

Krzysztof Krzemieniecki¹, Aneta L. Zygulska²

¹Klinika Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Oddział Kliniczny Kliniki Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Treosulfan w leczeniu zaawansowanego raka jajnika i przerzutowego czerniaka skóry oraz gałki ocznej

Treosulfan in treatment of advanced ovarian cancer and metastatic cutaneous and eyeball malignant melanoma

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Krzysztof Krzemieniecki
Klinika Onkologii UJCM
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
e-mail: kkrzemieniecki@su.krakow.pl

STRESZCZENIE

Treosulfan jest cytostatykiem alkilującym o umiarkowanej toksyczności i wykazanej aktywności klinicznej w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, przerzutowego czerniaka skóry i błony naczyniowej oka. W ocenie autorów warto rozszerzyć zastosowanie treosulfanu w codziennej praktyce klinicznej, a lek ten wymaga dalszych badań w niektórych sytuacjach klinicznych.

Słowa kluczowe: treosulfan, rak jajnika, czerniak skóry, czerniak błony naczyniowej oka

ABSTRACT

Treosulfan is an alkylating agent with mild toxicity and proven clinical activity in the treatment of advanced ovarian cancer, cutaneous and uveal melanoma. According to authors treosulfan is worth to be used more widely in everyday practice and requires further studies in some clinical indications.

Key words: treosulfan, ovarian cancer, cutaneous melanoma, uveal melanoma

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2011, tom 7, nr 3, 127–131
Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 3: 127–131

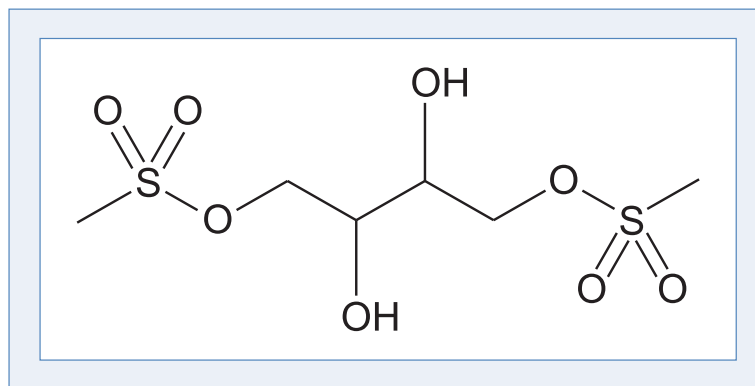
Wstęp

Nieustanna próba poprawy wyników leczenia systemowego w onkologii wiąże się między innymi z poszukiwaniem nowych cząsteczek terapeutycznych lub modyfikacją już istniejących. Zmiana w strukturze leku często prowadzi nie tylko do zmiany właściwości fizykochemicznych, ale i spektrum działania leku oraz profilu jego toksyczności. Takim przykładem jest treosulfan, który jest strukturalnym analogiem busulfanu i bywa nazywany dihydroksybusulfanem. Lek ten nie tylko zachowuje aktywność w nowotworach hematologicznych, ale znalazł zastosowanie w kilku nowotworach litych, takich jak rak jajnika czy przerzutowy czerniak.

Treosulfan

Treosulfan chemicznie to L-threitol-1,4-bis-methanesulfonate (ryc. 1). Syntezy leku dokonał Peter Feit w 1961 r., natomiast jego właściwości opisał wspólnie z Nielsem Rastrup-Andersenem w 1970 r. [6].

Treosulfan ma charakter rozpuszczalnego w wodzie proleku i pomimo swojego chemicznego podobieństwa do busulfanu ma jednak całkowicie odmienny mechanizm działania. Pojawienie się dwóch grup hydroksylowych w pozycji 2. i 3. cząsteczki treosulfanu spowodowało, że jest on aktywowany na drodze nieenzymatycznej zależnej od temperatury i pH (temp. 37°C; pH 7,4). W wyniku aktywacji powstaje produkt pośredni, jakim



Rycina 1. Wzór chemiczny treosulfanu (2,3-dihydroxybutane-1,4-diyl dimethanesulfonate)

