

## Ki-67 proliferācijas indeksa un p53 proteīna ekspresijas heterogenitāte glioblastomās

Arvīds Jakovļevs, Andrejs Vanags<sup>1</sup>, Jānis Gardovskis<sup>1</sup>, Ilze Štrumfa

Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Patoloģijas katedra, Latvija

<sup>1</sup> Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Ķirurģijas katedra, Latvija

**Ievads.** Gliāliem audzējiem raksturīga izteikta heterogenitāte (HG), kas var izpausties genoma un proteoma līmenī, kā arī ar morfoloģisku variabilitāti viena audzēja audu materiāla ietvaros. Starp šīs HG galvenajiem cēloņiem ir audzēja ģenētiskā nestabilitāte un klonālā ekspansija [Bonavia, et al., 2011]. Izteikta reģionāla HG ir novērojama arī attiecībā uz Ki-67 proliferācijas indeksu un p53 proteīna ekspresiju gliālos audzējos [Coons, et al., 1993]. Respektīvi, audzējā vienlaikus var būt apvidi ar augstu un zemu konkrēto marķieru ekspresiju. Šāda HG var ievērojami sarežģīt gliāla audzēja morfoloģisko diagnostiku un anaplāzijas pakāpes izvērtēšanu, it īpaši mazā audu materiālā, kurā var nebūt iekļauti informatīvākie audzēja apvidi.

**Darba mērķis.** Izvērtēt Ki-67 proliferācijas indeksa heterogenitāti un p53 proteīna ekspresiju glioblastomas (GBM) audu materiālā.

**Materiāls un metodes.** Pētāmās grupas izveidei atlasīti 44 pacienti ar GBM diagnozi. Kā ieslēgšanas kritērijs noteikta glioblastomas diagnoze atbilstoši Pasaules Veselības organizācijas kritērijiem [Louis, et al., 2007], kas pamatota, izmeklējot pietiekamu pirmreizējas operācijas audu materiālu (> 1 cm<sup>3</sup>). Izslēgšanas kritērijos iekļauta recidivējoša glioblastoma, kā arī citas histogēnēzes vai citas anaplāzijas pakāpes audzēji vai neoncogēniskas slimības. Audzēja audu materiālā veikta imūnhistoķīmiska vizualizācija Ki-67 un p53 proteīna ekspresijas noteikšanai. Ki-67 un p53 ekspresija vērtēta kvantitatīvi, nosakot pozitīvo audzēja kodolu skaitu procentos (%) no kopējā audzēja šūnu kodolu skaita. Ki-67 un p53 ekspresija ir noteikta apvidos ar vislielāko un vismazāko marķieri ekspresējošo audzēja šūnu kodolu relatīvo daudzumu (Ki-67Max, p53Max, Ki-67Min un p53Min, %). HG vērtēta kā starpība starp maksimālo un minimālo ekspresijas rādītāju (Max - Min). Veikta deskriptīva statistiskā analīze ar 95% ticamības intervāla (TI) noteikšanu.

**Rezultāti.** GBM pacientu vidējais vecums bija 60,9 gadi [95% TI = 57,6-64,3), starp tiem 21 vīrietis un 23 sievietes. Ki-67Max bija robežās no 15% līdz 85%, vidēji - 42,2% (95% TI = 37,0-47,4%). Ki-67Min bija robežās no 4% līdz 73%, vidēji - 19,2% (95% TI = 14,6-23,9%). Atšķirība starp Ki-67Max un Ki-67Min ir statistiski ticama ( $p < 0,05$ ). Starpība (Ki-67Max - Ki-67Min) bija robežās no 3% līdz 64%, - vidēji 42,2% (95% TI = 37,0-47,4%). Gan p53Max, gan p53Min bija robežās no 0% līdz 99%, t. sk. aberanta p53 proteīna ekspresija netika konstatēta (0%) 7 gadījumos, 9 gadījumos p53 proteīnu konstatēja tikai retos audzēja šūnu kodolos (1-5%), savukārt 13 gadījumos p53 ekspresiju konstatēja vairāk nekā 50% audzēja šūnu kodolu. Starpība (p53Max - p53Min) bija robežās no 0% līdz 75%, vidēji - 12,4% (95% TI = 7,2-17,6%).

### Secinājumi.

1. Glioblastomas ir heterogēns ļaundabīgs audzējs.
2. Glioblastomu heterogenitātes izpausmes skar arī audzēja pamatīpašības: proliferācijas aktivitāti un onkoproteīnu ekspresiju.
3. Ki-67 proliferācijas indeksa un p53 proteīna ekspresijas augstā heterogenitāte var ietekmēt diagnostikas precizitāti mazā audu materiālā.