

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Der Einfluss von Interceed, Intergel und Taurolidin/Heparin auf das Tumorwachstum

#### 4.1.1 Inzidenz von Lokalrezidiven

##### Interceed

Im Vergleich zu der mit 0.9% NaCl behandelten Kontrollgruppe (Inzidenz: 13/15) wurde das Auftreten von Lokalrezidiven der Darmanastomose nach intraperitonealer Behandlung mit Interceed (7/15) [p=0.02] signifikant reduziert.

##### Intergel

Die intraperitoneale Applikation von Intergel hatte keinen Einfluss auf die Inzidenz von Tumorrezidiven (14/15) [p=ns].

##### Taurolidin/Heparin

In der Gruppe Taurolidin/Heparin war ebenfalls keine Veränderung der Lokalrezidive im Sinne einer Reduktion nachweisbar (11/15) [p=ns].

*Tabelle 3 : Inzidenz von Lokalrezidiven nach intraperitonealer Tumorzellapplikation und laparoskopischer Zökumresektion, 28 Tage nach der Intervention (n=15)*

<b>Kontrolle – Inzidenz: 86.7 %</b>			
<b>Therapie</b>	<b>Interceed</b>	<b>Intergel</b>	<b>Tauro/Hep</b>
<b>Inzidenz</b>	46.7 %	93.3 %	73.3 %
<b>Signifikanz [p]</b>	P = 0.02	P = 0.54	P = 0.36

#### 4.1.2 Intraperitoneales Tumorwachstum – Anzahl der Metastasen

##### Interceed

Die intraperitoneale Applikation von Interceed (Median 8; 95% Konfidenzintervall: 1-52) führte verglichen mit der Kontrollgruppe (Median 9; 95% Konfidenzintervall: 3-23) nicht zu einer Reduktion der Metastasenanzahl [p=ns].

##### Intergel

Die Therapie mit Intergel (Median 16; 95% Konfidenzintervall: 7-25) hatte keinen Einfluss auf die Anzahl der Tumormetastasen im Vergleich zur Kontrollgruppe [p=ns].

##### Taurolidin/Heparin

Die Kombinationstherapie mit Taurolidin/Heparin (Median 3; 95% Konfidenzintervall: 0-14) bewirkte eine signifikante Reduktion [p=0.001] des Tumorwachstums hinsichtlich der Anzahl der Metastasen verglichen mit der Kontrollgruppe.

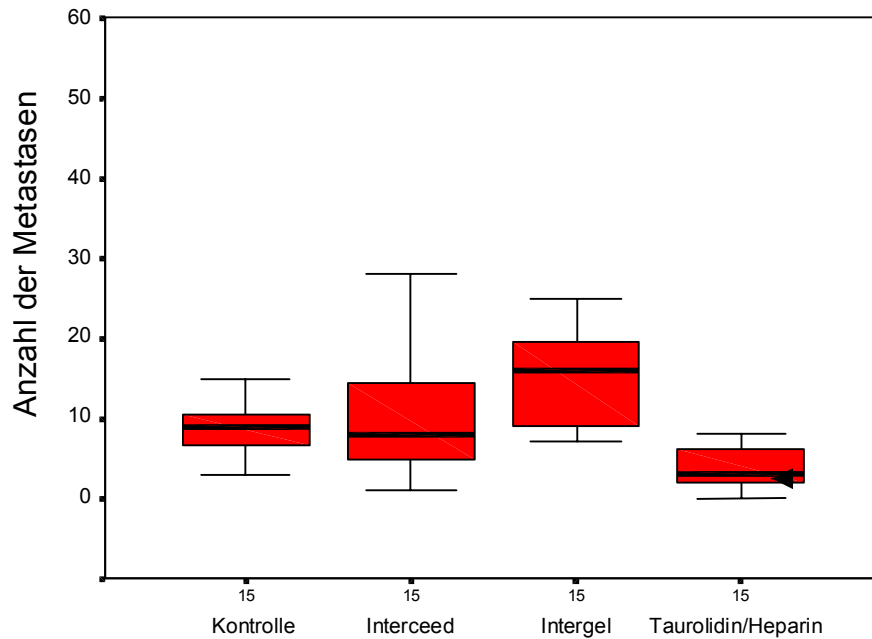


Abbildung 4: Anzahl der Metastasen nach Therapie mit Interceed, Intergel und Taurolidin/Heparin im Vergleich zur Kontrollgruppe,  $p=0.001$  Taurolidin/Heparin versus Kontrolle, Mann-Whitney U-Test, ( $n=15$ )

#### 4.1.3 Intraperitoneales Tumorwachstum – Tumorgewicht

##### Interceed

Bei der Betrachtung des Tumorgewichtes ergab sich zwischen der Therapie mit Interceed (Median 395 mg; 95% Konfidenzintervall: 35-1170 mg) und der Kontrollgruppe (Median 255 mg, 95% Konfidenzintervall: 20-620 mg) kein signifikanter Unterschied [ $p=ns$ ].

##### Intergel

Die intraperitoneale Applikation von Intergel (Median 280 mg; 95% Konfidenzintervall:

30-1255 mg) zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Tumorgewicht [ $p=ns$ ].

### Taurolidin/Heparin

Im Vergleich zu der Kontrollgruppe wurde das Tumorwachstum nach intraperitonealer Behandlung mit Taurolidin/Heparin (Median 60 mg; 95% Konfidenzintervall: 0-1150 mg) signifikant [ $p=0.045$ ] reduziert.