Figure 1. Chemical structure of treosulfan

jest 1,2-epoxy-3,4-butanediol-4metanosulfonu, który po uwolnieniu 2 moli kwasu metanosulfonowego zostaje przekształcony do L(+)-diepoksybutanu. Powstające na tej drodze związki są aktywnymi metabolitami odpowiedzialnymi za alkilację i powstanie wiązań krzyżowych w rejonie guaniny, doprowadzających do uszkodzenia nici DNA [2]. Uszkodzenie DNA prowadzi do powstania reaktywnych rodników tlenowych uruchamiających mitochondrialną ścieżkę apoptozy z udziałem p53 i kaspazy-3 [3].

Wzór strukturalny treosulfanu to $C_6H_{14}O_8S_2$, a jego masa molekularna wynosi 278,3 g/mol. Wykazano, że ma on zbliżoną biodostępność po podaniu doustnym i dożylnym. Po podaniu dożylnym lek wykazuje liniową farmakokinetykę w szerokim zakresie dawek od 8 do 56 g/m² [4]. Po podaniu doustnym wchłania się praktycznie całkowicie, osiągając maksymalne stężenie we krwi po około 1,5 godzinie (t_{max}). Wartość stężenia maksymalnego (C_{max}) po podaniu doustnym jest znacząco niższa niż po podaniu dożylnym. Wielkość pola powierzchni pod krzywą stężenie–czas (AUC, *area under curve*) jest bardziej zmienna, ale osiąga wartości podobne do tych, które uzyskuje się po podaniu dożylnym tej samej dawki leku [4]. Treosulfan ulega szybkiej eliminacji z krwi, a osiągnięte maksymalne stężenie (C_{max}) oraz wielkość AUC zależą od podanej dawki. Inne parametry farmakokinetyczne, takie jak okres półtrwania ($T_{1/2}$), objętość dystrybucji (V_d) czy szybkość eliminacji nerkowej są niezależne od podanej dawki leku. Około 30% treosulfanu ulega wydaleniowi przez nerki w postaci niezmienionej, z czego 90% w ciągu pierwszych 6 godzin od infuzji [4].

Treosulfan jest od wielu lat zarejestrowany w kilku krajach europejskich i stosowany w mono- lub polichemioterapii zaawansowanych postaci raka jajnika w dawce 5–8 g/m² jednorazowo, co 3–4 tygodnie [2]. Jednak w badaniach przedklinicznych wykazano, że lek ten wykazuje aktywność nie tylko przeciwko rakowi

jajnika, ale i wielu innym nowotworom występującym u chorych dorosłych (rak piersi, rak płuca, rak nerki) [5–7]. Udowodniono skuteczność treosulfanu również w wielu chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego oraz nowotworowych guzach litych występujących u dzieci [8, 9].

Treosulfan jest najczęściej dostępny jako lek o nazwie handlowej Ovostat firmy Medac.

Toksyczność treosulfanu

Toksyczność treosulfanu jest umiarkowana. Wprawdzie neutropenia i trombocytopenia są limitującymi powikłaniami, ale nie obserwowano mielosupresji zagrażającej życiu [10–13]. Również niehematologiczna toksyczność leku jest umiarkowana [4]. Treosulfan w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną dawał większą toksyczność, w tym hematologiczną [14–16]. Obserwowano toksyczność hematologiczną w stopniu G₃ lub G₄ według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*): leukopenię u 26% leczonych, trombocytopenię u 20% oraz anemię u 3% leczonych [14]. Nasilone wymioty w stopniu G₃/G₄ występowały u 8% chorych [15]. W przypadku nowotworów hematologicznych, w których stosuje się eskalowane dawki leku, innym rodzajem powikłań limitujących terapię są zmiany śluzówkowe. Nie dotyczy to chorych leczonych dawkami standardowymi w przebiegu nowotworów litych [17].

