



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Der Einfluss neuroendokriner Tumorzellen im Prostatakarzinom auf  
die Tumorpheriferation und –progression : PLK als neuer  
Proliferationsmarker**

Autor: Martin Griebe  
Institut / Klinik: Pathologisches Institut  
Doktorvater: Prof. Dr. R. Grobholz

Neuroendokrine (NE) Tumorzellen im Prostatakarzinom können durch parakrine Mechanismen die Tumor-Proliferation beeinflussen. Die Wertigkeit dieser NE Tumorzell-Differenzierung in Bezug auf das biologische Verhalten des Gesamttumors wird derzeit kontrovers diskutiert. Diese Arbeit untersucht den Zusammenhang der NE Differenzierung mit der Proliferation im Prostatakarzinom anhand des bewährten Markers Ki-67 und des neuen Proliferationsmarkers Polo-like Kinase 1 (PLK1). PLK1 wird als Protein bei der Bildung des Spindelapparates zur Vorbereitung der Zellteilung benötigt. Die NE Differenzierung, Ki-67 und PLK1-Expression wurden immunhistochemisch an Formalin-fixiertem Paraffingewebe untersucht. PLK1 wurde weiterhin mittels Western und Northern Blot aus Frischgewebe auf Protein- und mRNA-Ebene analysiert. 73 Prostatakarzinompräparate wurden in Gruppen mit starker und mit geringer NE Differenzierung, als solitär oder in Zellgruppen wachsend klassifiziert und auf die Proliferation und das krankheitsfreie Überleben hin verglichen. Die Patienten wurden durch regelmäßige Serum-PSA-Untersuchungen über einen Zeitraum von median 27 Monaten nachverfolgt.

Eine NE Differenzierung konnte in 70% der Tumoren nachgewiesen werden. Vereinzelte NE Tumorzellen wurden häufiger in Low Grade Karzinomen nachgewiesen, Zellgruppen häufiger in High Grade Karzinomen. Tumoren mit starker NE Differenzierung bzw. in Gruppen wachsenden NE Tumorzellen wiesen höhere Proliferationswerte auf als Tumoren mit geringer NE Differenzierung und solitär wachsenden NE Tumorzellen. Sowohl PLK1-Protein als auch –mRNA waren im Tumor im Vergleich zum umgebenden gesunden Drüsengewebe deutlich überexprimiert. In der Kaplan-Meier-Analyse wiesen Tumoren mit starker NE Differenzierung und mit in Zellgruppen wachsenden NE Tumorzellen einen früheren PSA-Wiederanstieg als Zeichen eines Tumorrezidivs auf.

Eine zahlenmäßig hohe und in größeren Zellgruppen vorkommende NE Differenzierung im Prostatakarzinom führt zu einer gesteigerten Proliferation im Tumor und in der Folge zu einem früheren Tumorprogress.