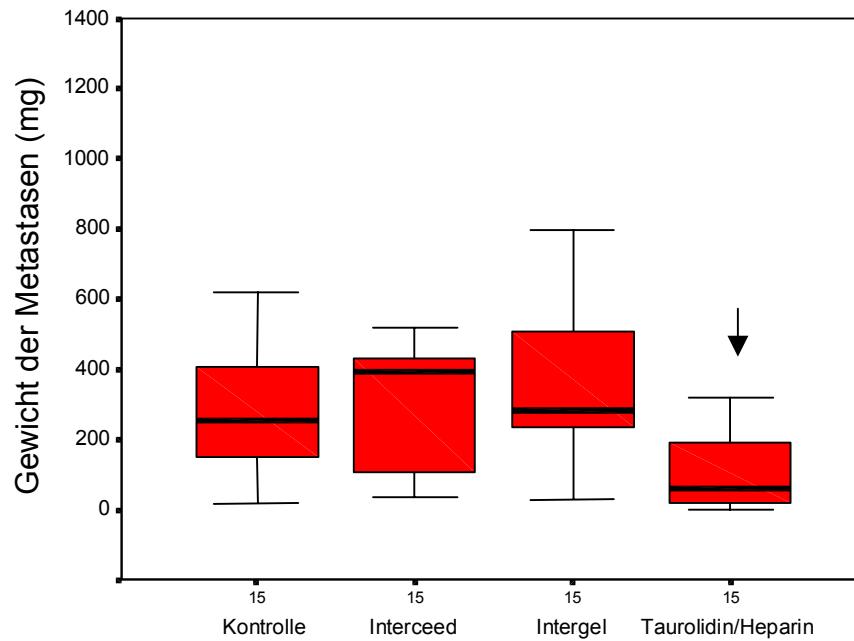


Abbildung 5: Tumorgewicht nach Therapie mit Interceed, Intergel und Taurolidin/Heparin im Vergleich zur Kontrollgruppe,  $p=0.045$  Taurolidin/Heparin versus Kontrolle, Mann-Whitney U-Test, ( $n=15$ )

#### 4.1.4 Intraperitoneales Tumorwachstum – Lokalisation der Metastasen

Um einen Überblick über die Lokalisation der Metastasen zu erhalten, wurden die einzelnen Kompartimente in 3 Gruppen unterteilt. Die Gruppe Omentum-Mesenterium erfasste die an den gleichnamigen Orten resezierten Metastasen. Tumorknoten der Trokarinzisionen und des Peritonealdefektes gliederten sich in die Gruppe der Bauchwandmetastasen ein. Die Gruppe der sonstigen intraperitonealen Metastasen umfasste die folgenden Regionen: Metastasen des kleinen Beckens, des Duodenums, der Leber, der Niere und des Diaphragmas sowie paraaortale Tumorknoten und Metastasen des Pankreas.

##### Interceed

Der Vergleich der Mittelwerte der Metastasen in den 3 zugeordneten Gruppen zeigte, dass die Applikation von Interceed das Tumorwachstum am Omentum-Mesenterium (Median 2, 95% Konfidenzintervall: 0-15), in der Gruppe der Bauchwandmetastasen (Median 3, 95% Konfidenzintervall: 0-10) sowie in der Gruppe der sonstigen intraperitonealen Metastasen (Median 3, 95% Konfidenzintervall: 0-30) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Omentum-Mesenterium: Median 1, 95% Konfidenzintervall: 0-9; Bauchwand: Median 2, 95% Konfidenzintervall: 0-8; sonst. Intraperitoneale: Median 4, 95% Konfidenzintervall: 1-9) nicht beeinflusste [p=ns].

##### Intergel

Auch die intraperitoneale Applikation von Intergel führte zu keinem Unterschied der Lokalisation der Metastasen in der Gruppe Omentum-Mesenterium (Median 4, 95% Konfidenzintervall: 0-10), der Bauchwandmetastasen (Median 2, 95% Konfidenzintervall: 0-7) und bei der Betrachtung der sonstigen intraperitonealen Metastasen (Median 9; 95% Konfidenzintervall: 2-21) verglichen mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe.

##### Taurolidin/Heparin

Im Gegensatz zu den anderen beiden Therapiegruppen zeichnete sich nach intraperitonealer Applikation von Taurolidin/Heparin ein signifikanter

Unterschied zur Kontrollgruppe ab. Eine Reduktion des Tumorwachstums war in der Gruppe Omentum-Mesenterium (Median 0, 95% Konfidenzintervall: 0-1) [p=0.002] und der Bauchwandmetastasen (Median 1, 95% Konfidenzintervall: 0-5) [p=0.005] sichtbar. Auch die Gruppe der sonstigen intraperitonealen Metastasen (Median 3, 95% Konfidenzintervall: 0-8) [p=0.06] wies eine Tendenz zu vermindertem Tumorwachstum auf.

