

5. Zusammenfassung

Einleitung: Das humane Pankreaskarzinom steht an der 6. Stelle der Krebstodesstatistik der westeuropäischen Länder. Zum Zeitpunkt der Diagnose können nur 20–40% der Patienten mit einer R0-Resektion in kurativer Absicht operiert werden. Diesbezüglich wird vermehrt eine Staging-Laparoskopie beim Pankreaskarzinom durchgeführt, da hierdurch bei einem fortgeschrittenem Stadium häufig auf eine Laparotomie verzichtet werden kann.

Allerdings wird in der Literatur immer häufiger über eine gesteigerte Lebermetastasierung und das Auftreten von Trokarmetastasen nach einer Laparoskopie bei malignen Tumoren berichtet. Der genaue Pathomechanismus ist jedoch bislang unklar.

In einigen experimentellen Studien konnte ein inhibitorischer Effekt von Taurolidin auf das Tumorwachstum und auf die Trokarmetastasierung bei Kolonkarzinomzelllinien *in vitro* und *in vivo* festgestellt werden.

Für Octreotid konnte ebenfalls eine antiproliferative Wirkung beim Pankreaskarzinom beobachtet werden.

In einer vorhergehenden Studie wurde für Octreotid nach einer subkutanen Injektion eine inhibitorische Wirkung auf die Lebermetastasierung bei Pankreaskarzinomen gezeigt (163). Nun erfolgte eine Studie über eine mögliche Wirkung einer Octreotid-Lavage auf die Trokarmetastasierung beim Pankreaskarzinom.

Allerdings liegen keine klinischen Daten bezüglich des Einflusses von Octreotid und Taurolidin auf die Trokar- und Lebermetastasierung beim duktalem Pankreaskarzinom vor.

Daher haben wir die Wirkung von Octreotid und Taurolidin auf die Leber- und Trokarmetastasierung des Pankreaskarzinoms an einem standardisierten Tiermodell des durch N-Nitrosobis-2-oxopropylamin(BOP)-induzierten Pankreaskarzinoms des Syrischen Hamsters untersucht.

Neben dem Einfluß von Taurolidin und Octreotid auf Inzidenz, Anzahl und Größe von Leber-, respektive Trokarmetastasen wurde der Einfluß von Taurolidin und Octreotid auf die hepatische Lipidperoxidation (LPO) gemessen, da diese tumorwachstumsfördernde Wirkungen zu haben scheint. So findet sich

sowohl bei der durch bestimmte Fettsäuren gesteigerten Lebermetastasierung, als auch bei dem durch BOB-induzierten Pankreaskarzinom eine erhöhte LPO.

Material und Methoden: 60 männliche, 8 Wochen alte Syrische Goldhamster wurden in 3 Gruppen randomisiert (n=20): Gruppe 1: Laparoskopie mit AKE(isotone Kochsalzlösung)-Lavage, Gruppe 2: Laparoskopie mit Octreotid-Lavage, Gruppe 3: Laparoskopie mit Taurolidin-Lavage. Über den gesamten Versuchszeitraum erhielten alle Tiere eine Hochfettdiät (Rohfettanteil 21,4%) und Aqua ad libitum. Zur Induktion des duktales Adenokarzinoms des Pankreas wurde allen Tieren über einen Zeitraum von 10 Wochen einmal wöchentlich 10mg/kg Körpergewicht N-Nitrosobis-2-oxopropylamin (BOP) s.c. injiziert. Die Laparoskopie wurde in der 16. Woche durchgeführt.

Nach jeweiliger Stichinzision wurden drei Trokare in die vordere Bauchwand eingebracht und nachfolgend eine Pankreasbiopsie aus dem Pankreaskopf entnommen. Danach erfolgte jeweils eine Lavage mit einer 0,9% Natriumchlorid-Lösung (Gruppe 1), mit Octreotid (Gruppe 2) oder mit Taurolidin (Gruppe 3) für jeweils fünf Minuten. Nach Ablauf von 15 Minuten wurden die Trokare entfernt und die Inzisionen verschlossen. Nach 24 Wochen wurde der Versuch beendet. Sowohl die Pankreaskarzinom-, Lebermetastasierungs- und die Trokarmetastasierungsrate, als auch die Anzahl pro Tier und die Größe der Lebermetastasen, sowie die Verteilung der Trokarmetastasen wurden erhoben. In tumorfreien Pankreasanteilen, Pankreaskarzinomen, metastasenfremden Leberanteilen und in Lebermetastasen wurden die Konzentration von Lipidperoxidationsprodukten (TBARS) und die Aktivitäten der Glutathionperoxidase (GSHPX) und der Superoxiddismutase (SOD) gemessen.