Oszacowano, iż ryzyko wystąpienia wtórnej białaczki jako późnej toksyczności jest największe w ciągu 4–5 lat od momentu rozpoczęcia leczenia chemicznego cytostatykiem alkilującym. Stwierdzono także, że spośród wszystkich leków alkilujących leczenie treosulfanem wiąże się z najmniejszym ryzykiem wtórnej białaczki: obserwowano ją u 1,4% leczonych (8 spośród 553 chorych) [18].

Treosulfan może być stosowany w grupie starszych chorych, ale konieczne jest monitorowanie morfologii krwi oraz parametrów nerkowych ze względu na ryzyko neutropenii, a także nerkową eliminację leku. Przeciwwskazania do stosowania treosulfanu obejmują nadwrażliwość na lek oraz ciężką, długotrwałą mielosupresję. Należy pamiętać, że trakcie terapii treosulfanem wzrasta ryzyko infekcji. W związku z kumulacyjną toksycznością hematologiczną zaleca się częstszą kontrolę morfologii krwi już od trzeciego cyklu leczenia, zwłaszcza w grupie chorych leczonych uprzednio lekami mielosupresyjnymi lub obecnie w skojarzeniu treosulfanu z innymi lekami cytostatycznymi.

Lek jest szczególnie bezpieczny w grupie pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami wątroby, gdyż nie podlega metabolizmowi wątrobowemu [17].

Ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań zapalnych ze strony pęcherza chorym zaleca się przyjmowanie zwiększonej objętości płynów do 24 godzin po zakończeniu wlewu treosulfanu. Bardzo rzadko obserwuje się zmiany płucne po zastosowaniu leku (*alveolitis*, włóknienie płuc), ale w razie ich wystąpienia konieczne jest całkowite zaprzestanie terapii. W przypadku wynacznienia leku obowiązują typowe zasady postępowania jak przy wynacznieniu cytostatyku. Skutkiem wynacznienia może być bolesna reakcja zapalna tkanek wokół miejsca wkłucia. Brakuje specyficznego antidotum chemicznego.

Leku nie powinno się stosować u kobiet w ciąży i podczas karmienia piersią. Treosulfan nie wpływa bezpośrednio na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych, ale nasilone nudności i wymioty mogą upośledzać sprawność kierowcy, utrudniając lub spowalniając odpowiednie reakcje. W wyjątkowo rzadkich przypadkach w trakcie terapii obserwowano wystąpienie choroby Addisona, hipoglikemii, parestezji, kardiomiopatii, pokrzywki, sklerodermii, zaostżenia łuszczyca czy zespołu rzekomo grypowego.

Nie badano wpływu na zdolności reprodukcyjne chorych leczonych treosulfanem, ale w doświadczeniach na zwierzętach obserwowano zmniejszenie spermatogenezy u osobników męskich oraz zaburzenia cyklu u osobników żeńskich.

Treosulfan w terapii raka jajnika

Raki jajnika różnią się zarówno klinicznie, jak i w liniach komórkowych pod względem chemiowrażliwości. Zjawisko odporności na cytostatyki jest związane z ekspresją genów odpowiedzialnych za naprawę DNA i apoptozę komórki [19]. Mimo przeprowadzenia leczenia operacyjnego i chemioterapii na bazie pochodnych platyny odległe wyniki leczenia zaawansowanego raka jajnika pozostają nadal niezadowolające. U większości pacjentek dochodzi do nawrotu choroby. Konieczne jest

wówczas zastosowanie skutecznego leczenia chemioterapią drugiego rzutu o stosunkowo niskiej toksyczności, która nie wpływałaby niekorzystnie na jakość życia [10].

Treosulfan jest jednym z cytostatyków zarejestrowanych w leczeniu zaawansowanego raka jajnika w przypadku oporności na związki platyny, czyli gdy nawrót choroby wystąpi do 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu. Odsetek obiektywnych odpowiedzi dla tego leku waha się od 16% do 19% [10, 12]. Mediana czasu wolnego od progresji wynosi 12,7 tygodnia, a mediana czasu przeżycia 41 tygodni [12]. Według Groppa i wsp. mediana czasu przeżycia wynosiła 41 miesięcy w grupie chorych, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie treosulfanem. Z kolei w przypadku stabilizacji mediana czasu przeżycia wynosiła 18 miesięcy i zaledwie 5 miesięcy wśród chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie tym lekiem [10]. Czas od zakończenia pierwszego rzutu do progresji (3 miesiące vs. 6 miesięcy) nie miał wpływu na przeżycia całkowite u chorych leczonych treosulfanem [20].