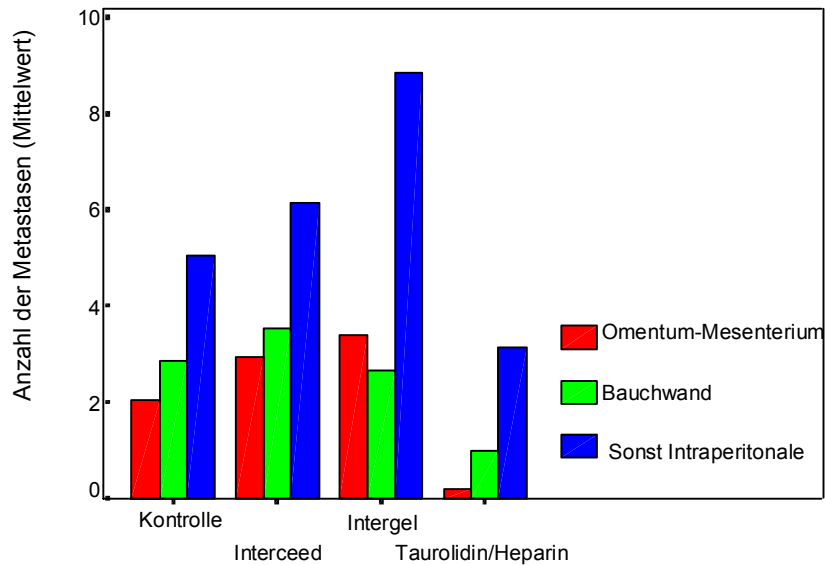


Abbildung 6: Lokalisation der Metastasen nach Therapie mit Interceed, Intergel und Taurolidin/Heparin im Vergleich zur Kontrollgruppe, \*p=0.002; \*\*p=0.005, Mann-Whitney U-Test, (n=15)

## **4.2 Der Einfluss von Interceed, Intergel und Taurolidin/Heparin auf die Expression von Adhäsionsmolekülen**

### 4.2.1 E-Cadherin

Beim immunhistologischen Nachweis von E-Cadherin ergab sich im Epithel außerhalb invasiv wachsender Tumorareale eine gleichmäßig starke membranöse Färbung an den Zellgrenzen, die eine Normalverteilung des Adhäsionsmoleküls widerspiegelt.

#### Interceed

Nach der intraperitonealen Applikation von Interceed war eine überwiegende mäßige Positivität (73.3%) der E-Cadherin-Expression nachweisbar. Verglichen mit der Kontrollgruppe, die eine mäßig- und starke Positivität von 80% detektierte, beeinflusste die Therapie mit Interceed die Expression von E-Cadherin nicht [p=ns].

#### Intergel

Die intraperitoneale Therapie mit Intergel führte zu einer Reduktion der E-Cadherin-Expression, da 80% der untersuchten Metastasen eine negative bzw. schwach positive Expression aufwiesen. Der statistische Vergleich der immunhistochemischen Färbereaktion mit der Kontrollgruppe ergab einen signifikanten Unterschied [p=0.01].

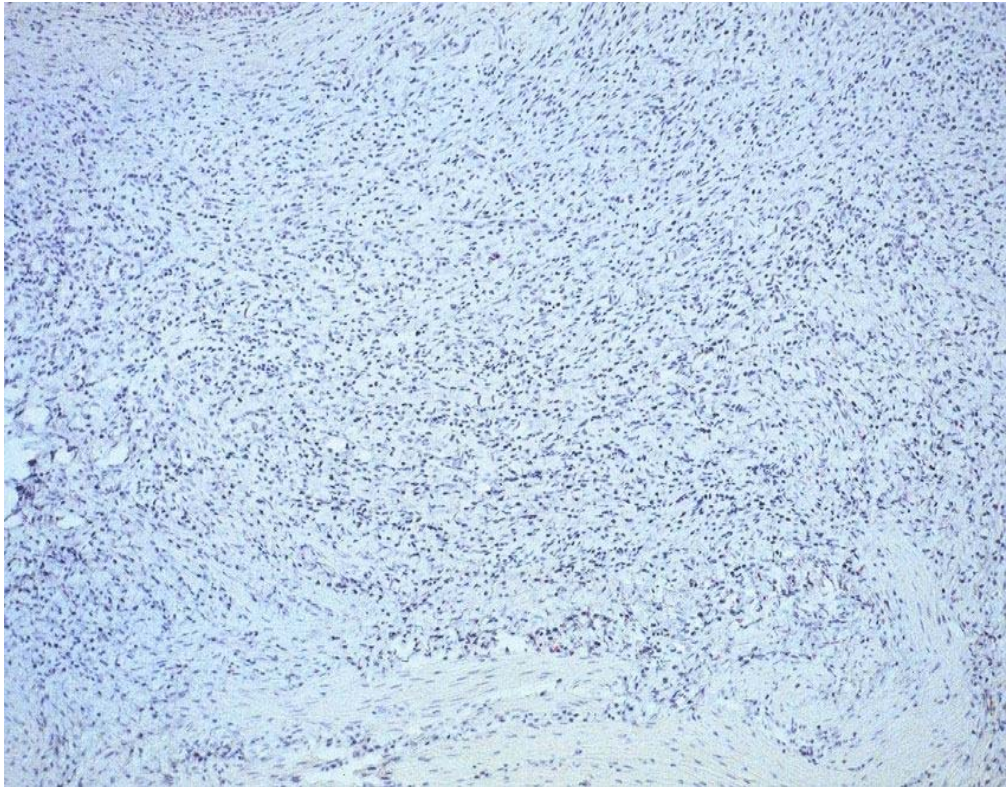
#### Taurolidin/Heparin

Bei der kombinierten Behandlung mit Taurolidin und Heparin kam es ebenfalls zu einer signifikanten Reduktion der E-Cadherin-Expression mit einer Quote von 73.4% im Bereich der negativen und schwachen Positivität [p=0.018].

