. HA spielt eine entscheidende Rolle in der Gewebsarchitektur, in der Zellmotilität, der Zelladhäsion und in proliferativen Prozessen des Peritoneums (Naor 2016). Mesothelzellen produzieren vornehmlich große Hyaluronmoleküle

(HMW-Hyaluron) mit großem molekularem Gewicht zwischen 200 und 2000 kDa. Der HA-Katabolismus ist gesteuert durch Hyaluronidasen, mechanische Kräfte und oxidativen Stress. Beim Abbau werden Hyaluronan-Polymere gebildet, die kleiner sind und als niedermolekulares HA (LMW-HA; <200 kDa) bezeichnet werden oder als HA-Oligomere (Jiang et al. 2011). LMW-Hyaluronan hat eine pro-inflammatorische und karzinogene Funktion, wohingegen HMW-HA die gegenteilige Funktion besitzt (Naor 2016). Die HA-Synthese der Mesothelzellen wird durch Entzündung und Exposition gegenüber nichtphysiologischen Lösungen (Peritonealdialyse-Lösung) gesteigert. Ein erhöhter Gehalt an Hyaluronan kann unter physiologischen Bedingungen zur Induktion der EMT der Mesothelzellen führen, was entscheidend für die Zellmigration bei Wundheilung und die Re-Mesothelialisierung ist (Yung u. Chan 2011). CD44 ist der Hauptrezeptor für Hyaluronan und für die Bindung von Epithelzellen des Magens und des Ovars an das Mesothel verantwortlich (Nishimura et al. 1996). Die Hyaluronan-CD44-Interaktion ist notwendig für die Extravasation von aktivierten T-Zellen aus dem Blutkreislauf an den Ort der Entzündung (Dengrele et al. 1997). Es gibt zudem Daten, die zeigen, dass das Vermögen von CD44, Hyaluronan zu binden, mit der suppressiven Aktivität von CD4⁺/CD⁺-regulatorischen T-Zellen korreliert (Firan et al. 2006).

1.4.6 Sialinsäuresynthese und Erkennung

Die Sialinsäure (Sia) ist eine allgegenwärtige Familie an Glykanmolekülen, die an der Außenfläche von Wirbeltierzellen zu finden ist (Varki 2007). Sialinsäure ist an wesentlichen Funktionen der Membran, wie Zell-Zell-, Zell-Virus- oder Zell-Wirkstoff-Wechselwirkungen, beteiligt. Obwohl nur wenige Daten über Sialinsäure in Mesothelzellen publiziert sind, wurde N-Glycolylneuraminsäure (Neu5Gc) in malignen Mesotheliomen entdeckt, und Sialinsäure-bindendes Lectin (SBL) kann eine selektive Apoptose in malignen Mesotheliomzellen in Kombination mit TRAIL («tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand») induzieren (Tatsuta et al. 2014). Ein anderes Oberflächen-Muzin, Muzin 16 (MUC-16), ist in hohem Maße in epithelialen Ovarialtumoren

exprimiert. Das Antigen 125 (Ca-125), welches ein Serummarker für das Ovarialkarzinom ist, ist interessanterweise ebenfalls ein bekannter MC-Marker (Krediet et al. 2001). MUC16 bindet an «sialic acid-binding Ig-like lectin-9» (Siglec-9), einem Inhibitor der Sialinsäure-Liganden, der hemmend auf T-Zellen und NK-Zellen wirkt und somit wahrscheinlich eine Inhibition der anti-tumoralen Immunantwort bewirkt (Belisle et al. 2010).

1.4.7 Immunkompetente und regulatorische Eigenschaften

Das Peritoneum wird verschiedenen Aggressoren und Stressfaktoren ausgesetzt, wie z. B. Tumorzellen. Die Immunantwort des Peritoneums führt normalerweise zur Beseitigung dieser Aggressoren und zur Wiederherstellung der Integrität der Serosa. Gelingt diese Wiederherstellung nicht, so entwickelt sich eine chronische Entzündung und ggf. eine Narbe (Capobianco et al. 2017).

Die Peritonealflüssigkeit (PF) spielt in diesem Heilungsprozess eine entscheidende Rolle. Unter physiologischen, gesunden Umständen enthält die Peritonealhöhle nur wenige Milliliter Peritonealflüssigkeit. Diese beinhaltet allerdings Wachstumsfaktoren, Nährstoffe, Zytokine, Chemokine und Leukozyten, die ständig zwischen dem Blut und der Peritonealflüssigkeit ausgetauscht werden. Der Hauptanteil der Leukozyten in der Peritonealflüssigkeit besteht aus Monozyten und Makrophage; diese Zellen bauen die Pathogene und ihre Abbauprodukte ab (Heel u. Hall 1996). Die zweithäufigsten Zellen in der sind B1-Lymphozyten. Die B1-Lymphozyten sind die Quelle von natürlichen Antikörpern, insbesondere IgM und IgA, mit einer breiten Spezifität und einer niedrigen Antigenaffinität (Stoermann et al. 2007). T-Lymphozyten, dendritische Zellen, Neutrophile, natürliche Killer-(NK-)Zellen und Mastozyten sind auch in der Peritonealflüssigkeit vertreten (Mier-Cabrera et al. 2011).

Auch die Mesothelzellen sind an der Immunantwort und am Heilungsprozess beteiligt. Mesothelzellen exprimieren Toll-like-Rezeptoren (TLR), die mikrobielle Komponenten erkennen und eine Entzündungsreaktion über Aktivierung des NF- κ B-Signaltransduktionswegs und Aktivierung von Chemokinen auslösen können (Park et al. 2007). Die TLR-4-Expression von menschl-

chen Peritonealzellen ist nach Stimulation mittels LPS erhöht (Kato et al. 2004). Interessanterweise ist TLR-4 ein wichtiger Rezeptor für Hyaluronan (Jiang et al. 2011). Im menschlichen malignen Mesotheliom retten sich die Tumorzellen vor den Kontrollmechanismen des Immunsystems durch die Suppression der Proliferation und Funktion der T-Lymphozyten und die erhöhte Rekrutierung von immunosuppressiven regulatorischen T-Zellen (Hegmans et al. 2006). Weiterhin können Mesothelzellen die Proliferation von proinflammatorischen T-Zellen wie auch von CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen durch die Sekretion von TGF- β unterdrücken (Kitayama et al. 2014). CD90⁺/CD45⁻-Mesothelzellen, welche aus menschlichem Aszites isoliert wurden, konnten zu einer Immunsuppression der CD4⁺-T-Zellen durch die Expression von Arginase führen (Kitayama et al. 2014). Diese Tatsachen könnten auf eine wichtige Rolle der Interaktion zwischen HA-CD44 oder Sialinsäure-Siglecs in den immunmodulatorischen Prozessen des Mesothels hinweisen.

1.5 Molekulare Pathologie der peritonealen Metastasierung

Metastasierung variiert je nach Tumorursprung, Tumorlokalisierung und Tumortyp: Während gastrointestinale Adenokarzinome generell bevorzugt in die Leber metastasieren, zeigen sich bei muzinösen kolorektalen Karzinomen und siegelringzelligen Karzinomen häufiger peritoneale Metastasen (Hugen et al. 2014). Kolonkarzinome und Magenkarzinome metastasieren innerhalb der Abdominalhöhle und führen oft zu Ovarialmetastasen, sogenannten Krukenberg-Tumoren, welche häufig gleichzeitig mit den peritonealen Metastasen diagnostiziert werden. Die peritoneale Metastasierung (PM) ist ein mehrstufiger Prozess, bestehend aus Loslösen der Tumorzellen aus dem Primärtumor, Verbreitung der Tumorzellen und Transport durch die Peritonealhöhle sowie Anhaften an der peritonealen Oberfläche mit anschließender Invasion, Neovaskularisation und Tumorwachstum. Dieser Prozess wird durch ein komplexes System aus untereinander verbundenen Signalwegen und Mediatoren reguliert. Zum Beispiel ist die Neoangiogenese essenziell für die Metastasierung und wird im Wesentlichen durch VEGF reguliert, das wiederum bei der Bildung von Aszites involviert ist, indes Aszites das Tumor-

wachstum stimuliert (s. oben). Ein Verständnis der molekularen Schritte in der peritonealen Metastasierung ist daher von zentraler Bedeutung, wenn die therapeutischen Strategien in der Behandlung der peritonealen Metastasen voranschreiten sollen.

1.5.1 Ablösen von Tumorzellen aus dem Primärtumor

Es ist allgemein bekannt, dass vitale Tumorzellen sich aus dem Tumorzellverband durch Serosadurchbruch oder Invasion in angrenzende Organe (UICC T4-Kategorie) lösen. Bei vielen Patienten können solche Tumorzellen in der Peritonealzytologie nachgewiesen werden, ohne dass bei ihnen eine offensichtliche peritoneale Metastasierung vorliegt; dies ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. In gleicher Weise kann eine Tumorperforation oder die Transektion von lymphatischen Gefäßen während einer Operation zu einem Herausschwemmen von Tumorzellen in die Abdominalhöhle führen.

