

EXPRESSE ONKOGENU C-ERBB-2 A MUTACE ONKOGENU K-RAS U NÁDORŮ SLINIVKY BŘÍŠNÍ. KORELACE S KLINICKÝM PRŮBĚHEM A PATOLOGICKÝMI CHARAKTERISTIKAMI

C/ERBB/2 EXPRESSION AND K/RAS MUTATIONS IN PANCREATIC CANCER. CORRELATION WITH CLINICAL COURSE AND PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS

NOVOTNÝ J.¹, KLEIBL Z.^{2,4}, VEDRALOVÁ J.³, KOLÁŘOVÁ M.², PETRUŽELKA L.¹, JANKŮ F.¹, MATOUŠ B.³

¹ ONKOLOGICKÁ KLINIKA 1. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY A VŠEOBECNÉ FAKULTNÍ NEMOCNICE

² ÚSTAV LÉKAŘSKÉ CHEMIE A BIOCHEMIE 1. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY

³ 1. ÚSTAV PATOLOGICKÉ ANATOMIE 1. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY A VŠEOBECNÉ FAKULTNÍ NEMOCNICE

⁴ LABORATOŘ BIOLOGIE NÁDOROVÉ BUŇKY, 1. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY

Souhrn: Výchozí: Mutace onkogenu K-ras je nejběžnější genetickou odchylkou nádorů slinivky břišní, vyskytuje se u více než 80 % nádorů. Míra exprese onkogenu c-erbB-2 kolísá u těchto nádorů mezi 19 a 82 %. Soubor a cíl studie: U 32 nemocných s nádory podjaterní krajiny (28 - karcinom pankreatu, 3 - neuroendokrinní nádory, 1- karcinom Vaterské papily) byl studován vliv exprese onkogenu c-erbB-2 a mutace alely onkogenu K-ras ve vztahu k rodinné zátěži, času od vzniku prvních symptomů do diagnózy, velikosti nádoru a TNM stádiu nemoci v době operace, ke gradingu nádoru, k rozsahu operačního výkonu a k celkovému přežití. Výsledky: U vzorků nemocných s karcinomem exokrinní části pankreatu byla pozorována zvýšená exprese onkogenu c-erbB-2 ve 21,4 % (6/28) a mutace onkogenu K-ras v 56 % (13/23). U nádorů neuroektodermových nebyla nalezena ani zvýšená exprese onkogenu c-erbB-2 ani mutace onkogenu K-ras. U karcinomu Vaterské papily byla zaznamenána zvýšená exprese c-erbB-2, nikoliv však mutace alely genu K-ras. Zvýšená exprese onkogenu c-erbB-2 byla statisticky významně (log rank: p = 0, 0297, Breslow: p = 0, 0184) spojena se zhoršeným přežitím nemocných. Ostatní studované vztahy nedosáhly v univariální analýze statistické významnosti. Závěr: Ve studovaném souboru pacientů s karcinomem pankreatu je overexprese onkogenu c-erbB-2 nepříznivým prognostickým faktorem.

Klíčová slova: Karcinom slinivky břišní, neuroendokrinní nádory slinivky břišní, K-ras, c-erbB-2, HER2/neu, prognostický faktor

Summary: Backgrounds: K-ras mutation is the most common genetic abnormality of pancreatic cancer. C-erbB-2 expression varies between 19 to 82 %. Design and subjects: 32 tumors (28 exocrine pancreatic carcinoma, 3 neuroendocrine tumors and 1 carcinoma of Vater papilla) were analysed for the presence of c-erbB-2 expression and K-ras mutations. Correlation with family history of cancer, time from initial symptoms until diagnosis, tumor size and TNM stage at diagnosis, tumor grade, type of operation and overall survival was made. Results: In exocrine pancreatic cancer samples, c-erbB-2 overexpression was seen in 21,4 % (6/28) and K-ras mutations in 56 % (13/23) cases. Neither c-erbB-2 overexpression nor K-ras mutations were found in neuroendocrine tumors. C-erbB-2 overexpression but not K-ras mutation were present in one case of carcinoma Vater papilla. C-erbB-2 overexpression was strongly correlated with shortened overall survival (log rank: p = 0, 0297, Breslow: p = 0, 0184). Univariate statistical analysis did not reach statistical significance in any other parameter studied. Conclusion: In our study, c-erbB-2 overexpression is a negative prognostic factor in pancreatic cancer patients.

