

Cíle: 5-fluorouracil (5-FU) je nejčastěji a nejdéle používaným cytostatikem v léčbě kolorektálního karcinomu (CRC). V úvodu této práce jsme vyhodnotili stupeň exprese klíčových enzymů metabolismu 5-FU - thymidylátsyntázy (TS), thymidinofosforylázy (TP) a dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) ve vzorcích kolorektálního karcinomu a v okolní střevní sliznici za použití metody RT-PCR a imunohistochemické analýzy. Odlišné exprese ve studovaných tkáních mohou mít vliv na protinádorovou aktivitu a toxicitu léčby fluoropyrimidiny. Publikované výsledky analýz genové a proteinové exprese nejsou jednotné, proto jsme korelovali genovou expresi TS a TP mRNA z čerstvě zmražené tkáně stanovenou pomocí kvantitativní RT-PCR a proteinovou expresi stanovenou imunohistochemickou analýzou z parafinem-fixovaných vzorků kolorektálního karcinomu. Dále jsme u pacientů s lokalizovaným CRC studovali prognostický a prediktivní význam klíčových enzymů metabolismu 5-FU, který doposud není jednoznačně určen.

(...)

Imunohistochemická analýza prokázala signifikantně vyšší TS expresi v nádorové tkáni ve srovnání se zdravou sliznicí a signifikantně vyšší TP expresi ve stromatu nádoru ve srovnání s expresí ve zdravé sliznici ($p < 0,001$). Nebyl nalezen žádný vzájemný vztah mezi expresí TS mRNA, TP mRNA a proteinovou expresí TS, TP v nádorové tkáni ($p = 0,28$ resp. $p = 0,87$). Vysoká exprese TP mRNA byla negativním prognostickým faktorem ($p = 0,05$, HR 4,1) v parametrech DFS a OS, exprese TS mRNA a DPD mRNA neměla prognostický význam. Vysoká exprese TP a nízká exprese TS stanovené imunohistochemicky měly negativní prognostický význam u pacientů s lokalizovaným CRC (hraniční statistická významnost $p = 0,08$ HR 3,1 resp. $p = 0,07$ HR 0,2). Vysoká IHC exprese TP v nádorovém stromatu byla negativním prediktivním faktorem u pacientů s CRC léčených adjuvantní chemoterapií s 5-FU (hraniční statistická významnost $p = 0,06$), exprese TS, TP mRNA a proteinová exprese TS neměly prediktivní význam.