1.5.2 Dissemination und Transport in die Peritonealhöhle

Einmal vom Gewebe losgelöst, werden die Tumorzellen durch die gesamte Peritonealhöhle mittels des physiologischen Flüssigkeitsstroms verteilt. Eine großflächige Verteilung der Tumorzellen durch den gesamten Peritonealraum wird häufig bei Tumoren mit Aszites beobachtet, vor allem bei fortgeschrittenen «high-grade» serösen Ovarialtumoren. Die Dissemination folgt dabei den Bewegungen der Peritonealflüssigkeit und ist durch die abdominale Anatomie beeinflusst (Solass et al. 2016). Zum Beispiel bewegen sich abgeschilferte Tumoren eines Ovarialtumors typischerweise entlang der rechten Kolonrinne in der Morison-Grube und in das rechte Diaphragma, wo die peritoneale Metastasierung bevorzugt lokalisiert sind. Im Gegensatz dazu wird ein Magenkarzinom eher in den linken subphrenischen Raum als in den rechten aussähen. Daher ist es nicht überraschend, dass positive Peritonealzytologien in mehreren Abdominalkompartimenten mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind (Kano et al. 2015).

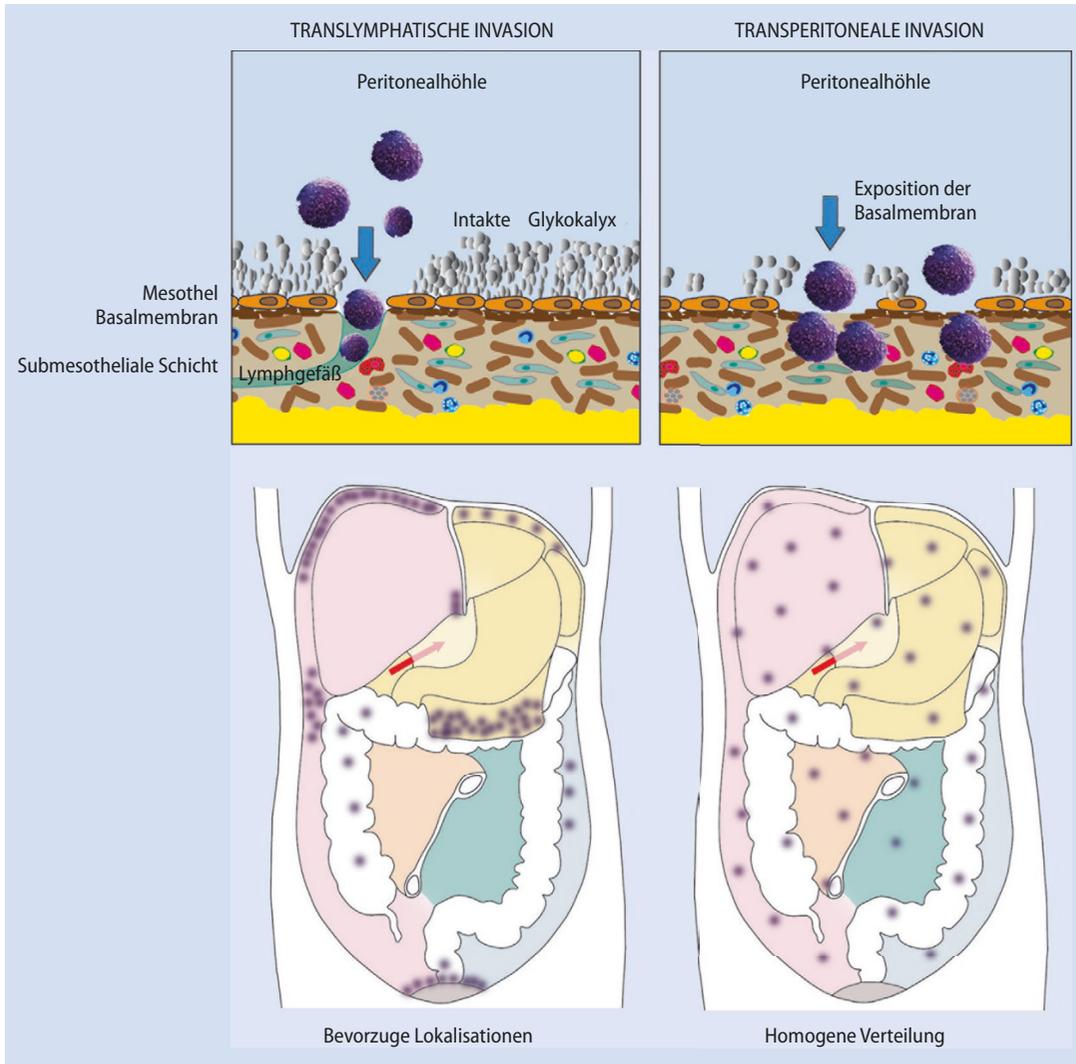
1.5.3 Anhaftung an der peritonealen Oberfläche

Die intakte mesotheliale Schicht bildet einen hervorragenden Schutz gegen Tumoradhäsion und -invasion (Sugarbaker 2007). Die Mikrovilli sind von einer dünnen serösen Schicht (60 µm) von Peritonealflüssigkeit und Glykosaminoglykanen, Phospholipiden, Proteoglykanen, Surfactant und koagulatorischen Vorläufern bedeckt, welche durch die Mesothelzellen sezerniert werden. HMW-HA (s. oben) ist eine andere Hauptkomponente der Glykokalyx und wird ebenfalls lokal durch die Mesothelzellen produziert. Dies bildet eine schützende, schmierige Glykokalyxschicht gegenüber Tumorzellen und deren Adhäsion. Die Fähigkeit von Tumorzellen, an das Mesothelium anzuhaften und anschließend zu proliferieren, ist durch die Kommunikation zwischen Tumorzelle und Mesothelzellen bestimmt. Dies wird durch Ligand/Rezeptor-Paare, inklusive $\alpha 5 \beta 1$ -Integrin/Fibronektin, $\alpha V \beta 3$ -Integrin/Vitronektin (VN) und CD44/Hyaluronsäure, reguliert (Wilson 2017). Tumorzellen haften bevorzugt an Orten des Mesothels wo die ECM frei zugänglich ist, wie z. B. das rechte Zwerchfell oder das Omentum majus, wo die kontinuierliche mesotheliale Schicht durch das vermehrte Auftreten von lymphatischen Stomata in der Lamina cribriformis unterbrochen ist. Peritonealverletzungen nach einer Operation sind ebenfalls bevorzugte Orte der Tumorzelladhäsion und später der Invasion.

1.5.4 Invasion des Mesothels

Es werden zwei Wege der Peritonealinvasion unterschieden: der translymphatische Invasionsweg und der transperitoneale Invasionsweg (■ Abb. 1.3).

Translymphatischer Invasionsweg Es handelt sich dabei um das häufigste Invasionsmuster. Die Tumorzellen werden zuerst aus der Peritonealhöhle durch die immunkompetenten Abwehrzellen in den «milky spots» inaktiviert und dann durch die lymphatischen Stomata evakuiert. Wird dieser wirksame Abwehrmechanismus von den Tumorzellen überwunden, so kommt es zur lokalen Tumordinvasion. Diese Invasion geschieht bevorzugt an den häufigsten Lokalisationen der lymphatischen Stomata wie am Omentum majus, an den beiden Zwerchfellkuppen, am Ligamentum falciforme usw. (s. oben).



■ **Abb. 1.3** Invasion des Mesothels. Die translymphatische Invasion geschieht bevorzugt an den häufigsten Lokalisationen der lymphatischen Stomata wie im Bereich des großen Netzes, an den beiden Zwerchfellkuppeln, am Liga-

mentum falciforme, usw. Beim transperitonealen Invasionsweg erfolgt die Invasion durch das Mesothel selbst. Es gibt dann keine bevorzugte Verteilung der peritonealen Metastasierung

Transperitonealer Invasionsweg Beim transperitonealen Invasionsweg erfolgt die Invasion durch das Mesothel selbst. Dies wird erst möglich, wenn die Glykokalyx beschädigt ist, die Mesothelzellen schrumpfen, die Basalmembran exponiert wird und die Wundheilungsprozesse eingeschaltet werden, was zur Fibrinproduktion und zur Anhaftung der Tumorzellen führt. Krebsphäroide, die an der Mesothelmonoschicht anhaften, benutzen verschiedene Zelladhäsionsmoleküle, welche die Dissoziation der Mesothelzellen fördern sowie ihre Migration weg vom eindringenden Tumor (Iwanicki et al. 2011). Nach der Injektion von Tu-

morzellen eines Magenkarzinoms in den Abdomen von Nagetieren wurde eine Kontraktion und Exfoliation der Mesothelzellen beobachtet. Ähnliche Beobachtungen wurden nach der intraperitonealen Instillation von IL-6, TNF- β und IL-8 gemacht (Yonemura et al. 1997). Bei all diesen Modellen hafteten die Tumorzellen nicht an den Mesothelzellen selbst, sondern eher an dem darunterliegenden Bindegewebe an. Zusätzlich zeigten elektronenmikroskopische Aufnahmen von herausgeschnittenen menschlichen peritoneal-assoziierten Tumoren, dass die Mesothelzellen nicht direkt unter der Tumormasse liegen, was

darauf hinweisen könnte, dass es in diesem Bereich zu einer mesothelialen Clearance gekommen ist (Witz et al. 1999).