Key words: Pancreatic cancer, neuroendocrine pancreatic tumor, K-ras, c-erbB-2, HER2/neu, prognostic factor

Úvod

Karcinom slinivky břišní patří svou incidencí mezi osm nejčastějších maligních nádorů ve vyspělých průmyslových zemích. Střední délka přežití se pohybuje mezi třemi a šesti měsíci. Pětileté přežití je výjimečné, nepřesahuje 2 - 3 % (cit. 1). Jednou z hlavních příčin je stanovení diagnózy až v pozdních stádiích poté, co došlo k lokálnímu šíření na přilehlé orgány nebo ke vzniku vzdálených metastáz. Z dalších příčin je nezbytné zmínit vysokou chemorezistenci a radiorezistenci nádorů slinivky břišní. Ta bývá často způsobena poruchami řady regulačních genů (onkogenů, onkosupresorových genů, regulátorů buněčného cyklu, apoptózy apod.) (cit. 2). Rodina onkogenů ras se skládá ze tří genů, K-ras, H-ras a N-ras, které kódují protein o molekulové váze 21 kDa. Jedná se o protein s GTP-ázovou aktivitou účastnící se přenosu

signálů z buněčné membrány do buněčného jádra. Bodové mutace 12, 13 a 61 kodónu vedou k trvalé aktivaci transdukční kaskády a změně fenotypu buňky na maligní. Exprese mutované varianty onkogenu K-ras je u karcinomu pankreatu velmi vysoká, dosahuje 60 – 100 % (cit. 3).

Onkogen c-erbB-2 (HER2/neu) patří k rodině membránových receptorů s tyrozinkinázovou aktivitou (cit. 4). Jeho vysoká exprese je spojena s relativní chemorezistencí maligních nádorů (cit. 5). Overexprese onkogenu c-erbB-2 u nádorů slinivky břišní byla dosud studována jen okrajově, v malých souborech nemocných byla nalezena u 19 – 82 % nemocných (cit. 6, 7, 8, 9, 10, 11).

Pochopení základních molekulárních událostí vedoucích ke vzniku zhoubných nádorů slinivky břišní otevírá možnosti provádět včasnou diagnostiku a léčbu pomocí léků s novými

mechanismy účinku, cíleně používanými v případě poruch určitých regulačních genů. Provedení této klinicko-patologické retrospektivní studie považujeme za základní předpoklad pro následnou prospektivní klinickou studii fáze II s novým inhibitorem farnesylacyltransferázy, a pro studii fáze I/II gemcitabin + herceptin, jejíž provedení by nebylo opodstatněné v případě, že by exprese onkogenu c-erbB-2 nebyla nalezena.

Materiál a metody

Klinické údaje 32 nemocných léčených na Onkologické klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v letech 1994–1999 pro nádory podjatelní krajiny byly získány z archivovaných chorobopisů. Studované údaje zahrnovaly i) čas od vzniku prvních příznaků do diagnózy nádoru slinivky břišní, ii) rozsah primárního nádoru dle TNM klasifikace, iii) stádium nemoci v době diagnózy, iv) grade nádoru, v) rozsah provedeného operačního výkonu, vi) celkové přežití nemocných a vii) rodinnou zátěž. Operační výkon byl klasifikován v kategoriích explorativní výkon, biliární dekomprese, parciální a radikální resekce nádoru. Celkové přežití bylo počítáno v týdnech od diagnózy nádoru do úmrtí nemocného.

Po identifikaci nemocných bylo provedeno druhé čtení histologických preparátů. Části parafinových bloků byly nakrájeny na 5 µm řezy.

