

TAMOXIFEN

zpracováno s využitím přehledu: V. C. Jordana: Tamoxifen – nejnepravděpodobnější průkopnický lék (Tamoxifen: A Most Unlikely Pioneering Medicine, *Nature Reviews, Drug Discovery*, **2003**, 2, 205)

Již více než čtvrtinu století je tamoxifen považován za „zlatý“ standard léčby všech stadií rakoviny prsu u žen s pozitivním nálezem estrogenních receptorů v buňkách nádoru. Tamoxifen se dostal na seznam nezbytných léčiv Světové zdravotnické organizace, odhaduje se, že asi 400.000 žen s nádory prsu vděčí tamoxifenu za to, že jsou na živu. Milionům dalších žen pomohl alespoň zlepšit kvalitu života a významně prodloužit dobu od operativního odstranění nádoru k recidivě onemocnění. Stal se rovněž prvním lékem, který FDA schválila jako prevenci vzniku rakoviny prsu u žen po přechodu patřících do skupiny se zvýšeným rizikem onemocnění.

Tamoxifen byl vyvinut v 60. letech a jako protinádorové léčivo objevil na trhu v 70. letech. Bylo to v době, kdy první úspěchy léčby nádorových onemocnění vedly k prosazování koncepce cytotoxické terapie, léků, které nespecificky brzdí růst a množení buněk. Tyto léky sice usmrcují rychle rostoucí nádorové buňky, ale mají řadu vedlejších toxických účinků, protože postihují i další rostoucí buňky, zejména buňky kostní dřeni a narušují tak krvetvorbu. Tamoxifen který je vlastně prvním léčivem pro cílenou terapii, protože selektivně působí převážně jen na nádorové buňky, nebyl proto v té době považován za žádný průkopnický přípravek. Jeho terapeutická účinnost byla podobná jako u dalších přípravků, i když vykazoval podstatně méně vedlejších účinků.

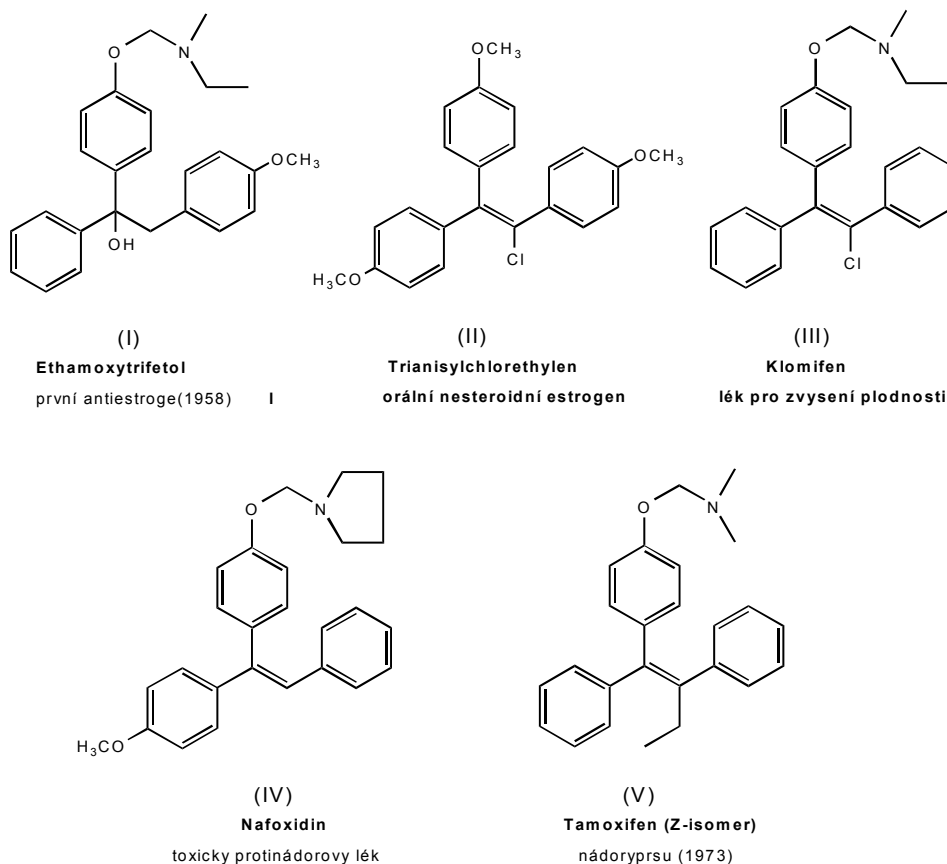
Tamoxifen přes svoji dlouhodobou významnou pozici mezi protinádorovými léčiva byl zprvu vyvíjen jako antikoncepční přípravek. Tamoxifen patří do skupiny **antiestrogenů**. Estrogeny jsou ženské pohlavní hormony produkované ve vaječnících, které řídí menstruační cyklus a jsou nezbytné pro úspěšné mateřství ženy. Syntéza estrogenů v ženském organismu ustává během přechodu, kolem 50. roku života. Se snížením produkce estrogenů souvisí zvýšené riziko onemocnění kardiovaskulárního systému a osteoporóza, „řídnutí kostí“. Aby se problémy žen po přechodu upravily, podávají se jim často syntetické estrogeny, tzv. hormonální substituční terapie (HST).