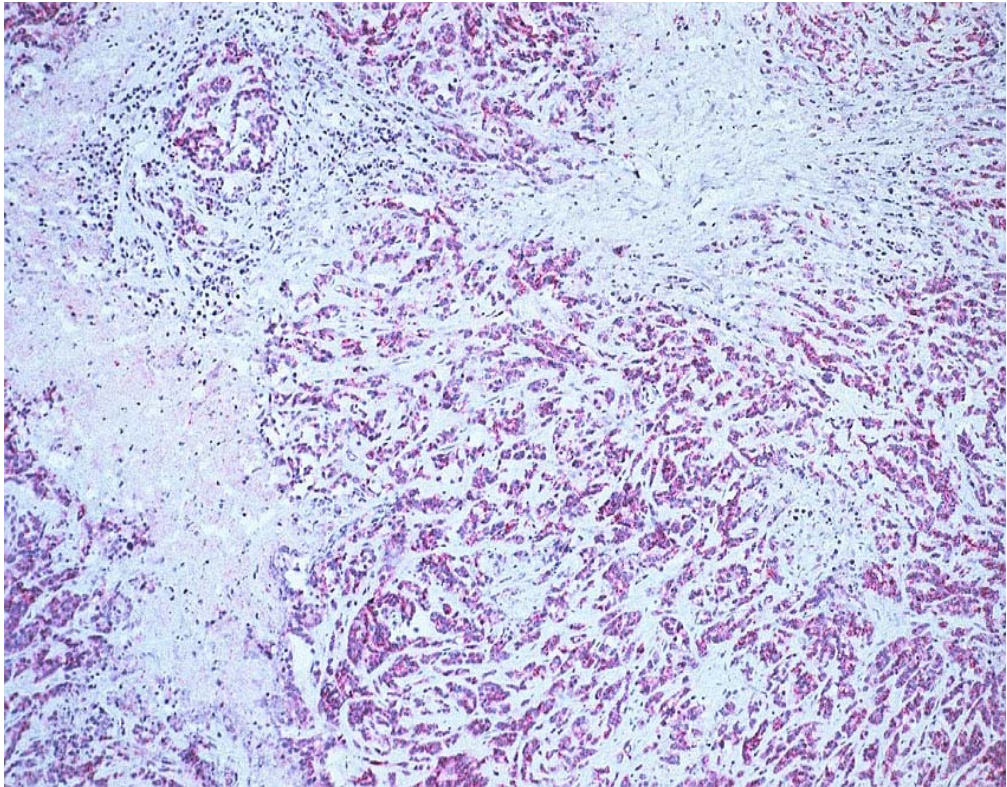
Tabelle 4: Immunhistologischer Nachweis von E-Cadherin (n=15)

<b><u>E-Cadherin</u></b>	<b>Stärke der E- Cadherin- Expression</b>				<b>Signifikanz [p]:</b>  Therapie versus Kontrolle
	negativ n (%)	schwach positiv n (%)	mäßig positiv n (%)	stark positiv n (%)	
<b>Kontrolle</b>	1 (6.7%)	2 (13.3%)	9 (60.0%)	3 (20.0%)	---
<b>Interceed</b>	2 (13.3%)	2 (13.3%)	11 (73.3%)	-	0.361
<b>Intergel</b>	4 (26.7%)	8 (53.3%)	3 (20.0%)	-	0.010
<b>Tauro/Heparin</b>	7 (46.7%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)	-	0.018

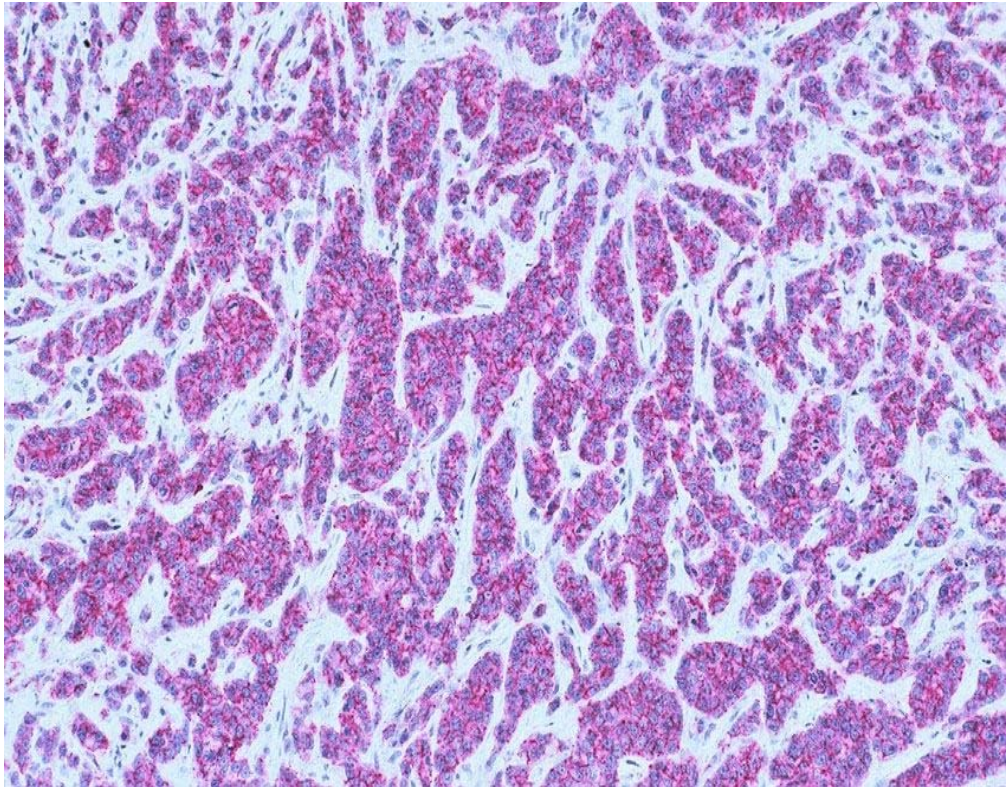




*Abbildung 7: Fehlende Expression von E-Cadherin unter dem Einfluß von Taurolidin/Heparin;  
Färbemethode: BSA; Originalvergrößerung: 100x*