Die Mesothelzellen selbst könnten aber auch eine Rolle in der Tumordinvasion spielen. Sie produzieren Lysophosphatidsäure (LPA), die wiederum die Adhäsion und Invasion ermöglicht (Strippoli et al. 2010, Chen et al. 2014). Zudem simuliert LPA die VEGF-Produktion durch die Mesothelzellen und könnte somit die Neoangiogenese begünstigen (Kissebah u. Krakower 1994). Auch können Mesothelzellen Matrix-Metallo-Proteinasen (MMP-1 und MMP-2) exprimieren, die eine Tumorzelleninvasion begünstigen (Perkins et al. 1999).

1.5.5 Neoangiogenese

Um mehr als nur wenige Millimeter groß zu werden, benötigen peritoneale Metastasen ein zusätzliches nutritives Blutgefäßsystem. Wenn Tumoren entstehen oder auf das Peritoneum metastasieren, hängt ihr weiteres Wachstum von der wirksamen Invasion des Wirtsgewebes ab, da nur dadurch ein enger Kontakt mit den oberflächlichen Blutgefäßen entsteht. Daher initiieren und wachsen peritoneale Metastasen bevorzugt an hoch vaskularisierten Geweben, wie dem Omentum majus oder entlang der Mesenterialgefäße, zum Beispiel an der Grenze zwischen dem Mesenterium und der Dünndarmserosa. Verschiedene endogene Faktoren beeinflussen das endotheliale Wachstum. Vor allem VEGF, ein Schlüsselmediator der Angiogenese, ist an der peritonealen Dissemination verschiedener Tumorarten (insbesondere beim Ovarialkarzinom) und der daraus resultierenden Bildung von Aszites beteiligt. Stark vaskularisierte Tumoren sind hochgradig abhängig von der VEGF-vermittelten Neoangiogenese. Peritoneale Tumoren exprimieren große Mengen an VEGF, das (im hohen Pikogramm- bis zum niedrigen Nanogramm-pro-ml-Bereich) in das Plasma und die Aszites-Flüssigkeit gelangen kann. Dies erklärt, warum eine diffuse Neoangiogenese bereits im frühen Stadium der peritonealen Metastasierung beobachtet wird, obwohl nur wenige Tumorknoten makroskopisch erkennbar sind.

VEGF initiiert eine Kaskade an Ereignissen, einschließlich:

- erhöhte Gefäßpermeabilität,
- Extravasation von Plasma, Fibrinogen und anderen Plasmaproteinen,

- Aktivierung der Gerinnungskaskade außerhalb des Gefäßsystems,
- Ablagerung von extravaskulärem Fibrin, das als provisorisches Stroma fungiert und eine hervorragende Matrix für Zellmigration bildet,
- Induktion der Angiogenese und der Arterio-Venogenese,
- anschließender Abbau von Fibrin und dessen Ersatz durch Granulationsgewebe (hochvaskularisiertes Bindegewebe) und
- vaskuläre Resorption und Kollagensynthese, mit resultierender Bildung einer dichten fibrösen Bindegewebsschicht («desmoplasia»).

Bei peritonealen Metastasen spielt VEGF eine essenzielle Rolle in der peritonealen Hypersekretion. Die VEGF-Sekretion durch die Tumorzellen begünstigte im Tiermodell die Akkumulation von Flüssigkeit in der Peritonealhöhle und war in der Lage, eine reversible Erhöhung der mikrovaskulären Permeabilität ohne Degranulation von Mastzellen, Endothelzellen oder anderen Läsionen zu induzieren (Dvorak et al. 1995). Die Produktion von VEGF allein war ausreichend, um eine erhöhte Kapillar-Protein-Permeabilität zu erzeugen. Beim Menschen war der VEGF-Spiegel in malignem Aszites höher als in zirrhösem Aszites (Zebrowski et al. 1999).

Andere Studien betonen die proangiogenetische Rolle des VEGF, insbesondere seine zentrale Rolle für das Wachstum und die Migration von Endothelzellen, die erhöhte Permeabilität der endothelialen Barriere für Plasmaproteine und die Alteration der ECM. Die Neovaskularisation erhöht nicht nur die Kapillarpermeabilität, sondern multipliziert auch die Oberfläche des Kapillarfilters und steigert somit die Proteinextravasation und den dadurch veränderten onkotischen Druck. Da VEGF an der Mehrheit der am Starling-Effekt beteiligten Parametern teilhat, führt es zu einem erhöhten Flüssigkeitsverlust und erhöhter Akkumulation in der Peritonealhöhle (Tamsma et al. 2001). Die durchlässigen Neogefäße unterscheiden sich von den normalen Gefäßen. Während der Neoangiogenese entwickeln sich präexistente Venulen und Kapillaren innerhalb von wenigen Tagen zu anormalen, vergrößerten «Muttergefäßen» (Dvorak 2015). Die Bildung von «Muttergefäßen» verlangt einen Abbau der Basalmembran. Diese Membranen sind rigide, nicht-kompressible Strukturen, welche aus Kollagen

Typ IV, Laminin und Proteoglykanen bestehen, was die Expansion der normalen Venulen und Kapillaren um 30 % limitiert (Chang et al. 2009). Daher muss die Basalmembran abgebaut werden, um den «Muttergefäßen» ein Wachstum auf das bis zu 4- bis 5-fache der normalen Mikrogefäße zu erlauben.

1.5.6 Tumorwachstum

Sobald die Tumorzellen an das Peritoneum angehaftet sind und die mesotheliale Schicht penetriert haben, müssen sie eine stabile Bindung zum submesothelialen Bindegewebe gewinnen, bevor sie weiter proliferieren können. Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass das Bindegewebe eine epithelial-mesenchymale Transition (EMT oder MMT) der menschlichen Mesothelzellen (s. unten) induziert. Eine weitere Proliferation und ein weiteres Überleben der Tumorzellen in der Bindegewebsschicht bedürfen einer Interaktion mit der Tumormikroumgebung. In diesem Zusammenhang spielen die Krebs-assoziierten Fibroblasten («cancer-associated-fibroblasts», CAF) eine entscheidende Rolle. CAF sind in der Lage, verschiedene Wachstumsfaktoren und Komponenten der ECM zu produzieren und somit Tumorwachstum und Vaskularisation zu beschleunigen. Der Ursprung der CAF ist noch unklar, aber es gibt Arbeiten, die belegen, dass sie von unterschiedlichen Zelltypen in unterschiedlichen Tumoren und von verschiedenen Tumorarealen stammen. Einer der wahrscheinlichsten Ursprünge sind wohl die ortsständigen peritonealen Fibroblasten, aber auch Vorläuferzellen des Knochenmarks, Endothelzellen, Epithelien oder auch peritoneale Mesothelzellen werden diskutiert (Sandoval et al. 2013).

1.5.7 Epithelial-mesenchymale Transition (EMT) und mesothelial-mesenchymale Transition (MMT)

Epithelial-mesenchymale Transition (EMT) ist ein grundlegender biologischer Prozess, der während normaler Prozesse der Embryogenese und der Gewebsheilung, aber auch in vielen Pathologien wie Organfibrose, maligne Transformation oder Krebsentwicklung vorkommt. Wenn eine Exposition zu bestimmten Wachstumsfaktoren und/oder

Stressoren stattfindet, können Epithelien eine morphologisch komplexe Transition durchlaufen und sich zum mesenchymalen Phänotyp wandeln. Epithelien verlieren ihre interzellulären Verbindungen sowie die Verbindung zur Basalmembran und ihre apikobasale Zellorientierung. Mit der darauffolgenden Migration und Invasion der Basalmembran und einer Veränderung des Zytoskeletts tritt der vollständige Wandel von einem epithelialen in einen mesenchymalen Phänotyp ein.

Auch die Mesothelzellen haben die Möglichkeit, EMT zu durchlaufen, da sie über einige Epithel-ähnliche Eigenschaften und Funktionen verfügen und sowohl mesotheliale als auch epidermale Marker exprimieren (Rynne-Vidal et al. 2015). Dieser Veränderungsprozess der Mesothelzellen wird als mesothelial-mesenchymale Transition (MMT) bezeichnet.

Mesothelzellen können MMT durchlaufen, wenn sie geschädigt werden, wie z. B. bei der Peritonealdialyse oder durch die Rekrutierung von CAF. Tumorzellen selbst können durch EMT ebenfalls in invasivere Phänotypen transformiert werden, was wiederum die MMT der Mesothelzellen vorantreibt (Matsuoka et al. 2013).

Die MMT beinhaltet den Verlust von E-Cadherin und die Expression von N-Cadherin, Verlust von «tight junctions» sowie die Expression von mesenchymalen Markern: Fibronectin, Vimentin, Fibroblasten-spezifisches Protein-1 (FSP-1), glatt muskuläres Aktin (α -SMA) mit veränderter Zellpolarität und Zellmigration (Young et al. 2013). MMT wird durch HIF und TGF- β und Repression von E-Cadherin induziert sowie durch «hepatocyte growth factor» (HGF), «platelet derived growth factor» (PDGF) und IL-1 β (Young et al. 2013). Die Mehrheit der Zytokine und Chemokine, die in die Peritonealhöhle entlassen werden, werden durch peritoneale Makrophagen sezerniert unter Beteiligung der MC, Peripheral Blood Mononuclear Cells (PMNC), Fibroblasten oder Tumorzellen (Sammour et al. 2009). Auch EGF wird von den CAF sezerniert, was die Progression und das Volumen an malignem Aszites bei Ovarialtumoren und Magenkarzinomen determiniert (Rynne-Vidal et al. 2015).