Estrogeny však nemají pouze příznivé účinky. Ukázalo se, že podporují růst většiny typů nádorů prsu a ženských pohlavních orgánů. Téměř 100 let je známo, že chirurgické odstranění vaječníků snižuje počet onemocnění na rakovinu prsu. Endokrinolog Antoine Lacassagne proto již v r. 1936 dospěl k názoru, že pokud je onemocnění rakovinou prsu způsobené estrogeny, pak by snad nějaký antagonist estrogenů mohl vznik těchto nádorů potlačit.

Objev antiestrogenů však byl spíše dílem šťastné náhody než cíleného úsilí. Firma Merrell testovala v rámci kardiovaskulárního programu látku ethamoxytrifetol (MER25, I) a rozhodla se, že ji otestuje i v rámci jiného programu na estrogenní aktivitu. Důvodem byla podoba se strukturou trianisylchloroethyleny (II), syntetické látky s estrogenním účinkem. Přitom se ukázalo, že ethamoxytrifetol má naopak antiestrogenní aktivitu.

O něco později byla antiestrogenní aktivita zjištěna u klomifenu (III). Když se hledalo uplatnění pro tyto látky, bylo zjištěno, že u pokusných zvířat působí jako postkoitální antikoncepční přípravky. To se zdálo být zajímavé z hlediska tržní perspektivy léčiva. Ukázalo se však, že na ženy klomifen působí přesně opačně než na laboratorní potkany, navozuje ovulaci a zvyšuje tak plodnost. Klomifen se pak v 60. letech stal standardně používaným induktorem ovulace. Jako další možné uplatnění antiestrogenů byla navržena léčba poruch menstruace, regulace hladiny lipidů v krvi a léčení atherosklerosy, poruch chování – a **rakoviny prsu**, protože byl znám vztah mezi hormony vaječníků a nádory prsu. Použití ethamoxytrifetolu, klomifenu a podobného přípravku fy Upjohn, nafoxidinu (IV), při léčbě nádorů prsu však narazilo na pro-

blém závažných vedlejších účinků – vzniku katarakty (šedého zákalu). Tento vedlejší účinek se neprojevoval při krátkodobém podání s cílem navození ovulace, ale až při dlouhodobém podávání ženám s nádory prsu. Firmy Merrell a Upjohn proto tuto možnost léčby opustily.



Jiná firma, britská ICI (později Zeneca, nyní AstraZeneca), vyvíjela na konci 50. let deriváty trifenylethylenu jako nesteroidní látky s estrogenními účinky a začala zkoušet jejich uplatnění k léčbě pokročilých stadií nádorů prsu. Šlo o okrajovou záležitost, protože trh těchto přípravků byl v té době poměrně malý. Ve snaze dosáhnout širšího uplatnění na trhu obrátil tým firmy svoji pozornost na oblast nesteroidních přípravků pro antikoncepci. Přitom hned od počátku byly sledovány vedlejší účinky látek, aby byla eliminována možnost vzniku šedého zákalu. Mezi připravenými sloučeninami byla nejzajímavější látka s kódovým označením ICI46.474 (V), *trans*-isomer derivátu trifenylethylenu, který byl později nazván **tamoxifen**.

Tamoxifen byl zajímavý v tom, že na myši, avšak už ne na laboratorní potkany, působil jako estrogen. Tamoxifen byl přihlášen k patentové ochraně v r. 1962. Byl primárně chráněn jako látka regulující ovulační cyklus a jedině díky tomu, že jeden z členů týmu, který stál u jeho zrodu, byl zainteresován na léčení rakoviny, bylo v patentu uvedeno, že také ovlivňuje růst hormonálně závislých nádorů. Zajímavostí patentové historie je, že v USA byl patent na tamoxifen sice dlouho přihlášen, jeho udělení však bylo po léta odmítáno. Nakonec byl patent udělen na základě rozhodnutí odvolacího soudu až v r. 1985, osm let poté, co byl tamoxifen povolen jako lék americkým Úřadem pro potraviny a léky (Food and Drug Administration, FDA). Na rozdíl od situace v evropských zemích v USA doba patentové ochrany činí 17 let ne od podání patentové přihlášky, ale až od data udělení patentu. Tamoxifen proto začal být v USA chráněn, v době, kdy v Evropě byla již na trhu řada generických přípravků. I když bylo dlouhé čekání na udělení patentu v USA nepřijemné, průtahy přinesly firmě ICI podstatně vyšší zisk, protože patent byl udělen až poté, co se tamoxifen stal „zlatým standardem terapie“. Patentová ochrana na nejvýznamnějším trhu léčiv proto trvala až do roku 2002. Prodeje

Nolvadexu, originálního přípravku tamoxifenu, v té době dosahovaly 570 mil. \$ a AstraZeneca byla americkému patentovému úřadu velmi vděčná za jeho váhání.