Detekce mutací onkogenu K-ras. U řezů nádorových tkání byla provedena deparafinace xylenem a izolace DNA pomocí DNAeasy (tm) Tissue Kit firmy Qiagene. Mutace 12 kodonu onkogenu K-ras byly detekovány analýzou délky restrikčních

fragmentů DNA (RFLP), které vznikly štepením (nemutovaná forma) nebo neštěpením (mutovaná forma) produktu dvakrát opakované polymerázové řetězové reakce (nested PCR) (cit 13). **Detekce exprese onkogenu c-erbB-2.** Řezy nádorové tkáně byly deparafinovány a rehydratovány. Inkubace s primární protilátkou proti c-erbB-2 (Dako) naředěnou v poměru 1 : 400 proběhla přes noc při 4 °C. K vlastní detekci byl použit kit LSAB2 (Dako). Jako chromogen byl použit 3,3 diaminobenzidintetrahydrochlorid. Jádra byla dobarvena hematoxylinem podle Harris. Preparáty byly odvodněny a montovány do solacrylu. Vzorky s pozitivitou méně než 30 % nádorových buněk byly považovány za negativní, vzorky ostatní za pozitivní.

Analýza získaných údajů byla provedena na statistickém softwaru SMSS. K výpočtu celkového přežití byla použita metoda podle Kaplan-Mayera, v ostatních srovnáních byly vypočteny Kendallovy a Spearmanovy korelační koeficienty.

Výsledky

Základní demografické charakteristiky studovaného souboru nemocných shrnuje tabulka 1. Pacienti s exokrinními nádory pankreatu v dobrém celkovém stavu a nemocný s nádorem Vaterské papily byli léčeni radioterapií na oblast primárního nádoru v kombinaci s 5-fluorouracilem nebo gemcitabinem. U ostatních nemocných byla prováděna podpůrná léčba zaměřená na analgetickou léčbu a zlepšení kvality života. Nemocní s neuroendokrinními nádory byly léčeny kombinacemi založenými na DTIC, interferonu alfa, etoposidu, ifosfamidu a karboplatině.

Intenzivní membránové barvení onkogenu c-erbB-2 bylo pozorováno u 6 z 28 nemocných s exokrinními nádory pankreatu. Zvýšená exprese byla zaznamenána také u karcinomu Vaterské papily, naopak negativní výsledky byly nalezeny u všech tří vyšetřovaných neuroendokrinních nádorů (tab. 2.). Mutace onkogenu K-ras byla pozorována ve 13 z 23 analyzovaných vzorků. V pěti případech se nepodařilo provést amplifikaci DNA z archivní tkáně (tab. 2.) pomocí PCR. Vzhledem k nedostatku informací byly u jedné pacientky provedeny jen některé statistické analýzy.

Rodinná anamnéza byla pozitivní na přítomnost malignity u devíti nemocných. Z nich se v pěti případech jednalo o karcinom žaludku u příbuzných prvního stupně (tab. 3.). Statisticky významná souvislost mezi rodinnou zátěží a expresí onkogenu c-erbB-2 nebo mutací genu K-ras nebyla zaznamenána (tab. 4.).

Čas od vzniku prvních příznaků do stanovení diagnózy se pohyboval v rozmezí od 1 do 104 týdnů. Průměrná doba činila 13,4 týdny. Pokud není hodnocen nemocný s nejdelsí dobou do diagnózy, pak průměr dosahuje 10 týdnů, medián 6 týdnů. Více než tři čtvrtiny nádorů exokrinního pankreatu a všechny nádory neuroendokrinní i nádor Vaterské papily byly diagnostikovány již v pokročilých stádiích T2 a T3 (tab. 3.) a v klinických stádiích 3 a 4 dle TNM klasifikace (tab. 3.). Vztah mezi poruchou studovaných genů a rozsahem nádoru nebo stádiem nemoci nebyl nalezen (tab. 4.).

Stupeň diferenciacie nádorů byl převážně nižší, dobře diferencovaných nádorů bylo v souboru pouze 5 vzorků

Tab.1. Základní charakteristiky souboru nemocných

Počet nemocných	32
Vyšetřované nádory:	
Karcinom exokrinního pankreatu	28
Neuroendokrinní nádory	3 (2 – insulinom, 1 – karcinoid)
Karcinom Vaterské papily	1
Pohlaví (muži/ženy)	20/12
Průměrný věk v době diagnózy	59
Věkové rozmezí	29–72

Tab. 2. Četnost zvýšené exprese onkogenu c-erbB-2 a mutací onkogenu K-ras u nemocných s nádory podjatelní krajiny