1.6 Primäre peritoneale Tumoren

Bei den peritonealen Tumoren wird zwischen primären und sekundären Tumoren unterschieden.

Aufgrund der Seltenheit der anderen primären Tumoren soll hier nur auf das maligne peritoneale Mesotheliom (MPM) und das primäre papilläre seröse Karzinom des Peritoneums (PPSK) eingegangen werden.

Klassifikation primärer peritonealer Tumoren

- Adenomatoidtumor
- Multizystisches Mesotheliom
- Hoch differenziertes papilläres Mesotheliom
 - Malignes peritoneales Mesotheliom (MPM)
 - Sonderformen peritonealer Mesotheliome
- Primäre «low-grade» seröse Tumoren des Peritoneums
 - Seröser Borderline-Tumor/atypischer proliferativer seröser Tumor
 - ggf. mit Implantaten
 - epithelialer Typ
 - desmoplastischer Typ
 - Seröser Borderlinetumor, mikropapilläre Variante/nichtinvasives mikropapilläres seröses Karzinom
 - Invasives «low-grade» seröses Karzinom (LGSC)
- Primäres «high-grade» seröses Karzinom (HGSC)
- Primärer maligner Müller-Mischtumor (MMMT)
- Primäres Adenosarkom des Peritoneums
- Primäres Teratom des Peritoneums
- Intraabdominelles zystisches Lymphangiom
- Primäres Ergusslymphom des Peritoneums

1.6.1 Malignes peritoneales Mesotheliom (MPM)

Maligne peritoneale Mesotheliome sind eine seltene Entität, die sich klinisch mit eher unspezifischen Symptomen zeigt und auch in weiteren laborchemischen oder bildgebenden Verfahren schwierig zu diagnostizieren ist, daher bildet die Histologie die Grundlage der Diagnosestellung. Gemäß der WHO werden drei histologische Subtypen unterschieden:

- epitheloid (75 % der MPM mit besserer Prognose),
- sarkomatoid (sehr selten und schlechte Prognose),
- biphasisch/gemischt (25 % und schlechtere Prognose als epitheloider Subtyp).

Diese Unterteilung ist sowohl von prognostischer als auch von therapeutischer Bedeutung.

Der **epitheloide Subtyp** besteht aus Zellen, die dem normalen Mesothel ähneln und in tubulopapillären oder trabekulären Mustern wachsen. Mitosen sind selten. Eine mögliche Siegelringzell-Komponente und desmoplastische Reaktion macht es schwierig, diesen Subtyp allein anhand der Morphologie von Adenokarzinomen zu unterscheiden.

Der **sarkomatoide Subtyp** besteht aus eng gepackten Spindelzellen mit gelegentlichem Nachweis von Osteoid, Chondroid oder Muskelfasern. Definitionsgemäß besteht der biphasische Subtyp aus mindestens 10 % Anteilen von epitheloiden und sarkomatoiden Wachstumsmustern. Wie bereits erwähnt, kann eine Diagnosestellung rein anhand des morphologischen Wachstumsmusters schwierig bis unmöglich sein, daher ist der Einsatz von immunhistochemischen Markern unabdingbar. Jedoch gibt es keinen einzigen spezifischen Marker für das MPM, sondern es bedarf des Einsatzes eines Markerpanels.

MPM zeigen dasselbe immunhistochemische Färbungsmuster wie das pleurale Mesotheliom, mit Calretinin, WT-1 (Wilms-Tumour-Antigen 1), EMA, Zytokeratin 5/6 und D2-40 (Podoplanin). Typischerweise sind MPM negativ für CEA, TTF-1, Ber-EP4, B72.3, MOC-31, BG8 und Claudin-4 (Tischhoff et al. 2011). Der Einsatz von Zytokeratin-Markern ist hilfreich, um MPM von Sarkomen, Lymphomen oder Melanomen zu unterscheiden. Beim CUP (Karzinom unbekanntes Ursprungs) ist die Diskriminierung zwischen MPM und Peritonealmetastasen schwierig und benötigt den Einsatz von weiteren immunhistochemischen Markern, in Abhängigkeit der klinischen Fragestellung. ■ Tab. 1.1 gibt eine Übersicht der wichtigsten Marker zur Unterscheidung eines MPM von Peritonealmetastasen eines gastrointestinalen Adenokarzinoms (Tischhoff et al. 2011). Es wird empfohlen, zwei Mesotheliom-Marker und zwei Karzinom-Marker einzusetzen (Kim et al. 2017).

Tab. 1.1 Immunhistochemische Kriterien zur Unterscheidung zwischen einem malignen peritonealen Mesotheliom und Peritonealmetastasen eines gastrointestinalen Primärtumors. (Nach Tischoff et al. 2011)

Marker	Malignes peritoneales Mesotheliom	Pankreaskarzinom	Kolorektales Karzinom	Magenkarzinom
Calretinin	+	(+)	-	-
WT-1	+	-		-(/+)
D2-40 (Podoplanin)	+	-		-
CK5/6	+	+/-	-	-
MOC-31	-(/+)	+	+	+
BG8	-(/+)	+	+	+
Ber-EP4	-(/+)	+	+	+
B72.3	-(/+)	+	+	
CEA	-	+	+	+
CDX2	-	-(/+)	+	+/-

+ positiv, - negativ, +/- beides (positiv und negativ), -(/+) meist negativ, selten positiv.

1.6.2 Primäres papilläres seröses Karzinom des Peritoneums (PPSK)

Das PPSK ist ein sehr seltener primärer Tumor des Peritoneums mit einer Inzidenz von 0,7 Fällen/100.000 pro Jahr. Biologisch, morphologisch und phänotypisch ähnelt es den serösen Ovarialkarzinomen, was auf eine gemeinsame Histogenese hindeutet. Die Therapieregimes beider Entitäten unterscheiden sich daher wenig.

Aufgrund der gleichen embryologischen Herkunft der Ovarien und des Peritoneums haben beide Tumoren histologische Ähnlichkeiten. Die klinische Abgrenzung zum primären serösen Karzinom des Ovars wurde wie folgt definiert (McCluggage et al. 2015):

- Die Ovarien müssen normal groß oder durch einen benignen Prozess vergrößert sein.
- Der extraovarielle Befall muss größer sein als der oberflächliche Befall beider Ovarien.
- Abwesenheit eines ovariellen Befalls, jedoch darf das ovarielle Oberflächenepithel betroffen sein ohne stromale oder kortikale Invasion mit einem maximalen Tumordurchmesser von weniger als 5×5 mm.

In den letzten Jahren fand jedoch ein konzeptioneller Wandel statt. Für die überwiegende Zahl der klinisch als peritoneale oder ovarielle Primärtumoren definierten Erkrankungen zeigen sich Vorläuferläsionen oder kleine okkulte invasive Karzinome im Tubenepithel (seröse tubare intraepitheliale Karzinome [STICs] oder primäre seröse Karzinome der Tube). Daher vermutet man den Ursprung der meisten «high-grade» serösen Karzinome des Peritoneums und des Ovars im Tubenepithel (Singh et al. 2017). Dementsprechend wird sich in den nächsten Jahren auch die Definition der Primärtumoren und sekundär die pathologische Stadieneinteilung für eine Untergruppe der HGSC ändern.

Auch die Unterscheidung zwischen einem PPSK und einem MPM kann herausfordernd sein (Tab. 1.2). Die Immunhistochemie erlaubt jedoch durch eine Kombination von Ber-EP4, Östrogen-Rezeptoren und Calretinin-Färbungen in den meisten Fällen eine Unterscheidung zwischen den beiden Tumorentitäten (Ordóñez 2006).

Tab. 1.2 Immunhistochemische Kriterien zur Unterscheidung zwischen einem malignen peritonealen Mesotheliom (MPM) und einem primären peritonealen serösen Karzinom (PPSK). (Nach Tischoff et al. 2011)

Marker	Malignes peritoneales Mesotheliom (MPM)	Primäres peritoneales seröses Karzinom (PPSK)
Calretinin	+	-
WT-1	+	+
D2-40 (Podoplanin)	+	-/(+)
CK5/6	+	-/(+)
Östrogen-Rezeptor	-	+/-
Progesteron-Rezeptor	-	+/-
Thrombomodulin	+	-/(+)
MOC-31	-/(+)	+
BG8	-/(+)	+
Ber-EP4	-/(+)	+
B72.3	-/(+)	+

+ positiv, - negativ, +/- beides (positiv und negativ), -/(+) meist negativ, selten positiv.