*Abbildung 8: Mäßig positive Expression von E-Cadherin der Kontrollgruppe; Färbemethode: BSA; Originalvergrößerung: 100x.*



*Abbildung 9: Stark positive Expression von E-Cadherin der Kontrollgruppe; Färbemethode: BSA; Originalvergrößerung: 200x.*

#### 4.2.2 CD44

Der immunhistologische Nachweis von CD44 führte im Epithel der nicht maligne veränderten Mukosa des Kolons nur zu einer schwachen Expression in den basalen Anteilen der Krypten.

##### Interceed

Der statistische Vergleich der immunhistochemischen Färbereaktion zwischen der Therapie mit Interceed und der Kontrollgruppe ergab keinen signifikanten Unterschied [p=ns]. In beiden Gruppen war das Expressionsmuster von CD44 mit 86.7% bzw. 80% in der Fraktion der mäßigen bis starken Positivität zu finden.

##### Intergel

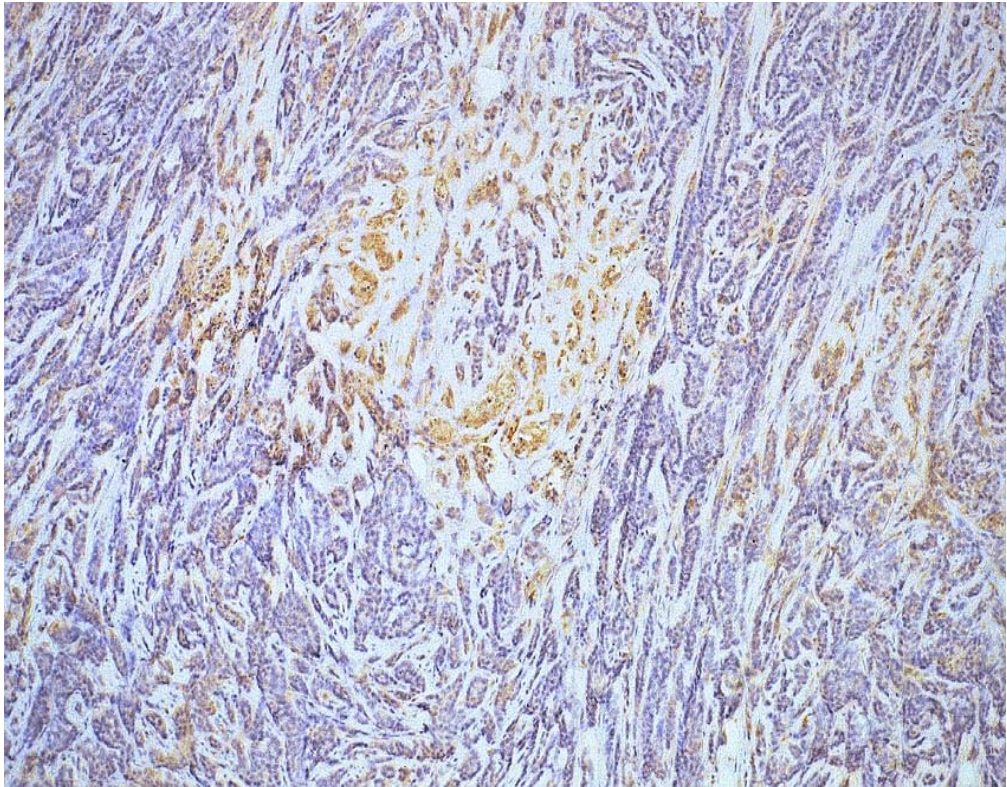
Eine intraperitoneale Applikation von Intergel hatte ebenfalls keine signifikante Verschiebung der Expressionstärke von CD44 zur Folge [p=ns].