Skuteczność tego leku oceniano również w pierwszym rzucie leczenia. Treosulfan wykazał ograniczoną aktywność w porównaniu z karboplatiną w grupie starszych chorych w gorszym stanie ogólnym (PS, *performance status*) według klasyfikacji WHO — PS-2. Niemniej może być rozważany jako opcja terapeutyczna w tej grupie chorych, gdy nie ma możliwości podania związków platyny [13]. W kolejnym badaniu oceniano skuteczność cisplatyny w połączeniu z treosulfanem w porównaniu z cyklofosfamidem u chorych na raka jajnika w stadiach zaawansowania od II do IV. Mediana czasu do progresji wynosiła 20,6 miesiąca w grupie chorych leczonych treosulfanem i 15,1 miesiąca w grupie chorych przyjmujących cyklofosfamid [21]. Aktualnym standardem leczenia pierwszej linii jest karboplatyna z paklitakselem. Biorąc pod uwagę wyniki badania Breitbacha, nasuwa się pytanie, czy dodanie treosulfanu do karboplatyny z paklitakselem wydłuży medianę czasu do progresji? Niestety, nadal brakuje badań klinicznych oceniających skuteczność takiej terapii.

Porównując skuteczność treosulfanu w monoterapii i w skojarzeniu z cisplatyną w zaawansowanym raku jajnika, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pod względem mediany przeżyć [11]. Również eskalacja dawek cisplatyny nie wpływała na poprawę przeżycia [11, 22].

Badano także skuteczność treosulfanu jako leczenia podtrzymującego po zakończeniu chemioterapii pierwszego rzutu. Meden i wsp. w swoim badaniu zaproponowali podawanie treosulfanu doustnie w dawce 1250 mg/dobę przez 5 kolejnych dni jako leczenie podtrzymujące po chemioterapii pierwszego rzutu zakończonej całkowitą remisją. Cykl powtarzano co 5 tygodni do progresji lub nietolerowalnej toksyczności

(ale najmniej do 3 cykli). Mediana przeżycia wynosiła 24 miesiące, a mediana czasu do progresji — 8 miesięcy [11]. Wprawdzie wyniki badania Medena i wsp. są zachęcające, ale w pierwszym rzucie podawano karboplatynę z cyklofosfamidem, czyli schemat chemioterapii, który nie jest obecnie obowiązującym standardem. Dlatego konieczne są badania kliniczne oceniające skuteczność treosulfanu po zakończonej chemioterapii pierwszego rzutu według schematu referencyjnego: karboplatyna z paklitakselem.

Badania nad treosulfanem w przerzutowym czerniaku skóry i przerzutowym czerniaku błony naczyniowej oka

Dakarbazyna jest standardowym lekiem pierwszego rzutu wykorzystywanym w leczeniu przerzutowego czerniaka skóry [14]. Jej zastosowanie prowadzi do około 20-procentowego odsetka odpowiedzi klinicznych [15]. Schematy kilkulekowe na bazie dakarbazyny zwiększają odsetek odpowiedzi, ale nie wpływają na wydłużenie przeżyć, powodując jednocześnie nasiloną toksyczność. Mimo niewielkiej chemiowrażliwości czerniaka skóry treosulfan wydaje się aktywnym cytostatykiem w tym nowotworze, co wykazano w badaniach przedklinicznych [23]. Również skojarzenie treosulfanu z gemcytabiną wydaje się skutecznym połączeniem cytostatyków [23]. Z uwagi na znaczną heterogeniczność czerniaków oraz różnie wyrażoną oporność na leki obserwuje się bardzo zróżnicowane odpowiedzi na leczenie, w tym na monolub polichemioterapię [23].