1.7 Sekundäre peritoneale Tumoren (peritoneale Metastasen)

Der Begriff «Peritonealmetastasen» umfasst gemäß aktueller TNM-Klassifikation die sekundären peritonealen Tumoren und sollte daher der alten Denomination «Peritonealkarzinose» vorgezogen werden. Bei den Peritonealmetastasen handelt es sich um die häufigste maligne Erkrankung des Peritoneums. Obwohl prinzipiell sehr viele Malignome eine peritoneale Dissemination zeigen können, haben vor allem verschiedene gastrointestinale und gynäkologische Malignome das Potenzial, in der Peritonealhöhle zu wachsen und sich darin auszubreiten, insbesondere das Ovarialkarzinom, das Magenkarzinom und die kolorektalen Karzinome. Dies ist mit einer Krankheitsprogression und einer schlechten Prognose verbunden.

Für die optimale Behandlung der Patienten ist es entscheidend, den Primarius zu identifizieren, was unter Umständen nicht einfach sein kann, wenn die Erstmanifestation der Erkrankung als Peritonealbefall erfolgt. Es folgt die morphologische Unterteilung anhand des Wachstumsmusters in: extrazellulär verschleimend, tubulo-glandulär, papillär, kleindrüsig dispers adenoid und solide/undifferenziert. Dann spielt die immunhistoche-

mische Aufarbeitung des Materials die wichtigste Rolle. Im klinischen Alltag kann der initiale Einsatz von C20 und CK7 schon wegweisend sein:

- CK20 ist ein niedermolekulares Zytokeratin, das normalerweise im Epithel des Gastrointestinaltraktes und im Urothel exprimiert wird.
- CK7 ist normalerweise in der Lunge, dem Ovar, dem Endometrium und der Brust, aber auch in einigen Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes exprimiert.

Der in **Abb. 1.4** dargestellte Algorithmus zeigt, wie die Kombination aus CK7- und CK20-Färbungen zur differenzialdiagnostischen Bestimmung verschiedener gastrointestinaler und gynäkologischer Tumorentitäten führen kann. Der Algorithmus zeigt zudem, welche Zusatzfärbungen zur weiteren Klärung der Diagnose führen.

Die zusätzliche Bestimmung des molekularen Tumorprofils kann beim CUP sinnvoll werden, da sie nicht nur die Auswahl der medikamentösen Krebstherapie ermöglicht, sondern auch das Überleben der Patienten verlängern könnte (Jiang et al. 2013).

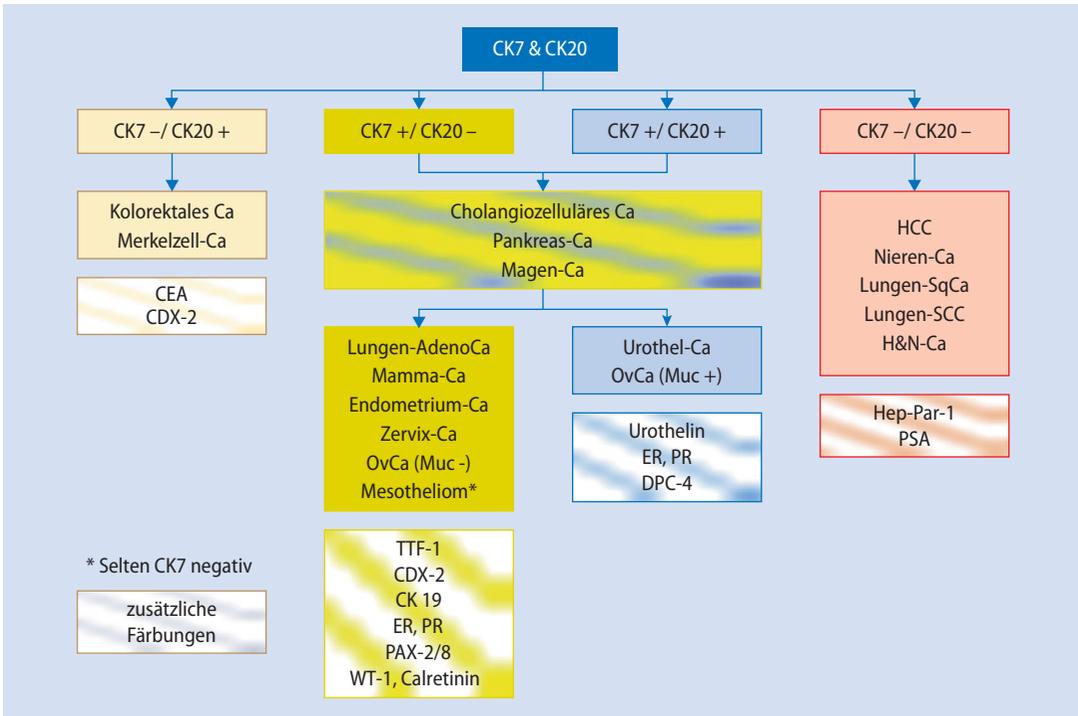


Abb. 1.4 Algorithmus zur immunohistochemischen Bestimmung des Primärtumors bei Peritonealmetastasen. (+ positiv, - negativ, Ca Karzinom, HCC hepatozelluläres Karzinom, H&N Kopf und Hals, Muc -, nicht Muzin-produ-

zierend, Muc + Muzin-produzierend, OvCa Ovarialkarzinom, SCC kleinzelliges Karzinom, SqCa Plattenepithelkarzinom)

1.7.1 Siegelringkarzinom (SRK)

Das Siegelringkarzinom ist ein Subtyp der Muzinproduzierenden Adenokarzinome und kann von nahezu allen Organen stammen. Jedoch entstehen 90 % der Siegelringkarzinome im Kolon, im Magen und in der Mamma. Etwa ein Drittel der Magenkarzinome zeigt eine Siegelringzell-Histologie. Siegelringzellkarzinome des Magens sind definiert als Adenokarzinome mit >50 % Gehalt an Siegelringzellen (Antonioli u. Goldman 1982), bei denen der Zellkern durch die intrazytoplasmatische Ansammlung von Muzin an die Zellperipherie verdrängt ist und somit ähnlich wie ein Siegelring aussieht.

Siegelringzellkarzinome sind ein gering differenzierter, aggressiver Subtyp der Adenokarzinome. Häufig werden sie im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und gehen mit einer ungünstigen Prognose einher. Siegelringzellkarzinome des Magens kommen häufig und vor allem bei jüngeren Patienten und Frauen vor (Esaki et al. 1990). Sie metastasieren bevorzugt in Lymphknoten und die peritoneale Oberfläche (Hass et al.

2011). Des Weiteren ist dieser Subtyp häufiger mit einem diffusen Wachstumsmuster nach Laurén assoziiert (Tan et al. 2015). Beim diffusen Magenkarzinom ist der Funktionsverlust des Zelladhäsionsproteins E-Cadherin essenziell. Dies führt zu einer leichteren Loslösung der Zellen aus dem Zellverband und somit auch zu einer erhöhten Zellmotilität mit möglicher konsekutiver Metastasierung (Carr et al. 2016).

1.7.2 Pseudomyxoma peritonei (PMP)

Das PMP ist keine pathologische, sondern eine klinische Diagnose, die durch das Auftreten von muzinösem Aszites, einem «omental cake», dem Nachweis von peritonealen Implantaten und einer möglichen Ovarbeteiligung definiert ist (Carr u. Sobin 1996). Die häufigste Ätiologie des PMP ist die muzinöse Appendixneoplasie, allerdings können auch andere Organlokalisationen (Ovar, Kolon oder Pankreas) ursächlich sein (Wang u. El-Bahrawy 2014). In den meisten Fällen ist das

Tab. 1.3 Klassifikation des PMP. (Nach Carr et al. 2016)

Läsion	Alte Terminologie	Neue Terminologie
Muzin ohne Epithelzellen		Azelluläres Muzin
PMP mit «low-grade» Aspekten ^a	DPAM	«Low-grade» muzinöses Karzinom des Peritoneums
PMP mit «high-grade» Aspekten ^b	PMCA	«High-grade» muzinöses Karzinom des Peritoneums
PMP mit Siegelringzellen	PMCA-S	«High-grade» muzinöses Karzinom des Peritoneums mit Siegelringzellen

^a «Low-grade»: «low-grade» zytologische Atypien (Vergrößerung des Nukleus, nukleäre Stratifizierung, selten Mitosefiguren, Einzelzellnekrosen). Architektur: villiform, flache epitheliale Proliferationen und kleine papilläre Wucherungen.

^b «High-grade»: destruktive Invasion in eine Organwand. «High-grade» zytologische Atypien (ausgeprägte, die ganze Dicke einnehmende Kernstratifizierung, vesikuläre Zellkerne, Unregelmäßigkeiten der Zellkernmembran, prominente Nukleoli, hohe mitotische Aktivität), komplexe Architektur.

PMP des Appendix durch eine starke Expression von CK20, CDX-2 und MUC-2 gekennzeichnet. Letzteres kann differenzialdiagnostisch von Bedeutung sein, da die ovariellen muzinösen Tumoren eher MUC-5A und nur zu einem geringen Anteil MUC-2 exprimieren (Carr et al. 2016). Die Klassifikation der PMP und der primären Appendixläsionen ist ein verwirrendes und viel diskutiertes Gebiet. Die Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) stimmte 2015 über ein einheitliches Klassifikationsmodell ab (Tab. 1.3), das die bisherigen Unklarheiten auslöscht, klare Definitionen geben und eine prognostische Signifikanz sowohl in der klinischen als auch in der therapeutischen Evaluation haben soll (Carr et al. 2016).