##### Taurolidin/Heparin

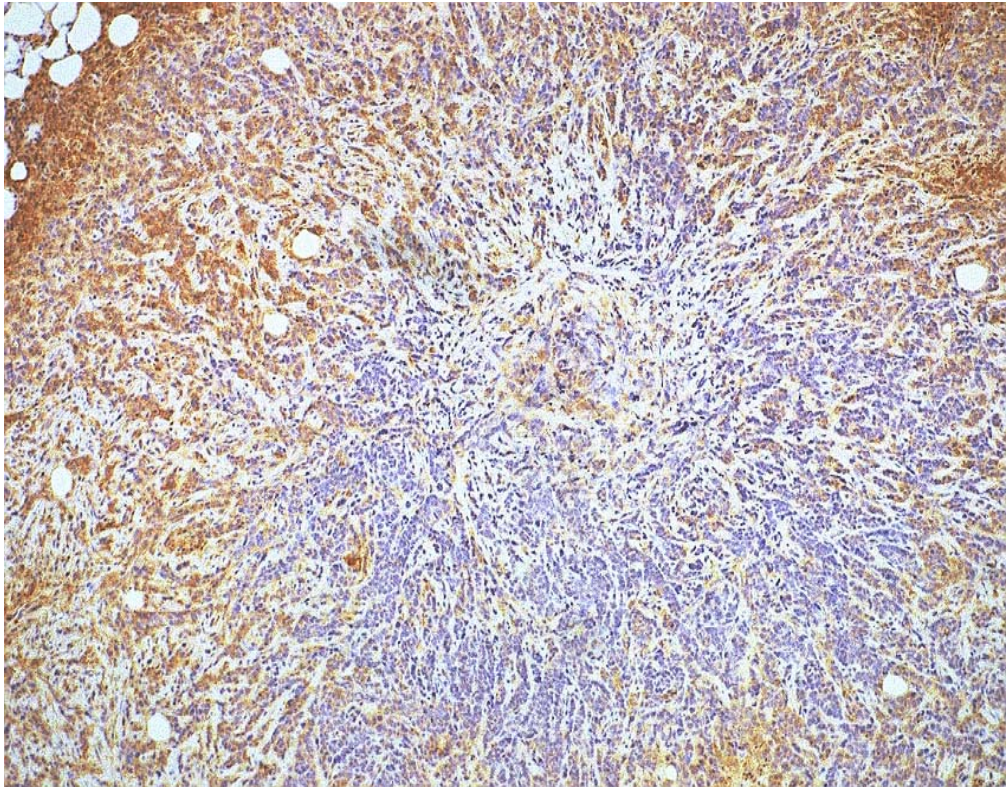
Auch wenn kein signifikanter Unterschied nachgewiesen wurde, so ist doch eine Tendenz der Reduktion der CD44-Expression in der Taurolidin/Heparin-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erkennbar. Der Therapiegruppe mit einer negativen bzw. schwach positiven Expression von 46.7% stehen entsprechende 20% der Kontrollgruppe gegenüber [p=ns].

Tabelle 5: Immunhistologischer Nachweis von CD44 (n=15)

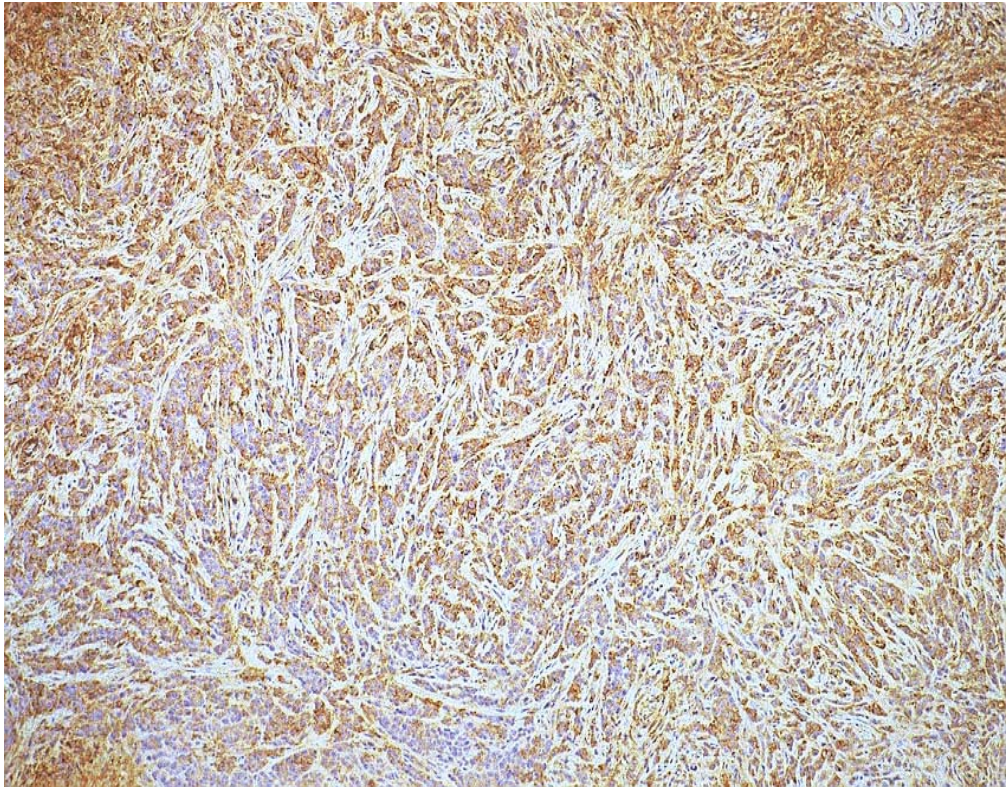
<b><u>CD44</u></b>	<b>Stärke der CD44- Expression</b>				<b>Signifikanz [p]:</b>  Therapie versus Kontrolle
	negativ n (%)	schwach positiv n (%)	mäßig positiv n (%)	stark positiv n (%)	
<b>Kontrolle</b>	1 (6.7%)	2 (13.3%)	11 (73.3%)	1 (6.7%)	---
<b>Interceed</b>	-	2 (13.3%)	9 (60.0%)	4 (26.7%)	0.392
<b>Intergel</b>	1 (6.7%)	5 (33.3%)	9 (60.0%)	-	0.478
<b>Tauro/Heparin</b>	4 (26.7%)	3 (20.0%)	6 (40.0%)	2 (13.3%)	0.259



*Abbildung 10: Schwach positive Expression von CD44 unter dem Einfluß von Taurolidin/Heparin; Färbemethode: Polymerkonjugate; Originalvergrößerung: 100x.*



*Abbildung 11: Mäßig positive Expression von CD44 unter dem Einfluß von Taurolidin/Heparin; Färbemethode: Polymerkonjugate; Originalvergrößerung: 100x.*



*Abbildung 12: Stark positive Expression von CD44 der Kontrollgruppe; Färbemethode: Polymerkonjugate; Originalvergrößerung: 100x.*



#### 4.2.3 $\beta$ 1-Integrin

Bei der Betrachtung der Expression von  $\beta$ 1-Integrin außerhalb invasiv wachsender Tumoreale ist eine starke membranöse Färbung sichtbar, die der Normalverteilung entspricht.