Na trh byl tamoxifen uveden nejprve ve Spojeném království, a to v r. 1973 jako lék proti nádorům prsu a pak v r. 1975 jako lék indukující ovulaci. Zájem o tamoxifen jako protinádorový lék byl zprvu jen velmi malý. V prvním patnáctistránkovém referátu o tamoxifenu z r. 1975 bylo jeho protinádorovému účinku věnováno pouhých 14 řádek. Ve vztahu k nádorům prsu měl tamoxifen tehdy statut léku pro vzácná onemocnění, tzv. léku „sirotka“ (orphan drug). Na malém zájmu o tamoxifen se podílela skutečnost, že při testech *in vitro* vykazoval jen malou afinitu vůči estrogením receptorům, ačkoliv při testech *in vivo* byl vysoce účinný. Paradox byl vysvětlen tím, že tamoxifen je ve skutečnosti neúčinným profarmakem (prodrug), které je enzymatickou oxidací transformováno na účinný 4-hydroxytamoxifen.

V 70. letech byly prováděny klinické zkoušky použití tamoxifenu v adjuvantní terapii po chirurgickém odstranění nádoru prsu. Přitom byl porovnáván účinek tamoxifenu a jiných protinádorových léčiv při likvidaci zbytkových nádorových buněk a mikrometastáz. Zkoušky byly většinou krátkodobé, protože se zkoušející obávali, že delší podávání povede ke vzniku rezistence. Přitom se však příznivý účinek tamoxifenu výrazně neprojevil. Více méně náhodně se však rozhodla jedna organizace provádějící klinické testování tamoxifenu, NATO (Nolvadex Adjuvant Trial Organization; Nolvadex je firemní název tamoxifenu fy AstraZeneca, tehdy ICI), že zkoušku prodlouží až na dva roky. Při této zkoušce se pak ukázalo, že dlouhodobé podávání tamoxifenu významně zvyšuje počet přežívajících pacientek a snižuje výskyt kolaterálních nádorů (ve druhém neodoperovaném prsu). Výsledek znamenal průlom pro uplatnění přípravku na trhu. Po dalších zkouškách byla doba podávání přípravku prodloužena na 5 let, přínosné přestalo být teprve ještě delší podávání.

Dlouhodobé podávání tamoxifenu vyvolávalo rovněž obavy, zda tamoxifen jako antiestrogen nebude zvyšovat riziko osteoporózy. Prokázalo se však, že tamoxifen nepatří mezi čisté antiestrogeny, ale do skupiny tzv. selektivních modulátorů estrogeních receptorů (SERM) – má antiestrogenní účinek na buňky tkáně prsu, ale v kostech působí estrogeně, stejně jako na děložní sliznici. Rovněž také snižuje obsah cholesterolu v krvi.

Poznání možnosti selektivního působení na estrogení receptory různých tkání umožnilo klinické zkoušení tamoxifenu jako přípravku pro prevenci vzniku nádorů prsu u žen s vysokým rizikem onemocnění (vysoký výskyt rakoviny prsu v rodině). Studie byla provedena u 13.388 žen, z nichž 6.681 bylo denně podáváno 20 mg tamoxifenu a 6.707 placebo. Studie ukázala, že se výskyt nádorů prsu snížil po podání tamoxifenu o 50% ve srovnání s podáním placebo. Počet invazivních nádorů prsu činil v tamoxifenové větvi 89, v placebové 175, neinvazivních 35 proti 69), poklesl i výskyt zlomenin (47 proti 71). V průběhu zkoušky zemřelo v tamoxifenové skupině 23 žem, z toho 3 na rakobinu prsu, v placebové bylo 42 úmrtí, z toho na nádory prsu 9. Současně se však v tamoxifenové skupině zvýšil výskyt rakoviny děložní sliznice (36 proti 15), více bylo i kardiovaskulárních příhod (99 proti 70). V USA FDA zkoušku předčasně zastavila s tím, že další podávání placebo ženám s vysokým rizikem onemocnění by nebylo etické. I když přínos preventivního podání tamoxifenu výrazně převyšoval nevýhody, bylo zastavení zkoušek některými onkology, zejména evropskými kritizováno.

Vedlejší účinky tamoxifenu vedly k úsilí vyvinout jiné přípravky bez těchto vedlejších účinků. Pro prevenci osteoporózy byl schválen raloxifen, který je nyní dlouhodobě zkoušen i při prevenci nádorů prsu. Byly vyvinuty inhibitory aromatasu, enzymu, který katalyzuje vznik estrogeních hormonů (anastrozol, letrozol, exemestan), i „čistý“ antiestrogen“ fulvestrant. Tyto nedávno povolené léky by měly být lepší než tamoxifen, jejich dlouhodobá účinnost však ještě není detailně známa. Možnost selektivní modulace estrogeních receptorů

v různých tkáňových buňkách zjištěná poprvé u tamoxifenu vyvolala zájem o hledání možností podobné modulace i v případě receptorů jiných steroidních hormonů.

I když tamoxifen jako poměrně starý přípravek má asi svůj zenit již za sebou, jeho význam jako prvního léku pro cílenou terapii a pro prevenci mu zajišťuje významné místo v dějinách farmakologie.