Typy vyšetřovaných nádorů	Počet vzorků	Overexprese c-erbB-2		Mutace onkogenu K-ras	
		Přítomna	Nepřítomna	Přítomna	Nepřítomna
Karcinom exokrinního pankreatu	28	6	22	13	10*
Neuroendokrinní maligní nádory	3	0	3	0	3
Karcinom Vaterské papily	1	1	0	0	1

* 5 vzorků neamplifikováno

Tab. 3. Klinickopatologické charakteristiky analyzovaného souboru nemocných

Histologický typ nádoru	Pozitivní rodinná anamnéza	Stádium T			Stádium TNM				grade			Operační výkon			
		1	2	3	1	2	3	4	1	2	3	Explorativní	Dekompr. esní	Parciální resekce	Radikální resekce
Karcinom exokrinního pankreatu	8	4	10	13	4	4	6	13	5	15	7	9	7	3	8
Neuroendokrinní maligní nádory	1	2	0	1	0	0	1	2	3	0	0	1	1	0	1
Karcinomy Vaterské papily	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1

Tab. 4: Statistické zhodnocení exprese onkogenu c-erbB-2 a mutací onkogenu K-ras ke sledovaným charakteristikám.

Stav genu a	K-ras	c-erbB-2	Druh statistického vyhodnocení
Pozitivní rodinná anamnéza	p = 0,798	p = 0,077	Kendall
Čas od prvních symptomů do diagnózy	p = 0,667	p = 0,319	Kendall
Velikost primárního nádoru	p = 0,486	p = 0,632	Kendall
Stádium nemoci podle TNM	p = 0,833	p = 0,142	Kendall
Stupeň diferenciace nádoru	p = 0,736	p = 0,091	Kendall
Druh operačního výkonu	p = 1,0	p = 0,094	Kendall
Celkové přežití nemocných	p = 0,8156 p = 0,8656	p = 0,0297 p = 0,0184	Log Rank Breslow

p < 0,05, statisticky významná souvislost

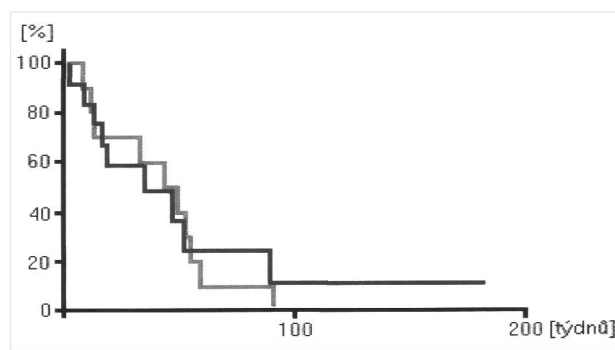
exokrinního původu (tab. 3.). Statistická analýza neprokázala souvislost mezi stupněm diferenciace nádorů a stavem studovaných genů.

Také typ operačního výkonu (tab. 3.) nebyl ve spojitosti s expresí nebo mutací analyzovaných genů (tab. 4.). Celkové přežití nemocných s karcinomy slinivky břišní s mutací a bez mutace alely onkogenu K-ras se statisticky významně nelišilo (tab. 4., graf 1). Naopak těsný vztah byl pozorován mezi expresí onkogenu c-erbB-2 a celkovým přežitím. Půlroční a jednoleté přežití u nemocných s a bez zvýšené exprese c-erbB-2 činilo 16,7 vs 85,7 % a 16,7 vs 38,1 % (tab. 4., graf 2). Všichni nemocní s nádory neuroendokrinními dosud žijí (92+, 54+, 49+ týdnů) i přes pokročilost onemocnění v době diagnózy.

