

## Ki-67 - Ein neuer Malignitätsfaktor bei Neoplasien der Tiere

Tumorerkrankungen sind eine der Haupttodesursachen unserer Patienten. Informationen über die Malignitätsfaktoren der Neoplasien wie ihre Neigung zur Rezidivität, Metastasierung oder die Überlebenszeit der Patienten stellen ein wichtiges Werkzeug in unserem täglichen Kampf gegen den Krebs dar.

Die klassische pathologische Histologie erlaubt oft eine Einteilung in "gutartig" und "bösaartig", liefert jedoch nicht auf die Fragen der Überlebenszeit, der Wahrscheinlichkeit zur Metastasierung sowie der Rezidivität immer eine zuverlässige Antwort. Da der Wissensdurst unserer Tierhalter in den letzten Jahren erheblich gestiegen ist, trägt eine umfassende Information über den Verlauf und die Therapiemöglichkeiten der Neoplasien der Begleit-, Hobby- und Reittiere entscheidend zur Kundenzufriedenheit und -bindung bei.

Der Zellteilung liegen 5 Phasen zu Grunde:

Die "normal ruhende" Zelle befindet sich, wie die meisten Zellen des Körpers, in der G<sub>0</sub>-Phase. Veraltete bzw. alterierte Zellen fallen der Apoptose bzw. Nekrose anheim.

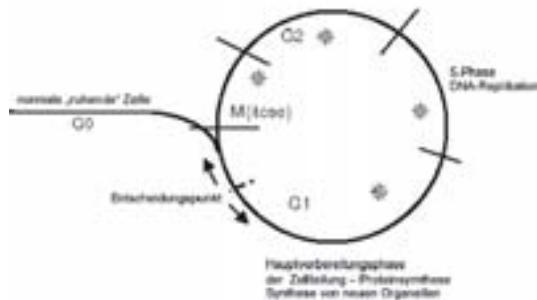


Abb. 1: Zellzyklus - ■ = Synthese des Ki-67-Proteins

Zur Proliferation neigende Zellen gehen in die G<sub>1</sub>-Phase über, die die längste Phase des Zellzyklus ist. Diese Reaktion ist noch reversibel.

Die Synthese von Proteinen und Organellen beginnt in

der späten G<sub>1</sub>-Phase, die DNA-Replikation erfolgt in der S-Phase.

Die G<sub>2</sub>-Phase ist relativ kurz. Hier bereitet sich die Zelle auf die eigentliche Zellteilung (= Mitose) vor. Die histologisch darstellbaren mitotischen Zellen werden nur in der M-Phase beobachtet. Sie läuft in 4 Schritten ab: Prophase, Metaphase, Anaphase und Telophase. Während "normale" Zellen in die G<sub>0</sub>-Phase zurückkehren, gehen neoplastisch veränderte Zellen unmittelbar in die G<sub>1</sub>-Phase über (Abb. 1).

Der **Proliferationsindex**, mit Hilfe des zyklusabhängigen Markers Ki-67 ermittelt, erlaubt uns eindeutige prognostische Aussagen. Die Synthese des Proteins Ki-67 beginnt in der späten G<sub>1</sub>-Phase, steigt kontinuierlich in der S-Phase an, um ein Maximum in der G<sub>2</sub>- und M-Phase zu erreichen. In der G<sub>0</sub>-Phase ist das kernständige Nicht-Histon-Protein Ki-67 nicht nachweisbar. Sein Molekulargewicht beträgt 345 und 395 kD. Seine **immunhistochemische** Visualisierung ermöglicht es, alle neoplastischen bzw. zur Neoplasie neigenden Zellen zu erfassen.

Der Index steht in engem Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf von Neoplasien. Eine positive Korrelation des zellassozierten Antigens Ki-67 besteht mit der Tumorgöße und dem Malignitätsgrad. Dies bedeutet, dass Patienten mit einem hohen prozentualen Anteil proliferierender Ki-67-positiver Zellen in einer Neoplasie eine signifikant kürzere Überlebenszeit haben als solche mit einem niedrigen Anteil.

Die **Proliferationsrate** ergibt sich aus der Anzahl Ki-67-positiver Tumorzellen innerhalb einer Gesamtzahl von 500 Tumorzellen. Neoplasien mit einer Proliferationsrate bis zu 20% positiver Zellen haben eine **geringere Malignität** und die Tiere eine **längere Überlebenszeit** sowie einen **längeren tumorfreien Zeitraum**. Von 20 bis 40% ist die Malignität als mäßig zu werten, während Tumoren mit einer Rate von mehr als 40% positiver Zellen (Abb. 2,3,4) eine hohe Malignität und eine hohe Neigung zur Metastasierung aufweisen. Diese betroffenen Tiere haben i.d.R. eine **Überlebenszeit von weniger als 16 Monaten**.

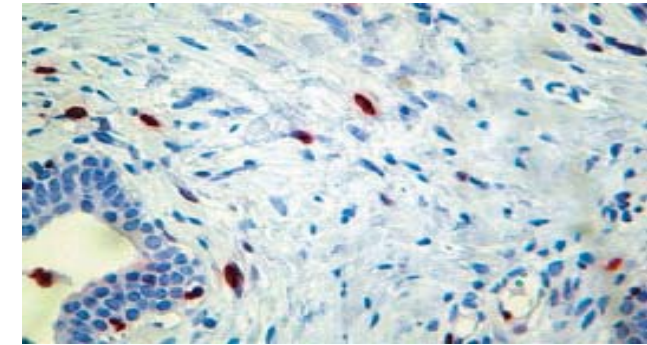


Abb. 2: Vereinzelte Ki-67-Expression in einem nicht-neoplastisch entarteten Mammagewebe. 40er-Objektiv

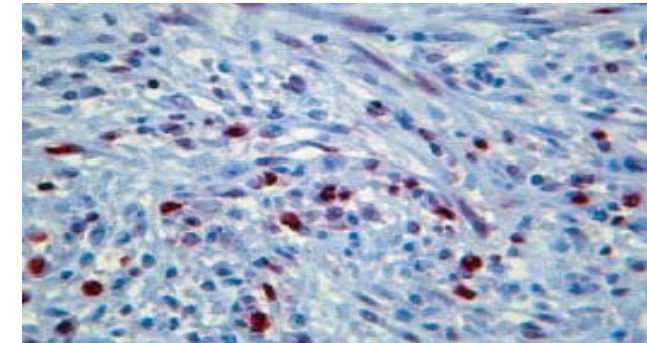


Abb. 3: Mittelgradige Ki-67-Expression in einem Fibrosarkom der Mamma. 40er-Objektiv. Labor-Nr.: 48-05

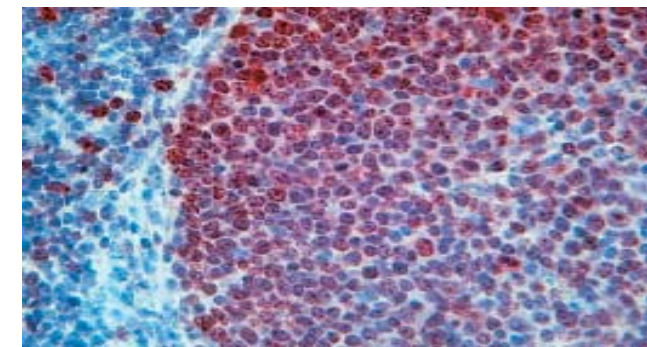


Abb. 4: Massive Ki-67-Expression in einer aktiven Tonsille 40er-Objektiv.