1.8 Pathologische Beurteilung des Therapieansprechens

Ein großer Anteil des Fortschritts in der Therapie von soliden Tumoren ist der Einführung von multimodalen Therapieansätzen zu verdanken, insbesondere der neoadjuvanten Strategien. Bei diesen Patienten hat die Beurteilung des Therapieansprechens nach neoadjuvanter Chemotherapie prognostische Relevanz.

Es gibt kaum Informationen über die Beurteilung des histologischen Ansprechens von peritonealen Metastasen auf eine systemische Chemotherapie und dessen prognostischen Wert. Passot und Kollegen beobachteten in peritoneal-metastasierten kolorektalen Karzinomen bei Patienten,

die eine CRS und HIPEC nach neoadjuvanter Chemotherapie erhielten, nach einem Follow-up von 5 Jahren ein komplettes, deutliches bzw. geringes histologisches Ansprechen bei 75 %, 57 % bzw. 13 % der peritonealen Metastasen (Passot et al. 2014).

Bisher gab es bei peritonealen Metastasen keinen einheitlichen Regressions-Score, der einen Vergleich unterschiedlicher Therapiestrategien bei unterschiedlichen Tumorentitäten ermöglicht. Aufgrund der Heterogenität in Größe, anatomischer Verteilung und unterschiedlich befallenen Gewebetyp ist die Beurteilung des histologischen Therapieansprechens keinesfalls einfach. Wir haben einen vierstufigen Peritoneal Regression Grading Score (PRGS) vorgeschlagen, um die Staging-Genauigkeit der individualisierten Patiententherapie zu erhöhen und eine einheitliche Terminologie bzw. ein einheitliches Staging in multizentrischen Studien zu ermöglichen (Solass et al. 2016).

Das vorgeschlagene System reicht von 1 (komplettes Tumorsprechen) bis zu 4 (kein Tumorsprechen), und basiert auf den typischen histologischen Merkmalen Fibrose, Nekrose und An-/Abwesenheit von azellulären Muzinablagerungen. Weiterhin empfehlen die Autoren, Peritonealbiopsien aus allen vier Quadranten zu entnehmen und den medianen wie auch den schlechtesten Wert zu dokumentieren, wenn es unterschiedliche Ergebnisse in den verschiedenen Proben gibt (Tab. 1.4).

Die Verfügbarkeit einer einheitlichen, geteilten Nomenklatur und eines Staging-Systems zur Beurteilung der histologischen Tumorresponse

Tab. 1.4 Peritonealer Regression Grading Score (PRGS)

Grad	Tumorzellen	Regressionsfaktoren
PRGS 1 – komplettes Tumoransprechen	Keine vitalen Tumorzellen	Ausgedehnte Fibrose und/oder azellulärer Muzin und/oder Infarkt-ähnliche Nekrosen
PRGS 2 – hohes Tumoransprechen	Einige vitale Tumorzellen (isoliert, kleine Cluster)	Fibrose und/oder azellulärer Muzin und/oder Infarkt-ähnliche Nekrosen dominierend über Tumorzellgehalt
PRGS 3 – geringes Tumoransprechen	Dominierender Gehalt an vitalen Tumorzellen	Tumorzellen dominieren über Fibrose und/oder azellulärer Muzin und/oder Infarkt-ähnliche Nekrosen
PRGS 4 – kein Tumoransprechen	Gut sichtbare vitale Tumorzellen	Keine regressiven Veränderungen

bei peritonealer Metastasierung wird hoffentlich zu einer Verbesserung der Entscheidungsfindung führen und das Zusammenfassen und Vergleichen von Ergebnissen erlauben. Obwohl die Reproduzierbarkeit und die prognostische Signifikanz des PRGS noch validiert werden muss, wird die Annahme dieses einheitlichen Standards von der weiten onkologischen Gemeinschaft, welche an peritonealer Metastasierung interessiert ist, den weiteren Fortschritt in diesem herausfordernden Gebiet vorantreiben.

Literatur

- Adamson IY, Bakowska J (2001) KGF and HGF are growth factors for mesothelial cells in pleural lavage fluid after intratracheal asbestos. *Exp Lung Res* 27: 605–616
- Antonlioli DA, Goldman H (1982) Changes in the location and type of gastric adenocarcinoma. *Cancer* 50: 775–781
- Asahina K, Tsai SY, Li P, Ishii M, Maxson Jr RE, Sucov HM, et al. (2009) Mesenchymal origin of hepatic stellate cells, submesothelial cells, and perivascular mesenchymal cells during mouse liver development. *Hepatology* 49: 998–1011
- Basok A, Shnaider A, Man L, Chaimovitz C, Douvdevani A (2001) CD40 is expressed on human peritoneal mesothelial cells and upregulates the production of interleukin-15 and RANTES. *J Am Soc Nephrol* 12: 695–702
- Baumann MH, Strange C, Sahn SA, Kinasewitz GT (1996) Pleural macrophages differentially alter pleural mesothelial cell glycosaminoglycan production. *Exp Lung Res* 22: 101–111
- Belisle JA, Horibata S, Jennifer GA, Petrie S, Kapur A (2010) Identification of Siglec-9 as the receptor for MUC16 on human NK cells, B cells, and monocytes. *Mol Cancer* 9: 118
- Borland G, Ross JA, Guy K (1998) Forms and functions of CD44. *Immunology* 93: 139–148
- Bottles KD, Laszik Z, Morrissey JH, Kinasewitz GT (1997) Tissue factor expression in mesothelial cells: induction both in vivo and in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17: 164–172
- Brierley JD, Mary K, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2016) TNM classification of malignant tumours, 8th ed. Wiley, Hoboken, New Jersey, pp 1–272
- Capobianco A, Cottone L, Monno A, Manfredi AA, Rovere-Querini P (2017) The peritoneum: healing, immunity, and diseases. *J Pathol* 243: 137–147
- Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, González-Moreno S, et al. (2016) A consensus for classification and pathologic reporting of pseudomyxoma peritonei and associated appendiceal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 40: 14–26
- Carr NJ, Sobin LH (1996) Unusual tumors of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *Semin Diagn Pathol* 13: 314–325
- Chang SH, Kanasaki K, Gocheva V, Blum G, Harper J, Moses MA, et al. (2009) VEGF-A induces angiogenesis by perturbing the cathepsin-cysteine protease inhibitor balance in venules, causing basement membrane degradation and mother vessel formation. *Cancer Res* 69: 4537–4544
- Chau YY, Bandiera R, Serrels A, Martínez-Estrada OM, Qing W, Lee M, et al. (2014) Visceral and subcutaneous fat have different origins and evidence supports a mesothelial source. *Nat Cell Biol* 16: 367–375
- Chen YT, Chang YT, Pan SY, Chou YH, Chang FC, Yeh PY, et al. (2014) Lineage tracing reveals distinctive fates for mesothelial cells and submesothelial fibroblasts during peritoneal injury. *J Am Soc Nephrol* 25: 2847–2458
- Cronauer MV, Stadlmann S, Klocker H, Abendstein B, Eder IE, Rogatsch H, et al. (1999) Basic fibroblast growth factor synthesis by human peritoneal mesothelial cells: induction by interleukin-1. *Am J Pathol* 155: 1977–1984
- Davidson B, Nielsen S, Christensen J, Asschenfeldt P, Berner A, Risberg B, et al. (2001) The role of desmin and N-cadherin in effusion cytology: a comparative study using established markers of mesothelial and epithelial cells. *Am J Surg Pathol* 25: 1405–1412