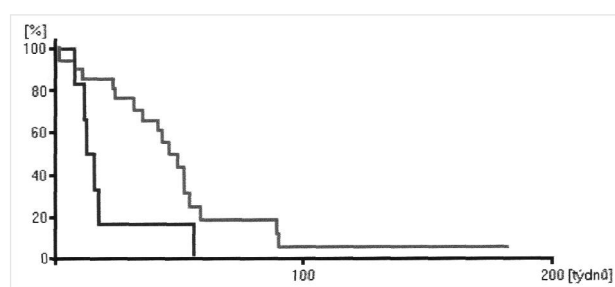
Diskuze:

Expresí onkogenu c-erbB-2 u karcinomu exokrinního pankreatu byla vyšetřována pouze v šesti dosud publikovaných studiích. Dergham (cit. 6) pozoroval overexpresi v 82 % (67/81 vzorků) a Williams (cit. 7) v 65 % (15/23). Jiní autoři uvádějí nižší expresi c-erbB-2 - Lei S (cit. 8) ve 47 % (10/21), Day (cit. 9) v 47 % (9/19), Sakorafas (cit. 10) u 20 % (4/20) a Hall (cit. 11) také pouze v 19 % (17/87). Naše výsledky 21,4 % ukazují spíše na nižší incidenci overexprese, která je srovnatelná s expresí tohoto onkogenu u jiných malignit, např. u nádorů prsu. Žádný ze tří vzorků neuroendokrinních tumorů nevykazoval pozitivitu onkogenu c-erbB-2. Naopak karcinom Vaterské papily jevil silnou pozitivitu onkogenu c-erbB-2. Různorodé výsledky exprese onkogenu c-erbB-2 mohou být způsobeny použitím nestejně specifických protilátek. Dugan (cit. 12) a Day (cit. 9) pozorovali častější expresi c-erbB-2 u nádorů s vyšším stupněm diferenciace. Tento trend jsme v našem souboru nepozorovali. Výše citované práce s výjimkou Lei S (cit. 8) popisují pouze expresi onkogenu c-erbB-2 bez klinických souvislostí. Lei S zaznamenal kratší přežití nemocných s nádory exprimující c-erbB-2 (p < 0,01). Naše práce je druhou svého druhu, která nachází statisticky významně horší celkové přežití pacientů s maligními nádory exokrinního pankreatu a overexpresi c-erbB-2. Ostatní studované parametry nedosáhly hladin statistické významnosti. Nedávno vyvinutá protilátka proti tomuto membránovému receptoru (trastuzumab) byla úspěšně testována v monoterapii i v kombinaci s cisplatinou nebo paclitaxelem u pacientů s nádory plic a prsu (cit. 14). Stanovení onkogenu c-erbB-2 u pacientů s nádory slinivky břišní otevírá možnosti k použití této protilátky v jejich léčbě. Perspektivní se jeví kombinace s gemcitabinem, dosud nejúčinnějším cytostatikem u nádorů slinivky břišní. Onkogen K-ras patří mezi často poškozené geny u většiny

Graf. 1: Celkové přežití nemocných s nádory slinivky břišní v závislosti na přítomnosti normální nebo mutované alely onkogenu K-ras. (Černá křivka- mutace alely onkogenu K-ras, šedá křivka přežití, p = 0,8156 - Log Rank test, p = 0,8656 - Breslowův test.)



Graf. 2: Celkové přežití nemocných s nádory slinivky břišní v závislosti na expresi onkogenu c-erbB-2. (Černá křivka- zvýšená exprese onkogenu c-erbB-2, šedá křivka-bez exprese onkogenu c-erbB-2, Kaplan - Mayerova křivka přežití, p = 0,0297 - Log Rank test, p = 0,0184 - Breslowův test.)



zhoubných nádorů (nádory plic, 30 %, nádory tračniku 50 %, cholangiokarcinom, 90 %). Souhrnné údaje získané u nádorů slinivky břišní analýzou 450 nádorů ukazují na 78% výskyt mutací 12 a 13 kodónu (cit. 4). Mutace 13 kodónu tvoří v tomto počtu méně než 2 % případů. I když mutace alely onkogenu K-ras nebyla v naší studii i ve studiích ostatních autorů statisticky významně spojena se žádnou ze studovaných charakteristik, je stanovení tohoto onkogenu klinicky užitečné. Vysoká prevalence poškození onkogenu K-ras ukazuje totiž na možnost využití detekce mutací v časně diagnostice nádorů slinivky břišní a v diferenciální diagnostice zvláště proti chronické pankreatitidě. Za tímto účelem někteří autoři vyšetřují mutace v biotických vzorcích získaných při ERCP (cit. 15) nebo při vyšetření ultrazvukem či počítačovým tomografem, v pankreatické šťávě (cit. 16), ve stolici nebo v séru (cit. 17). Pacienti s mutací K-ras jsou vhodnými kandidáty pro klinické zkoušky inhibitorů transdukční cesty, jejímž členem je I onkogen K-ras. Léčebně jsou studovány molekulárně genetické techniky založené na aplikaci antisense oligonukleotidů nebo farmakologické postupy inhibující farnesylacyltransferázu (cit. 18). Tento enzym je zodpovědný za vazbu onkogenu K-ras k buněčné membráně. Bez této vazby nedochází k aktivaci onkogenu K-ras a nádorová buňka tak ztrácí růstovou výhodu.