Mechanizmy oporności, takie jak podatność na apoptozę i zdolność do naprawy DNA, wpływają bezpośrednio na chemiowrażliwość czerniaka [24]. Z tego powodu wciąż poszukuje się nowych rozwiązań terapeutycznych. Jednym z nich jest terapia treosulfanem w skojarzeniu z innymi cytostatykami. W badaniu Atzpodięna i wsp. podano treosulfan w skojarzeniu z cisplatiną i gemcytabiną w drugiej linii leczenia u chorych na przerzutowego czerniaka skóry. Jedynie u 17% leczonych stwierdzono stabilizację choroby, a u kolejnych 4% odnotowano częściową remisję. Całkowite przeżycie u wszystkich chorych wynosiło 6 miesięcy. Odsetek przeżyć 2-letnich wynosił 7% [14].

W kolejnym badaniu podawano treosulfan w monoterapii jako drugą linię leczenia, uzyskując 7,1% całkowitych remisji, 14,3% częściowych remisji i 21,4% stabilizacji choroby [25]. Korzyść kliniczna w omawianej grupie dotyczyła 42,8% chorych. Mediana czasu do progresji wynosiła 5 miesięcy, a mediana całkowitych przeżyć 9 miesięcy.

Czerniak błony naczyniowej oka jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wewnątrzgałko-

wym u dorosłych [26]. Przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka jest nowotworem charakteryzującym się złym rokowaniem. Według danych z piśmiennictwa mediana przeżyć waha się od 2 do 9 miesięcy [15, 26]. W przebiegu czerniaka błony naczyniowej oka występują najczęściej chemiooporne przerzuty do wątroby [15]. Stosując kilkulekowe schematy chemioterapii na bazie dakarbazyny, odsetek odpowiedzi wynosi w tej grupie chorych poniżej 1% [27]. Aktywność treosulfanu badanego w liniach komórkowych czerniaka błony naczyniowej wynosi 21% [28]. W przypadku połączenia treosulfanu z gemcytabiną odsetek odpowiedzi wynosi około 70–80%, a skojarzeniu z arabinozydem cytozyny aż 86% [27–29]. Z tego powodu podejmowane są próby kliniczne leczenia treosulfanem przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka.

W pierwszym opublikowanym badaniu klinicznym II fazy z losowym doбором porównywano skuteczność treosulfanu w monoterapii i w skojarzeniu z gemcytabiną w przerzutowym czerniaku błony naczyniowej oka. Wykazano wydłużenie czasu wolnego od progresji (3 miesiące vs. 2 miesiące) i tendencję w kierunku większego odsetka stabilizacji (29% vs. 12,5%) oraz częściowych remisji (4% vs. 0%), stosując leczenie skojarzone [30]. W badaniu Atzpodięna i wsp. u chorych na przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka w ramach drugiego rzutu podawano leczenie chemiczne według schematu cisplatiną, gemcytabiną i treosulfanem. U połowy chorych poddanych leczeniu osiągnięto stabilizację, uzyskując 12-miesięczne całkowite przeżycie. U chorych, u których stwierdzono progresję, całkowite przeżycie wynosiło 4 miesiące [15].

W kolejnym badaniu oceniano skuteczność treosulfanu podawanego w dwóch dawkach: 3 g/m² i 3,5 g/m² w skojarzeniu z gemcytabiną. Wydłużenie przeżycia obserwowano w grupie leczonej wyższymi dawkami treosulfanu. Mediana czasu przeżycia wynosiła 9 miesięcy vs. 6 miesięcy, a odsetek 1-roczyń przeżyć: 47,3% vs. 7,1% [26]. Na tej podstawie badacze rekomendowali treosulfan w dawce 3,5 g/m² w skojarzeniu z gemcytabiną w leczeniu przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka [26].

Treosulfan a inne nowotwory złośliwe

Na podstawie badań przedklinicznych wykazano, że treosulfan wykazuje aktywność w stosunku do mięsaka Ewinga, raka piersi, raka prostaty, raka nerki, raka płuca i glejaków [5–7, 31–33]. Wciąż jednak brakuje danych, które pozwoliłyby włączyć treosulfan do standardowego leczenia w walce z tymi nowotworami. Obecnie lek stosuje się w onkohematologii w leczeniu białaczek i nawrotowych niezróżnicowanych chłoniaków złośliwych.