##### Interceed

Beim direkten Vergleich der Expression von  $\beta$ 1-Integrin zwischen der Behandlung mit Interceed und der Kontrollgruppe wurde kein Unterschied festgestellt [p=ns]. Der größte Anteil der untersuchten Metastasen war durch eine mäßige Positivität in beiden Gruppen gekennzeichnet.

##### Intergel

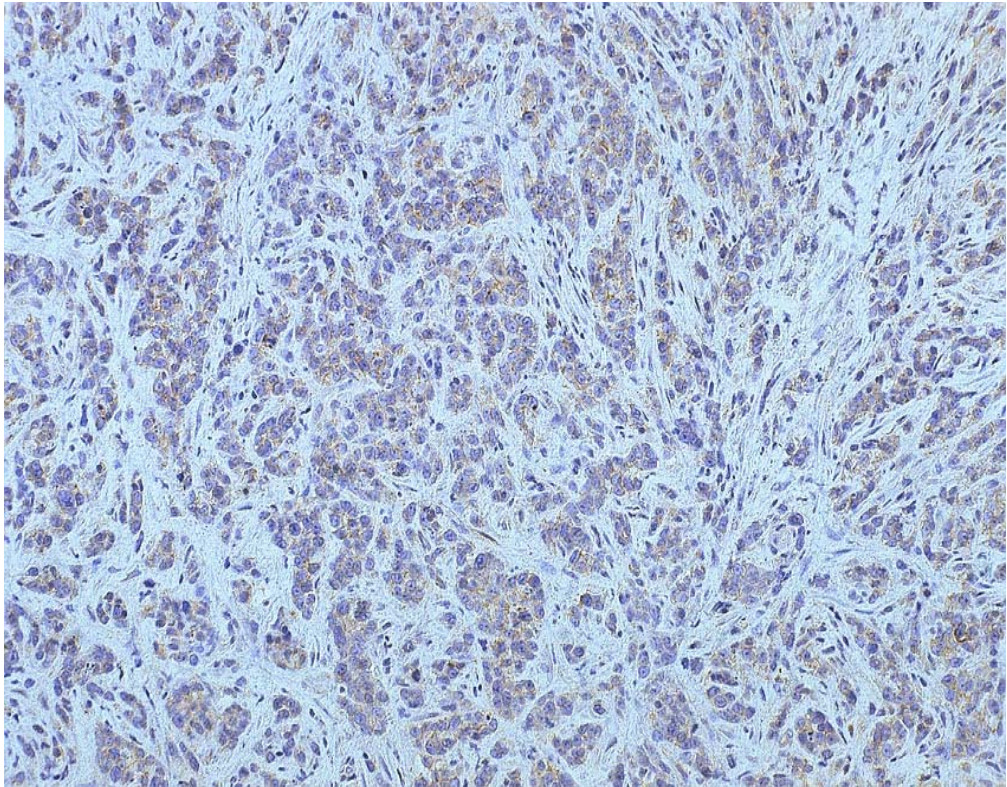
Im Gegensatz dazu schien die intraperitoneale Applikation von Interceed die Expression von  $\beta$ 1-Integrin zu hemmen, da in dieser Therapiegruppe bei 53.4% der Metastasen eine verminderte bis negative Färbung zu beobachten war. Die Differenz zur Kontrollgruppe war jedoch statistisch nicht signifikant [p=ns].

##### Taurolidin/Heparin

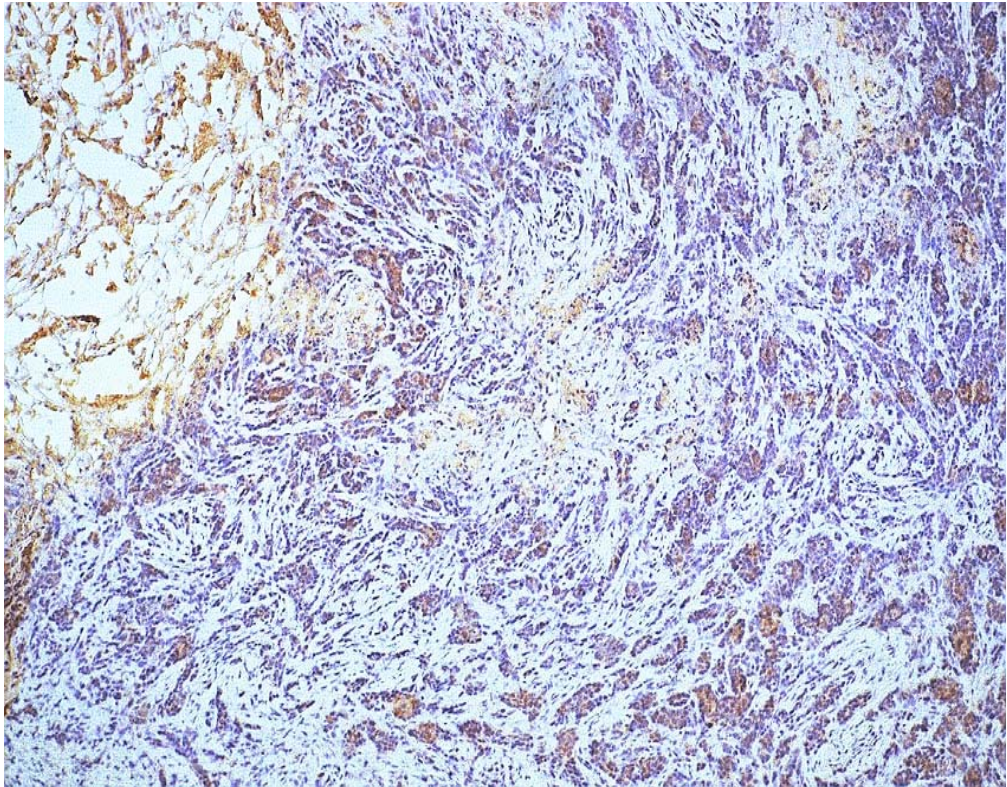
Auch wenn der Unterschied zwischen Taurolidin/Heparin und der Kontrollgruppe ebenfalls keine statistische Signifikanz nach sich zogen, so ist in der Therapiegruppe dennoch eine Tendenz zu einer verminderten  $\beta$ 1-Integrin-Expression zu beobachten [p=ns].

