

## 6 Zusammenfassung

Seit der Einführung minimal invasiver Techniken in der Abdominalchirurgie hat sich der Einsatz laparoskopischer Verfahren auch in der Therapie maligner Tumoren durchgesetzt. Ein wesentliches Problem stellt dabei das Auftreten von Trokarmetastasen und lokoregionären Rezidiven dar. Neben der instrumentellen Manipulation mit anschließender Tumorzellverschleppung im Rahmen der Laparoskopie werden durch das Pneumoperitoneum hervorgerufene Faktoren als Ursache der Lokalrezidive in Betracht gezogen. Eine besondere Rolle scheint dabei die erhöhte Adhäsionsbereitschaft von Tumorzellen zu spielen, die im Rahmen einer verstärkten Ausschüttung und Bildung von Interleukinen und Wachstumsfaktoren nach Gewebetraumata, infolge erhöhter Stressreaktionen während und nach Operationen, durch einen erhöhten intraabdominellen Druck sowie durch Schädigung des Peritoneums mit vermehrter Expression extrazellulärer Proteine auftreten kann. Um ein Anwachsen freier Tumorzellen und infolgedessen das Auftreten von lokoregionären Rezidiven zu verhindern, ist eine Reduktion adhäsionsstimulierender Faktoren denkbar. Deshalb sollte in dieser Studie untersucht werden, ob durch die intraperitoneale Applikation der bereits in der Klinik eingesetzten Adhäsionsprophylaktika Interceed und Intergel eine Reduktion der intraperitonealen Metastasierung erreicht werden kann. Taurolidin und Heparin, deren tumorsupprimierende Wirkung in experimentellen Studien nachgewiesen werden konnte, wurden als Vergleichsgruppe gegenübergestellt. Da die erhöhte Adhäsionsbereitschaft von Tumorzellen vor allem auf eine veränderte Expression von Zelladhäsionsmolekülen zurückzuführen ist, war neben der makroskopischen Untersuchung des Tumorwachstums eine immunhistochemische Aufarbeitung der Metastasen unter dem Einfluss von Interceed, Intergel und Taurolidin/Heparin erforderlich.

In der vorliegenden Studie kam ein etabliertes Rattenmodell zum Einsatz. Nach intraperitonealer Applikation von  $10^4$  Tumorzellen (DHD/K12/TRb) wurden nach einer Zökumresektion mittels Laparoskopie 60 BD IX Ratten in 4 Gruppen randomisiert. Die Darmnaht sowie ein präparierter Peritonealdefekt wurden entsprechend der Randomisierung mit Interceed, Intergel, Taurolidin/Heparin oder Ringerlösung bedeckt. Vier Wochen nach der Intervention erfolgte die Obduktion und Resektion der Metastasen sowie deren immunhistochemische Aufarbeitung.

Bei dem intraperitonealen Einsatz von Interceed konnte eine Reduktion der Lokalrezidive im Bereich der Darmanastomose und des Peritonealdefektes nachgewiesen werden. Es wurde jedoch kein Unterschied hinsichtlich der Lokalisation, der Anzahl und des Gewichtes der aufgetretenen Metastasen im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie eine veränderte Expression tumor-assoziiierter Adhäsionsmoleküle festgestellt. Da sich die Wirkung von Interceed auf die Funktion einer mechanischen Barriere zu beschränken scheint und diese während laparoskopischer Resektionen durch die unzureichende Bedeckung geschädigter Oberflächen nicht vollständig gewährleistet werden kann, bleibt der Einsatz der oxygenierten Cellulose im Rahmen laparoskopischer Resektionen maligner Tumoren umstritten.

Der Effekt der Adhäsionsprophylaxe durch die Applikation von Hyaluronsäure, einem natürlichen Liganden des Adhäsionsmoleküls CD44, konnte in der vorliegenden Studie im Rahmen der laparoskopischen Resektion eines Kolonkarzinoms nicht bestätigt werden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich bei dem Einsatz von Intergel weder Unterschiede in Bezug auf die Inzidenz der Lokalrezidive, noch waren Veränderungen hinsichtlich der Anzahl, des Gewichtes und der Lokalisation resezierter Metastasen sichtbar. Der fehlende Einfluss von Intergel auf tumor-assoziierte Adhäsionsmoleküle, insbesondere auf CD44, kann durch die geringe Menge der applizierten Substanz zurückgeführt werden. Da Intergel aufgrund von starken Nebenwirkungen vom Markt genommen wurde, entfällt die Diskussion über

einen möglichen Einsatz im Rahmen laparoskopischer Tumorresektionen.

Der in mehreren Vorexperimenten nachgewiesene tumorsupprimierende Effekt von Taurolidin und Heparin konnte in der vorliegenden Studie nach intraperitonealer Instillation der Substanzen bestätigt werden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe führte die Kombination aus Taurolidin und Heparin zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl und des Gewichtes der Metastasen. Ferner konnte eine tendenziell verminderte Expression tumor-assoziiierter Adhäsionsmoleküle unter dem Einfluss von Taurolidin/Heparin beobachtet werden, wobei die Reduktion des für die Tumordinvasion und –metastasierung wichtigen Adhäsionsmoleküles E-Cadherin signifikant war. Verschiedene Pathomechanismen von Taurolidin in Kombination mit Heparin bieten Erklärungsansätze für die Wirkung der intraperitoneal applizierten Substanzen auf tumor-assoziierte Adhäsionsmoleküle. In Verbindung mit den makroskopischen Beobachtungen steht dieses Ergebnis im Gegensatz zu anderen Arbeiten, in denen eine verminderte Expression von E-Cadherin und CD44 mit einer erhöhten Metastasierung assoziiert ist. Dieser Widerspruch könnte in der Wahl des Tiermodells und der Versuchsbedingungen begründet sein. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Quantität der applizierten Tumorzellen, der Auswahl der Tumorzelllinie, der Bestimmung verschiedener Isoformen der Adhäsionsmoleküle sowie dem zeitlichen Zusammenhang zwischen Applikation der therapeutischen Substanzen und deren Einfluss auf Adhäsionsmoleküle. Weiterführende molekularbiologische Untersuchungen sind erforderlich, um die exakten Pathomechanismen von Taurolidin in Kombination mit Heparin zu verstehen. Die klinische Relevanz wird derzeit in einer prospektiv randomisierten Multizenterstudie am Menschen überprüft.