Vyšetřování onkogenů c-erbB-2 a K-ras u nemocných s nádory slinivky břišní považujeme za nezbytný předpoklad pro individualizaci léčebného přístupu k jednotlivým nemocným, jejímž cílem je dosáhnout lepších léčebných výsledků volbou správných terapeutik.

Poděkování: Podporováno grantem IGA MZ ČR 4953 – 3, výřezkem z běhu Terryho Foxe pořádaném Ligou proti rakovině a Kanadským velvyslanectvím v Praze

Literatura

- Hall PA, Lemoine NR: Models of pancreatic cancer. In: The molecular pathology of cancer, 16, 1993, Eds.: Lemoine NR, Wright NA, s. 135 -156
- Hahn SA, Schmiegel WH: Recent discoveries in cancer genetics of exocrine pancreatic neoplasia. Digestion 59, 1998, s. 493 – 501
- Hruban RH, van Mansfeld ADM, Offerhaus GJA, van Weering DHJ, Allison DC, Goodman SN, Kensler TW, Bose KK, Cameron JL, Bos JL: K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. Am J Pathol 143, 1993, s. 545 – 554
- Hynes NE, Stern DF: The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. Biochim Biophys Acta. 1198, 1994, s. 165 - 184
- Thor AD, Berry DA, Budman DR: erbB-2, p53 and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. J NCI 90,1998, s. 1346 - 1360
- Dergham ST, Dugan MC, Arlauskas P, Du W, Vaitkevicius VK, Crissman JD, Sarkar FH: Relationship of family cancer history to the expression of p53, p21WAF-1, HER-2/neu, and K-ras mutation in pancreatic adenocarcinoma. Int J Pancreatol 21, 1997, 225-234
- Williams TM, Winer DB, Greene MI, Maguire CH Jr: Expression of c-erbB-2 in human pancreatic adenocarcinomas. Pathobiology 59, 1991, s. 46 - 52
- Lei S, Appert HE, Nakata B, Domenico DR, Kim K, Howard JM: Overexpression of HER2/neu oncogene in pancreatic cancer correlates with shortened survival. Int J Pancreatol 17, 1995, s. 15-21
- Day JD, Diguseppe JA, Yeo Ch, Lai-Goldman M: Immunohistochemical Evaluation of HER-2/neu Expression in pancreatic Adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasms. Hum Pathol 27, 1996, s. 119 - 124
- Sakorafas GH, Lazaris A, Tsiotou AG, Koullias G, Glinatsis MT, Golemis BC: Oncogenes in cancer of the pancreas. Eur J Surg Oncol 21,1995, s. 251-253
- Hall PA, Hughes CM, Richman PI, Gullick WJ, Lemoine NR: The c-erbB-2 protooncogene in human pancreatic cancer. J Pathol 1990, 161, 195 – 200
- Dugan MC, Dergham ST, Kucway R, Singh K, Biernat L, Du W, Vaitkevicius, VK, Crissman JD, Sarkar FH: HER- 2/neu expression in pancreatic adenocarcinoma: relation to tumor differentiation and survival. Pancreas 14, 1997, s.229-236
- Jiang W, Kahn SM, Guillem JG, Lu SH, Weinstein IB: Rapid detection of Ras oncogenes in human tumors: applications to colon, esophageal and gastric cancer. Oncogene 4, 1989, s. 923 – 928
- Perez EA: HER-2 as a prognostic, predictive and therapeutic target in breast cancer. Canc Control 6, 1999, s. 233 - 239
- Ihalainen J, Taavitsainen M, salmivaara T, Palotie A: Diagnosis of pancreatic lesions using fine needle aspiration cytology: Detection of K-ras point mutations using solid phase minisequencing. J Clin Pathol 47, 1994, 1082 - 1084
- Kondo H, Sugano K, Fukayama N, Kyogoku A, Nose H, Shimada K, Ohkura H, Ohtsu A, Yoshida S, Shimamoto Y: Detection of point mutations in the K-ras oncogene at codon 12 in pure pancreatic juice for diagnosis of pancreatic carcinoma. Cancer 73, 1994, 1589 - 1594
- Castells A, Puig P, Mora J, Boadas J, Boix L, Urgell E, sole M, Capella G, Lluís f, Fernandez-Cruz L, Navarro S, Farre A: K-ras mutations in DNA extracted from the plasma of patients with pancreatic carcinoma: Diagnostic utility and prognostic significance. J Clin Oncol 17, 1999, s. 578 – 594
- Lebowitz PF, Prendergast GC: non-Ras targets of farnesyltransferase inhibitors: focus on Rho. Oncogene 17, 1998, s 1439 – 1445