Tabelle 6: Immunhistologischer Nachweis von  $\beta 1$ -Integrin (n=15)

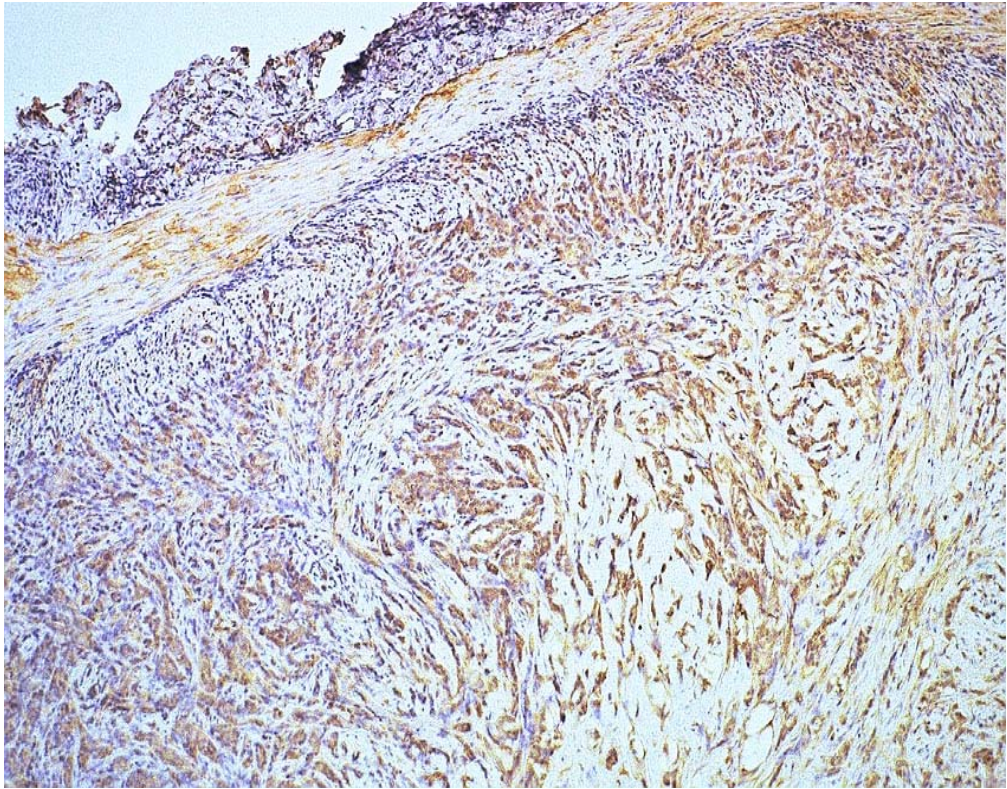
<b><u>B1-Integrin</u></b>	<b>Stärke der <math>\beta 1</math>-Integrin- Expression</b>				<b>Signifikanz [p]:</b>  Therapie versus Kontrolle
	negativ n (%)	schwach positiv n (%)	mäßig positiv n (%)	stark positiv n (%)	
<b>Kontrolle</b>	1 (6.7%)	3 (20.0%)	9 (60.0%)	2 (13.3%)	---
<b>Interceed</b>	-	3 (20.0%)	8 (53.3%)	4 (26.7%)	0.631
<b>Intergel</b>	1 (6.7%)	7 (46.7%)	7 (46.7%)	-	0.278
<b>Tauro/Heparin</b>	4 (26.7%)	2 (13.3%)	9 (60.0%)	-	0.261



*Abbildung 13: Schwach positive Expression von  $\beta 1$ -Integrin unter dem Einfluß von Tauroidin/Heparin; Färbemethode: Polymerkonjugate; Originalvergrößerung: 200x.*



*Abbildung 14: Mäßig positive Expression von  $\beta$ 1-Integrin unter dem Einfluß von Taurolidin/Heparin; Färbemethode: Polymerkonjugate; Originalvergrößerung: 100x.*



*Abbildung 15: Stark positive Expression von  $\beta 1$ -Integrin der Kontrollgruppe; Färbemethode: Polymerkonjugate; Originalvergrößerung: 100x.*