- 1
- DeGrendele HC, Estess P, Siegelman MH (1997) Requirement for CD44 in activated T cell extravasation into an inflammatory site. *Science* 278: 672–675
- Demetri GD, Zenzie BW, Rheinwald JG, Griffin JD (1989) Expression of colony-stimulating factor genes by normal human mesothelial cells and human malignant mesothelioma cells lines in vitro. *Blood* 15: 940–946
- Dvorak HF (2015) Tumors: wounds that do not heal-redux. *Cancer Immunol Res* 3: 1–11
- Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM (1995) Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 146: 1029–1039
- Esaki Y, Hirayama R, Hirokawa K (1990) A comparison of patterns of metastasis in gastric cancer by histologic type and age. *Cancer* 65: 2086–2090
- Faull RJ, Stanley JM, Fraser S, Power DA, Leavesley DI (2001) HB-EGF is produced in the peritoneal cavity and enhances mesothelial cell adhesion and migration. *Kidney Int* 59: 614–624
- Firan M, Dhillon S, Estess P, Siegelman MH (2006) Suppressor activity and potency among regulatory T cells is discriminated by functionally active CD44. *Blood* 107: 619–627
- Gardner MJ, Jones LM, Catterall JB, Turner GA (1995) Expression of cell adhesion molecules on ovarian tumour cell lines and mesothelial cells, in relation to ovarian cancer metastasis. *Cancer Lett* 91: 229–234
- Gary Lee YC, Melkerneker D, Thompson PJ, Light RW, Lane KB (2002) Transforming growth factor beta induces vascular endothelial growth factor elaboration from pleural mesothelial cells in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 88–94
- Goodman MT, Shvetsov YB (2009) Incidence of ovarian, peritoneal and fallopian tube carcinomas in the United States, 1995–2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 132–139
- Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, et al. (2013) Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. *J Clin Oncol* 31: 217–223
- Hass HG, Smith U, Jäger C, Schäffer M, Wellhäuber U, Hehr T, Markmann HU, Nehls O, Denzlinger C (2011) Signet ring cell carcinoma of the stomach is significantly associated with poor prognosis and diffuse gastric cancer (Lauren's): single-center experience of 160 cases. *Onkologie* 34: 682–686. doi: 10.1159/000334545
- Heel KA, Hall JC (1996) Peritoneal defences and peritoneum-associated lymphoid tissue. *Br J Surg* 83: 1031–1036
- Hegmans JP, Hemmes A, Hammad H, Boon L, Hoogsteden HC, Lambrecht BN (2006) Mesothelioma environment comprises cytokines and T-regulatory cells that suppress immune responses. *Eur Respir J* 27: 1086–1095
- Hong FY, Bao JF, Hao J, Yu Q, Liu J (2015) Methylglyoxal and advanced glycation end-products promote cytokines expression in peritoneal mesothelial cells via MAPK signaling. *Am J Med Sci* 349: 105–109
- Hugen N, van de Velde CJ, de Wilt JH, Nagtegaal ID (2014) Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol* 25: 651–657
- Ito T, Yorioka N, Yamamoto M, Kataoka K, Yamakido M (2000) Effect of glucose on intercellular junctions of cultured human peritoneal mesothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 11: 1969–1979
- Iwanicki MP, et al. (2011) Ovarian cancer spheroids use myosin-generated force to clear the mesothelium. *Cancer discovery* 1: 144–157
- Jiang D, Liang J, Noble PW (2011) Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev* 91: 221–264
- Jiang H, Zhang H, Tian L, Zhang X, Xue Y (2013) The difference in clinic-pathological features between signet ring cell carcinoma and gastric mucinous adenocarcinoma. *Tumour Biol* 34: 2625–2631
- Jonjić N, Peri G, Bernasconi S, Sciacca FL, Colotta F, Pelicci P, et al. (1992) Expression of adhesion molecules and chemotactic cytokines in cultured human mesothelial cells. *J Exp Med* 176: 1165–1174
- Kanamori-Katayama M, Kaiho A, Ishizu Y, Okamura-Oho Y, Hino O, Abe M, et al. (2011) LRRN4 and UPK3B are markers of primary mesothelial cells. *PLoS One* 6: e25391
- Kano Y, Kosugi S, Ishikawa T, Otani T, Muneoka Y, Sato Y, et al. (2015) Prognostic significance of peritoneal lavage cytology at three cavities in patients with gastric cancer. *Surgery* 158: 1581–1589
- Karki S, Suroli R, Hock TD, Guroji P, Zolak JS, Duggal R, et al. (2014) Wilms' tumor 1 (Wt1) regulates pleural mesothelial cell plasticity and transition into myofibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *FASEB J* 28: 1122–1131
- Kato S, Yuzawa Y, Tsuboi N, Maruyama S, Morita Y, Matsuguchi T, et al. (2004) Endotoxin-induced chemokine expression in murine peritoneal mesothelial cells: the role of toll-like receptor 4. *J Am Soc Nephrol* 15: 1289–1299
- Kawanishi K (2016) Diverse properties of the mesothelial cells in health and disease. *Pleura Peritoneum* 1: 79–89
- Kim J, Bhagwandin S, Labow DM (2017) Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Transl Med* 5: 236 (Review)
- Kimura I, Sakamoto Y, Shibasaki M, Kobayashi Y, Matsuo H (2000) Release of endothelins and platelet-activating factor by a rat pleural mesothelial cell line. *Eur Respir J* 15: 170–176
- Kissebah AH, Krakower GR (1994) Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 74: 761–811
- Kitayama J, Emoto S, Yamaguchi H, Ishigami H, Yamashita H, Seto Y, et al. (2014) CD90 (+)CD45 (–) intraperitoneal mesothelial-like cells inhibit T cell activation by production of arginase I. *Cell Immunol* 288: 8–14
- Krediet RT (2001) Dialysate cancer antigen 125 concentration as marker of peritoneal membrane status in patients treated with chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 21: 560–567
- Książek K (2013) Mesothelial cell: a multifaceted model of aging. *Ageing Res Rev* 12: 595–604
- Kuwahara M, Kuwahara M, Verma K, Ando T, Hemenway DR, Kagan E (1994) Asbestos exposure stimulates pleural mesothelial cells to secrete the fibroblast chemoattractant, fibronectin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 10: 167–176
- Lachaud CC, Soria F, Escacena N, Quesada-Hernández E, Hmadcha A, Alió J, et al. (2014) Mesothelial cells: a

- cellular surrogate for tissue engineering of corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55: 5967–5978
- Lanfrancone L, Boraschi D, Ghiara P, Falini B, Grignani F, Peri G, et al. (1992) Human peritoneal mesothelial cells produce many cytokines (granulocyte colony-stimulating factor [CSF], granulocyte-monocyte-CSF, macrophage-CSF, interleukin-1 [IL-1], and IL-6) and are activated and stimulated to grow by IL-1. *Blood* 1: 2835–2842
- Lee TC, Zhang Y, Aston C, Hintz R, Jagirdar J, Perle MA, et al. (1993) Normal human mesothelial cells and mesothelioma cell lines express insulin-like growth factor I and associated molecules. *Cancer Res* 53: 2858–2864
- Lin CY, Kift-Morgan A, Moser B, Topley N, Eberl M (2013) Suppression of pro-inflammatory T-cell responses by human mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 28: 1743–1750
- Liu JY, Yuan JP, Geng XF, Qu AP, Li Y (2015) Morphological study and comprehensive cellular constituents of milky spots in the human omentum. *Int J Clin Exp Pathol* 8: 12877–12884
- Liu JY, Geng X, Li Y (2016) Milky spots: omental functional units and hotbeds for peritoneal cancer metastasis. *Tumour Biol* 37: 5715–5726
- Maciver AH, McCall M, James Shapiro AM (2011) Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention. *Int J Surg* 9: 589–594
- Matsuoka J, Yashiro M, Doi Y, Fuyuhiko Y, Kato Y Shinto O, et al. (2013) Hypoxia stimulates the EMT of gastric cancer cells through autocrine TGF β signaling. *Plos ONE* 8: e62310
- McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, Davidson B, Gilks CB, Hollema H, Ledermann JA, Matias-Guiu X, Mikami Y, Stewart CJ, Vang R, Hirschowitz L (2015) International Collaboration on Cancer Reporting. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol* 28: 1101–1122. doi: 10.1038/modpathol.2015.77
- Mier-Cabrera J, Jiménez-Zamudio L, García-Latorre E, Cruz-Orozco O, Hernández-Guerrero C (2011) Quantitative and qualitative peritoneal immune profiles, T-cell apoptosis and oxidative stress-associated characteristics in women with minimal and mild endometriosis. *BJOG* 118: 6–16
- Morishita Y, Ookawara S, Hirahara I, Muto S, Nagata D (2016) HIF-1 α mediates Hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in peritoneal mesothelial cells. *Ren Fail* 38: 282–289
- Mutsaers SE (2004) The mesothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol* 36: 9–16
- Mutsaers SE, Birnie K, Lansley S, Herrick SE, Lim CB, Prêle CM (2015) Mesothelial cells in tissue repair and fibrosis. *Front Pharmacol* 6: 113
- Naor D (2016) Editorial: Interaction between hyaluronic acid and its receptors (CD44, RHAMM) regulates the activity of inflammation and cancer. *Front Immunol* 7: 39
- Nishimura S, Chung YS, Yashiro M, Inoue T, Sowa M (1996) CD44 h plays an important role in peritoneal dissemination of scirrhous gastric cancer cells. *Jpn J Cancer Res* 87: 1235–1244
- Noh H, Ha H, Yu MR, Kim YO, Kim JH, Lee HB (2005) Angiotensin II mediates high glucose-induced TGF-beta1 and fibronectin upregulation in HPMC through reactive oxygen species. *Perit Dial Int* 25: 38–47
- Offner FA, Feichtinger H, Stadlmann S, Obrist P, Marth C, Klingler P, et al. (1996) Transforming growth factor-beta synthesis by human peritoneal mesothelial cells. Induction by interleukin-1. *Am J Pathol* 148: 1679–1688
- Ordóñez NG (2006) Value of immunohistochemistry in distinguishing peritoneal mesothelioma from serous carcinoma of the ovary and peritoneum: a review and update. *Adv Anat Pathol* 13: 16–25 (Review). PubMed PMID: 16462153
- Owens MW, Grimes SR (1993) Pleural mesothelial cell response to inflammation: tumor necrosis factor-induced mitogenesis and collagen synthesis. *Am J Physiol* 265: L382–L388
- Owens MW, Milligan SA (1994) Growth factor modulation of rat pleural mesothelial cell mitogenesis and collagen synthesis. Effects of epidermal growth factor and platelet-derived factor. *Inflammation* 18: 77–87
- Owens MW, Milligan SA, Grisham MB (1996) Inhibition of pleural mesothelial cell collagen synthesis by nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 21: 601–607
- Park JH, Kim YG, Shaw M, Kanneganti TD, Fujimoto Y, Fukase K, et al. (2007) Nod1/RICK and TLR signaling regulate chemokine and antimicrobial innate immune responses in mesothelial cells. *J Immunol* 179: 514–521
- Passot G, You B, Boschetti G, Fontaine J, Isaac S, Decullier E, et al. (2014) Pathological response to neoadjuvant chemotherapy: a new prognosis tool for the curative management of peritoneal colorectal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 21: 2608–2614
- Perkins RC, Broaddus VC, Shetty S, Hamilton S, Idell S (1999) Asbestos upregulates expression of the urokinase-type plasminogen activator receptor on mesothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 21: 637–646
- Ratcliffe EM (2011) Molecular development of the extrinsic sensory innervation of the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci* 161: 1–5
- Rynne-Vidal A, Jiménez-Heffernan JA, Fernández-Chacón C, López-Cabrera M, Sandoval P, Lin H- (eds) (2015) The mesothelial origin of carcinoma associated-fibroblasts in peritoneal metastasis. *Cancer* 7: 1994–2011
- Saed GM, Zhang W, Chegini N, Holmdahl L, Diamond MP (1999) Alteration of type I and III collagen expression in human peritoneal mesothelial cells in response to hypoxia and transforming growth factor-beta1. *Wound Repair Regen* 7: 504–510
- Sammour T, Mittal A, Loveday BP, Kahokehr A, Phillips AR, Windsor JA, et al. (2009) Systematic review of oxidative stress associated with pneumoperitoneum. *Br J Surg* 96: 836–850
- Sandoval P, Jiménez-Heffernan JA, Rynne-Vidal Á, Pérez-Lozano ML, Gilsanz Á, Ruiz-Carpio V, Reyes R, García-Bordas J, Stamatakis K, Dotor J, Majano PL, Fresno M, Cabañas C, López-Cabrera M (2013) Carcinoma-associated fibroblasts derive from mesothelial cells via mesothelial-to-mesenchymal transition in peritoneal metastasis. *J Pathol* 231: 517–531
- Schacht V, Dadrás SS, Johnson LA, Jackson DG, Hong YK, Detmar M (2005) Up-regulation of the lymphatic