informace

SPOJENÍ DVOU PHARMACEUTICKÝCH SPOLEČNOSTÍ PLIVA A LACHEMA

Společně znamená účinněji – nejvyšší mezinárodní standard léků za přijatelné ceny.

Čas od času se můžeme setkat s názorem, že současný farmaceutický výzkum, vývoj a výroba jsou „velkým obchodem“. Jistě ano, vezmeme-li v úvahu, že zatímco ještě v roce 1960 měla celosvětová produkce léků hodnotu kolem 80 mld USD, v roce 1998 to bylo už 306 miliard USD a pro rok 2002 předpokládá IMS hodnotu celosvětové produkce léků na 406 miliard USD. Současně ale představuje i značné riziko s malou garancí konečného úspěchu. Za této situace se na farmaceutickém trhu rozbíhají v celosvětovém měřítku horečnaté závody, jež na sebe berou různé podoby -hledání optimálního portfolia, tzn. strategické zaměření výzkumu, vývoje a výroby na nejperspektivnější lékové skupiny, Urychlování výzkumného procesu, zejména využíváním biotechnologií, genového inženýrství, genomiky a kombinatorní chemie, a konečně i slučování a sdružování v podobě horizontální integrace a vytváření strategických aliancí s cílem posílit výzkumný a výrobní potenciál i kapitálový základ.

Ponechdve stínu takových šatků, jako byly fúze firem Glaxo + Wellcome a nyní GlaxoWellcome + SmithKline Beecham, Pharmacia + Upjohn a nyní Pharmacia Upjohn + Monsanto, Hoechst + Marion Merrell Dow a nyní Hoechst Marion Roussel + Rhone Poulenc (Aventis), Sandoz + Ciba Geigy (Novartis), Sanofi + Synthelabo, Astra + Zeneca, a konečně poslední a největší spojení Pfizer + Warner Lambert, proběhlo nedávno spojení dvou farmaceutických společností, jež jsou nám mnohem blíže – chorvatské firmy **PLIVA** a české, respektive moravské společnosti **LACHEMA**.

Akciová společnost **LACHEMA** (se závody v Brně, Blansku a Neratovicích) je jedním z našich nejvýznamnějších tradičních domácích výrobců vysoce kvalitních přípravků s téměř padesátiletou tradicí. Hlavním předmětem podnikání s více než 56% podílem na tržbách je výzkum, vývoj a výroba léčiv pro závažná civilizační onemocnění – protinádorová léčiva (cytostatika Platidium, Cycloplatin, Methotrexat, Dacarbazin, Tamoxifen, Refador), antidota (Leucovorin Ca), léčiva kardiovaskulární (Enalapril, Dobutamin, Bilocalcin) a antivirotika proti herpetickým virům a HIV (Herpesin, Azitidin). Neméně významné místo ve výrobním programu zaujímá široký sortiment diagnostických přípravků pro biochemické, mikrobiologické a hematologické laboratoře a farmaceutických substancí. V roce 1998 získala **LACHEMA** a.s. certifikát jistění jakosti dle ISO 9001 a v květnu 1999 dokončila nový pavilon pro výrobu sterilních cytostatických injekcí v hodnotě 390 milionů Kč, který obdržel po auditu inspektory SÚKL certifikát Správné výrobní praxe (GMP).