Podsumowanie

Treosulfan jest zarejestrowany w leczeniu drugiej linii raka jajnika opornego na pochodne platyny. Może być rozważaną opcją jako pierwszy rzut u starszych chorych z gorszym stanem sprawności, z zaawansowanym rakiem jajnika w sytuacji, gdy istnieją przeciwwskazania do podania pochodnych platyny. Stosowanie treosulfanu w ramach terapii podtrzymującej po zakończeniu chemioterapii wymaga dalszych badań klinicznych.

Treosulfan podawany zarówno w monoterapii, jak i w polichemioterapii (z cisplatyną i gemcytabiną) jest skuteczny w drugiej linii w przerzutowym czerniaku skóry. Wykazano większą skuteczność treosulfanu w porównaniu z dakarbazyną w leczeniu pierwszej linii przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka. W przypadku skojarzenia z gemcytabiną lub arabinozydem cytozyny odsetek odpowiedzi na leczenie wzrasta 4-krotnie.

Treosulfan jest cytostatykiem o niepoznanych, a tym samym niewykorzystanych do końca możliwościach terapeutycznych zarówno w raku jajnika, jak i innych nowotworach litych. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań klinicznych zmierzających do uściślenia wskazań do terapii z zastosowaniem tego leku.

Piśmiennictwo

- Feit PW., Rastrup-Andersen N. Studies in epoxide formation from (2s,3s)- threitol-1,4-bismethan sulfonate. The preparation and biological activity of (2s,3s)-1,2-epoxy-3,4-butanediol-4- methansulfonate. *J. Med. Chem.* 1970; 13: 1173–1175.
- Hilger R.A., Jacek C., Oberhoff C. i wsp. Investigation of bioavailability and pharmacokinetics of treosulfan capsules in patients with relapsed ovarian cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2000; 45: 483–488.
- Glowka F., Romanski M., Wachowiak J. High-dose treosulfan in conditioning prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Expert. Opin. Investig.* 2010; 19: 1275–1295.
- Hilger R.A., Harstrick A., Eberhardt W. i wsp. Clinical pharmacokinetics of intravenous treosulfan in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1998; 42: 99–104.
- Kopf-Maier P., Sass G. Antitumor activity of treosulfan against human breast carcinomas. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1992; 31: 103–110.
- Kopf-Maier P., Sass G. Antitumor activity of treosulfan in human lung carcinomas. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1996; 37: 211–221.
- Kopf-Maier P. The alkylator treosulfan shows activity towards human renal-cell carcinoma in vitro and in vivo. *In Vivo* 1998; 12: 275–288.
- Fichtner I., Becker M., Baumgart J. Antileukaemic activity of treosulfanu in xenografted human acute lymphoblastic leukaemias. *Eur. J. Cancer* 2003; 39: 801–807.
- Schmidmaier R., Oellerich M., Baumgart J. i wsp. Treosulfan induced apoptosis in acute myeloid leukemia cells is accompanied by translocation of protein kinase C delta and enhanced by bryostatyn-I. *Exp. Hematol.* 2004; 32: 76–86.
- Gropp M., Meier W., Hepp H. Treosulfan as an effective second-line therapy in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 1998; 71: 94–98.
- Meden H., Wittkop Y., Kuhn W. Maintenance chemotherapy with oral treosulfan following first-line treatment in patients with advanced ovarian cancer: feasibility and toxicity. *Anticancer Res.* 1997; 17: 2221–2223.
- Meier W., du Bois A., Reuss A. i wsp. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1-st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol. Oncol.* 2009; 114: 199–205.
- Reed N.S., Poole C.J., Coleman R. i wsp. A randomized comparison of treosulfan and carboplatin in patients with ovarian cancer: a study by the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group (SGCTG). *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 179–185.