- marker podoplanin, a mucin-type transmembrane glycoprotein, in human squamous cell carcinomas and germ cell tumors. *Am J Pathol* 166: 913–921
- Singh N, McCluggage WG, Gilks CB (2017) High-grade serous carcinoma of tubo-ovarian origin: recent developments. *Histopathology* 71: 339–356
- Sitter T, Toet K, Quax P, Kooistra T (1999) Fibrinolytic activity of human mesothelial cells is counteracted by rapid uptake of tissue-type plasminogen activator. *Kidney Int* 55: 120–129
- Sivertsen S, Hadar R, Elloul S, Vintman L, Bedrossian C, Reich R, et al. (2006) Expression of Snail, Slug and Sip1 in malignant mesothelioma effusions is associated with matrix metalloproteinase, but not with cadherin expression. *Lung Cancer* 54: 309–317
- Solass W, Horvath P, Struller F, Königsrainer I, Beckert S, Königsrainer A, et al. (2016) Functional vascular anatomy of the peritoneum in health and disease. *Pleura and Peritoneum* 1: 145–158
- Solass W, Sempoux C, Carr NJ, Detlefsen S, Bibeau F (2016) Peritoneal sampling and histological assessment of therapeutic response in peritoneal metastasis: proposal of the Peritoneal Regression Grading Score (PRGS). *Pleura Peritoneum* 1: 99–107
- Solass W, Struller F, Horvath P, Königsrainer A, Sipos B, Weinreich FJ (2016) Morphology of the peritoneal cavity and pathophysiological consequences. *Pleura Peritoneum* 1: 193–201
- Stoermann B, Kretschmer K, Düber S, Weiss S (2007) B-1a cells are imprinted by the microenvironment in spleen and peritoneum. *Eur J Immunol* 37: 1613–1620
- Strippoli R, Benedicto I, Foronda M, Perez-Lozano ML, Sánchez-Perales S, López-Cabrera M, et al. (2010) p38 maintains E-cadherin expression by modulating TAK1-NF- κ B during epithelial-to-mesenchymal transition. *J Cell Sci* 123: 4321–4331
- Struller F, Weinreich FW, Horvath P, Kokkalis MK, Beckert S, Königsrainer A, Reymond MA (2018) Innervation of the peritoneum: embryology and functional anatomy. *Pleura Peritoneum* (in press)
- Sugarbaker PH (2007) Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. *J Surg Oncol* 95: 93–96
- Tamsma JT, Keizer HJ, Meinders AE (2001) Pathogenesis of malignant ascites: Starling's law of capillary hemodynamics revisited. *Ann Oncol* 12: 1353–1357 (Review)
- Tan RY, Ngeow J (2015) Hereditary diffuse gastric cancer: What the clinician should know. *World J Gastrointest Oncol* 7: 153–160. doi: 10.4251/wjgo.v7.i9.153
- Tatsuta T, Hosono M, Takahashi K, Omoto T, Kariya Y, Sugawara S, et al. (2014) Sialic acid-binding lectin (Ieczyme) induces apoptosis to malignant mesothelioma and exerts synergistic antitumor effects with TRAIL. *Int J Oncol* 44: 377–384
- Tischhoff I, Neid M, Neumann V, Tannapfel A (2011) Pathological Diagnosis and Differenzial Diagnosis. In: Tannapfel A (ed) *Malignant Mesothelioma*. Recent Results in Cancer Research. Springer, Berlin Heidelberg, pp 57–78
- Tzanakakis GN, Syrokou A, Kanakis I, Karamanos NK (2006) Determination and distribution of N-acetyl- and N-glycolylneuraminic acids in culture media and cell-associated glycoconjugates from human malignant mesothelioma and adenocarcinoma cells. *Biomed Chromatogr* 20: 434–439
- van Hinsbergh VW, Kooistra T, Scheffer MA, Hajo van Bockel J, van Muijen GN (1990) Characterization and fibrinolytic properties of human omental tissue mesothelial cells. Comparison with endothelial cells. *Blood* 75: 1490–1497
- Varki A (2007) Glycan-based interactions involving vertebrate sialic-acid-recognizing proteins. *Nature* 446: 1023–1029
- Versnel MA, Hagemeyer A, Bouts MJ, van der Kwast TH, Hoogsteden HC (1988) Expression of c-sis (PDGF B-chain) and PDGF A-chain genes in ten human malignant mesothelioma cell lines derived from primary and metastatic tumors. *Oncogene* 2: 601–605
- Wang J, El-Bahrawy MA (2014) Expression profile of mucins in ovarian mucinous tumours: distinguishing primary ovarian from metastatic tumours. *Int J Gynaecol Pathol* 33: 166–175
- Wilson RB (2017) Changes in the coelomic microclimate during carbon dioxide laparoscopy: morphological and functional implications. *Pleura Peritoneum* 2: 17–31
- Witz CA, Monotoya-Rodriguez IA, Schenken RS (1999) Whole explants of peritoneum and endometrium: a novel model of the early endometriosis lesion. *Fertil Steril* 71: 56–60
- Wu YJ, Parker LM, Binder NE, Beckett MA, Sinard JH, Griffiths CT, et al. (1982) The mesothelial keratins: a new family of cytoskeletal proteins identified in cultured mesothelial cells and nonkeratinizing epithelia. *Cell* 31: 693–670
- Yang WS, Kim BS, Lee SK, Park JS, Kim SB (1999) Interleukin-1 β stimulates the production of extracellular matrix in cultured human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int* 19: 211–220
- Yonemura YE, et al. (1997) A possible role of cytokines in the formation of peritoneal dissemination. *Int J Oncol* 11: 349–358
- Young VJ, Brown JK, Saunders PT, Horne AW (2013) The role of the peritoneum in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod* 19: 558–569
- Yuan ML, Tong ZH, Jin XG, Zhang JC, Wang XJ, Ma WL, et al. (2013) Regulation of CD4 (+) T cells by pleural mesothelial cells via adhesion molecule-dependent mechanisms in tuberculous pleurisy. *PLoS One* 8: e74624
- Yung S, Chan TM (2011) Pathophysiology of the peritoneal membrane during peritoneal dialysis: the role of hyaluronan. *J Biomed Biotechnol* 2011: 180594
- Zebrowski BK, Liu W, Ramirez K, Akagi Y, Mills GB, Ellis LM (1999) Markedly elevated levels of vascular endothelial growth factor in malignant ascites. *Ann Surg Oncol* 6: 373–378

Pharmakovigilanz topischer Chemotherapie im Peritoneum

S. Burock

- 2.1 Einführung – 26
- 2.2 Grundlagen der Pharmakokinetik und -dynamik der intraperitonealen Chemotherapie – 26
- 2.3 Bekannte Nebenwirkungen der intraperitonealen Chemotherapie – 28
- 2.4 Fazit – 31
- Literatur – 31