Do nedávna se ovšem firma **LACHEMA** projevovala spíše jako výrobce, který ne zcela využíval celého svého obchodního potenciálu. Právě to byl ostatně důvod, proč potřebovala a hledala silného strategického partnera. Nakonec se našel – stala se jím chorvatská firma **PLIVA**.

Firma **PLIVA** vznikla na základě společnosti Kaštel, založené již v roce 1921, a v polovině třicátých let se stala jedním z prvních světových

producentů sulfonamidů. Na jejím rozvoji se podílela řada významných osobností, nesporně nejvýznamnějším z nich však byl nositel Nobelovy ceny Vladimír Prelog, který stál v roce 1952 u zrodu Výzkumného institutu **PLIVA**. Výsledkem vlastního výzkumu a vývoje byly v následujících letech originální technologie pro výrobu vitamínů C a B, oxytetracyklinu, methacyklinu a dalších antibiotik, a v roce 1980 pak pro produkci vůbec nejúspěšnějšího a nejznámějšího přípravku firmy – azitromycinu pod firemním názvem Sumamed. Jde o makrolidové antibiotikum II. generace s výjimečně dlouhým biologickým poločasem v trvání 60 hodin a s velmi dobrou tolerancí, užívané k léčbě širokého spektra infekčních onemocnění. Jeho zcela mimořádné vlastnosti revolucionizovaly antibiotickou terapii a uvedly firmu **PLIVA** do společnosti špičkových firem s vlastními originálními preparáty. Ostatně azitromax (pod názvem Zithromax) vyrábí v licenci firmy **PLIVA** i americká společnost Pfizer.

PLIVA je dnes bezesporu největším farmaceutickým výrobcem ve střední a východní Evropě, s mimořádně silným marketingem a prodejním potenciálem. Její roční zisk činí více než 100 milionů USD při obrátu téměř 600 milionů USD. Zabývá se výrobou širokého spektra léčivých přípravků pro humánní i veterinární medicínu a agrochemikálii; výrobní program zahrnuje dále přípravky pro potravinářský průmysl, kosmetiku a osobní hygienické potřeby. Pro nás je navíc důležitá a zajímavá tím, že její léková a cenová politika jsou blízké českým poměrům.

Začlenění firmy **LACHEMA** do rodiny **PLIVA GROUP** je součástí již delší dobu probíhajícího procesu rozšiřování a internacionalizace firmy **PLIVA**. Za jeho začátek lze považovat 11. duben roku 1996, kdy akcie firmy začaly být obchodovány na londýnské burze, pokračování pak lze spatřovat v koupi polské firmy POLFA, britské společnosti MIXIS GENETICS, a konečně i ve spojení s firmou **LACHEMA**.

PLIVA GROUP koupila přibližně 66 procent akcií společnosti **LACHEMA** – 48 procent od francouzské banky Credit Lyonnais, 18 procent od společnosti II. Epic Holding – za téměř 26,5 milionu dolarů. Vstup tohoto silného strategického partnera je nesporně zárukou dalšího pozitivního vývoje společnosti **LACHEMA** a dokončení transformace společnosti na moderní farmaceutickou firmu.

Vzhledem k tomu, že **PLIVA** dává najevo zájem etablovat se na českém trhu dlouhodobě, lze předpokládat, že bude hájit zájmy českého zákazníka. Důležitou skutečností je, že spojení obou firem zajišťuje kontinuitu ve výrobě zavedených přípravků a není proto třeba se obávat žádných výpadků na trhu. Pro moravský region je podstatné také to, že zachování kontinuity výroby přípravků **LACHEMA** pomůže řešit i jeho sociální potřeby (zachování, eventuálně rozšíření pracovních kapacit). Navíc pak vstup nového strategického partnera s sebou nesporně přinese i nové investice, nové technologie a jistě i celkově nový image; **PLIVA** také může využít svého postavení na zahraničních trzích a vývozem přípravků firmou **LACHEMA** šířit dobré jméno kvalitních českých produktů. V současné éře globalizace tedy vstupují firmy **LACHEMA** a **PLIVA** bok po boku do farmaceutického světa bez hranic.