- Atzpodiern J., Terfloth K., Fluck M., Reitz M. Cisplatin, gemcitabine and treosulfan in relapsed stage IV cutaneous malignant melanoma patients. *Br. J. Cancer* 2007; 10: 1329–1332.
- Atzpodiern J., Terfloth K., Fluck M., Reitz M. Cisplatin, gemcitabine and treosulfan is effective in chemotherapy-pretreated relapsed stage IV uveal melanoma patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 62: 685–688.
- Masding J., Sarkar T.K., White W.F. i wsp. Intravenous treosulfan versus intravenous treosulfan plus cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990; 97: 342–351.
- Wachowiak J., Sykora K., Cornish J. i wsp. Treosulfan-based preparative regimens for allo-HSCT in childhood hematological malignancies: a retrospective study on behalf of the EBMT pediatric disease working party. *Bone Marrow Transplant* 2011 Feb 07; DOI:10.1038/bmt.2010.343.
- Kaldor J.M., Day N.E., Pettersson F. i wsp. Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1–6.
- Glaysheer S., Gabriel F.G., Johnson P. i wsp. Molecular basis of chemosensitivity of platinum pre-treated ovarian cancer to chemotherapy. *Br. J. Cancer* 2010; 103: 656–662.
- du Bois A., Meier W., Luck H.J. i wsp. Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum- and paclitaxel-refractory ovarian cancer: a randomised trial of the German Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Ovarian Cancer. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 251–257.
- Breitbach G.P., Meden H., Schmid H. i wsp. Treosulfan in the treatment of advanced ovarian cancer: a randomised co-operative multicentre phase III-study. *Anticancer Res.* 2002; 22: 2923–2932.
- Merkle E., Ackermann S., Beck E.P. i wsp. High-dose versus low-dose cisplatin chemotherapy plus treosulfan in epithelial ovarian carcinoma FIGO II–IV: Results of a prospective randomized trial. *Onkologie* 2000; 23: 232–238.
- Cree I.A., Neale M.H., Myatt N.E. i wsp. Heterogeneity of chemosensitivity of metastatic cutaneous melanoma. *Anticancer Drugs* 1999; 10: 437–444.
- Parker K.A., Glaysheer S., Polak M. i wsp. The molecular basis of the chemosensitivity of metastatic cutaneous melanoma to chemotherapy. *J. Clin. Pathol.* 2010; 63: 1012–1020.
- Neuber K. Treosulfan in the treatment of metastatic melanoma: from chemosensitivity testing to clinical trials. *Rec. Results Cancer Res.* 2003; 161: 159–179.
- Schmittel A., Schuster R., Bechrakis N.E. i wsp. A two-cohort phase II clinical trial of gemcitabine plus treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Research* 2005; 15: 447–451.
- Neale M.H., Myatt N., Cree I.A. i wsp. Combination chemotherapy for choroidal melanoma: ex vivo sensitivity to treosulfan with gemcitabine or cytosine arabinoside. *Br. J. Cancer* 1999; 79: 1487–1493.
- Neale M.H., Myatt N.E., Khoury G.G. i wsp. Comparison of the ex vivo chemosensitivity of uveal and cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2001; 11: 601–609.
- Pfohler C., Cree I.A., Ugurel S. i wsp. Treosulfan and gemcitabine in metastatic uveal melanoma patients: results of a multicenter feasibility study. *Anticancer Drugs* 2003; 14: 337–340.
- Schmittel A., Schmidt-Hieber M., Martus P. i wsp. A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 1826–1829.
- Feyerabend S., Fell G., Krug J. i wsp. Cytotoxic effects of treosulfan on prostate cancer cell lines. *Anticancer Res.* 2007; 27: 2403–2408.
- Reber U., Wullner U., Trepel M. i wsp. Potentiation of treosulfan toxicity by the glutathione-depleting agent buthionine sulfoxime in human malignant glioma cells: the role of bcl-2. *Biochem. Pharmacol.* 1998; 55: 349–359.
- Werner S., Mendoza A., Hilger R.A. i wsp. Preclinical studies of treosulfan demonstrate potent activity in Ewing's sarcoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008; 62: 19–31.