Ergebnisse: Nach der Octreotid-Lavage war im Vergleich zur AKE-Lavage die Größe der makroskopisch sichtbaren Pankreaskarzinome nicht verringert. Die TBARS-Konzentration war in den Pankreaskarzinomen in der Octreotidgruppe jedoch signifikant gegenüber der AKE-Gruppe erhöht. In der AKE-Gruppe war die GSHPX-Aktivität in den Pankreaskarzinomen gegenüber der Octreotidgruppe und die Anzahl der Lebermetastasen pro Tier gegenüber den Gruppen nach der Octreotid- und der Taurolidinlavage erhöht. Die TBARS-Konzentration war nach der AKE-Lavage in den Lebermetastasen im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen signifikant erniedrigt. In der Taurolidingruppe traten im Gegensatz zu der Octreotid- und der AKE-Gruppe keine

Trokarmetastasen auf. Taurolidin führte zu einer signifikanten Erhöhung der SOD-Aktivität und zu einer Verminderung der TBARS-Konzentration in tumorfreien Pankreasanteilen und metastasenfremen Leberanteilen. Gegenüber der AKE- und Octreotidgruppe verminderte Taurolidin zusätzlich die Inzidenz des makroskopisch sichtbaren Pankreaskarzinoms signifikant.

Diskussion: Die Lavage mit Octreotid zeigte in dieser Studie keinen positiven Einfluß auf die Inzidenz von Pankreaskarzinomen und Lebermetastasen. Die fehlende Wirkung führen wir auf den Umstand zurück, daß die in einer vorherigen Studie beobachtete Wirkung von Octreotid auf die Lebermetastasierung zu einem späteren Zeitpunkt (12 Wochen vs. 8 Wochen) und zudem nach mehrfachen subkutanen Injektionen gemessen wurde. Da Octreotid keinen Einfluß auf die Trokarmetastasierung ausübte, halten wir die intraperitoneale Applikation von Octreotid zur Prävention von Trokarmetastasen für ungeeignet. Aufgrund der Verteilung der Trokarmetastasen ist zu vermuten, daß die Tumormanipulation, die Tumorzellstreuung und die Bergung der Biopsien durch die Trokare hierfür maßgeblich verantwortlich sind. In tumorfreien Pankreasanteilen und metastasenfremen Leberanteilen senkte Octreotid wahrscheinlich über einen rezeptorunabhängigen Mechanismus die Lipidperoxidation, da in diesem Gewebe keine Rezeptoren nachweisbar waren. In Pankreaskarzinomanteilen und Lebermetastasen führte Octreotid zu einer signifikant erhöhten Konzentration an Lipidperoxidationsprodukten, was für eine stoffwechselmodulierende Eigenschaft spricht. Octreotid scheint in diesem Gewebe den Weg des Fettsäureabbaus zu überbrücken und die Lipidperoxidation zu steigern.

Taurolidin inhibierte eine Trokarmetastasierung und verringerte die Inzidenz makroskopisch sichtbarer Primärtumore. Zusätzlich verminderte Taurolidin die Lipidperoxidation in tumorfreiem Pankreasgewebe und metastasenfremen Leberanteilen. In Lebermetastasen führte es zu einer Steigerung der Lipidperoxidation. Die Wirkung könnte durch eine Reduktion von proinflammatorischen und angiogenetischen Mediatoren bzw. durch eine Herabsetzung der Zellaktivität und Induktion der Apoptose bedingt sein.

Schlußfolgerung: Die inhibierende Wirkung von Octreotid und Taurolidin auf eine Lebermetastasierung scheint auf einer Steigerung der Lipidperoxidation in den Lebermetastasen bei einer gleichzeitig signifikanten Reduktion der

Lipidperoxidation in metastasenfremen Leberanteilen zu beruhen, wobei Octreotid m3glichlicherweise zu einem spateren Zeitpunkt eine Reaktion hervorrufft als Taurolidin. Dieses hemmt zusatzlich eine Trokarmetastasierung, wobei der Wirkungsmechanismus nicht bekannt ist. Beide Substanzen fuhren in tumor-, respektive metastasenfremen Anteilen zu einer Verminderung der Lipidperoxidation, wobei hier ebenfalls der Mechanismus bislang ungeklart ist.