

Обобщенный анализ результатов исследований эффективности и безопасности лекарственного средства Треосульфан.

Треосульфан [L-Treitol-1,4-bis(methanesulfonate)] был изначально синтезирован компанией LEO Pharmaceutical Products, Denmark и зарегистрирован в Дании в 1973 году в лекарственной форме капсулы по показанию распространенный рак яичников. В 1988 году компания медак ГмбХ (medac GmbH) полностью выкупила лицензию на препарат и с этого момента является правопреемником фирмы LEO Pharmaceutical Products, Denmark, единственным обладателем прав и производителем треосульфана. В 1991 году треосульфан в лекарственной форме порошок для приготовления раствора для инфузий был зарегистрирован в Германии под коммерческим названием «Ovastat», а позже под торговым наименованием «Треосульфан» и в ряде других европейских стран (Великобритания с 1992 г, Дания с 1990 г, Ирландия с 1992 г, Голландия с 1993 г. и др).

Так как компания медак ГмбХ является единственным производителем треосульфана и единственным владельцем прав на препарат, то общая база данных всех исследований и литературных публикаций относится и действительна для препарата Треосульфан компании медак ГмбХ. Кроме того, компания медак ГмбХ проводит постоянный мониторинг побочных эффектов, исследований и публикаций, в том числе на основании данных Medline и Toxnet.

Основная терапия: рандомизированные исследования

Было проведено 3 рандомизированных исследования с участием пациентов с впервые диагностированным распространенным раком яичников.

В первом исследовании сравнивалась эффективность комбинации цисплатин + циклофосфамид (ПЦ) против комбинации цисплатин + треосульфан (ПТ).

С 1985 по 2000 год комбинация цисплатин + циклофосфамид являлась стандартной терапией для пациентов с распространенным раком яичников. Позже данная комбинация была заменена на паклитаксел/производные платины. Однако у пациентов с противопоказаниями к таксанам режим цисплатин + треосульфан может рассматриваться как терапия выбора.

С 1988 по 1994 год в 49 лечебных центрах было проведено рандомизированное мультицентровое клиническое исследование III фазы с целью сравнения двух режимов терапии: цисплатин/треосульфан (РТ) со стандартной комбинацией цисплатин/циклофосфамид (РС) у пациенток с распространенным раком яичников в плане снижения токсичности при сохранении эффективности.¹

Средний период наблюдения составил 5 лет. При анализе учитывались данные 398 пациенток: данные 366 были включены в оценку эффективности, данные 290 пациентов – в оценку токсичности.

Частота токсического влияния на кроветворение и ЖКТ ≥ 3 ст. по классификации ВОЗ в обеих исследованных группах была сопоставимой, однако в отношении алопеции имелись существенные различия (после 6 циклов 8% при использовании РТ в сравнении с 47% при использовании РС). Основной показатель эффективности (среднее время до начала прогрессирования заболевания) указывал на преимущество исследуемого режима (20,6 месяцев при использовании РТ-режима в сравнении с 15,1 месяцами – в группе режима РС), однако данное различие не являлось статистически значимым. Частота клинического ответа в обеих группах существенно не отличалась (Таблица 1). Разница в показателях общей выживаемости также не была существенной (24,9 против 33,5 месяцев; $p = 0,8$).

Таблица 1. Частота клинического ответа в зависимости от размера остаточной опухоли.

Размер остаточной опухоли после операции	РТ режим против РС режима			
	Без признаков заболевания	Полный ответ	Частичный ответ	Прогрессия заболевания
0 см	88% пр. 82%			12% пр. 18%
< 2 см		51% пр. 50%	20% пр. 18%	17% пр. 24%
≥ 2 см		24% пр. 23%	31% пр. 32%	35% пр. 30%

По результатам исследования было установлено, что комбинация цисплатин/треосульфан равнозначна по эффективности комбинации цисплатин/циклофосфамид. Однако комбинация с треосульфаном продемонстрировала лучшую переносимость. Таким образом, при невозможности применения таксанов, треосульфан может эффективно использоваться в комбинации с производными платины, в качестве терапии выбора.¹

Во втором рандомизированном исследовании сравнивался треосульфан в монотерапии и в комбинации с цисплатином. В исследованиях участвовали 135 пациентов с распространенным раком яичников, а также больные с остаточными опухолями после операций. Общая величина клинического ответа, а также зависимость ответа от послеоперационного размера остаточной опухоли представлены в таблице 2.

Таблица 2.

	Частота клинического ответа	
	Треосульфан	Треосульфан + цисплатин
Общий клинический ответ	71%	86%
Размер остаточной опухоли после операции		
< 2 см	96,6%	96,7%
≥ 2 см	50%	77%

Разница в значениях медианы продолжительности ответа оказалась почти несущественной (22 месяца для треосульфана и 22,7 месяцев для

комбинации). Медиана общей выживаемости составила 15 месяцев и 24 месяца соответственно.

В результате анализа безопасности комбинированная терапия продемонстрировала большую гематологическую токсичность.

На основании проведенного исследования был сделан вывод, что на ранних стадиях заболевания, а также у пациентов с минимальным размером остаточной опухоли после операции, монотерапия тресульфаном обоснована, в то же время при более распространенных стадиях заболевания предпочтительна комбинированная терапия.²

В третьем рандомизированном исследовании сравнивалась комбинированная терапия тресульфан/цисплатин(50мг/м²) и тресульфан/цисплатин(100мг/м²). В данном исследовании, проведенном с 1988 по 1995 год, участвовало 125 больных с распространенным раком яичников. Большинство пациенток имели III (n = 83) или IV стадию заболевания (n = 21). После операции у 39 больных признаки остаточной опухоли отсутствовали, у 61 - размер остаточной опухоли был минимальным - менее 2 см, и 25 пациенток имели остаточную опухоль размером более 2 см. Все пациенты получали четырехмесячный курс химиотерапии. Курс терапии представлен в таблице 3.

Таблица 3.

Параметр	Тресульфан 5г/м ² + цисплатин 50 мг	Тресульфан 5г/м ² + цисплатин 100 мг
Стадия II/III/IV (%)	8/73/18	5/80/15
Остаточная опухоль 0/≤2 см/ >2 см (%)	38/47/15	25/55/20

По результатам исследования не было установлено существенной разницы между значениями общего ответа (68% против 70,9%), также как и общей выживаемости (25,2 против 26,9 месяца). Из 125 пациентов 120 были признаны пригодными для оценки клинического ответа (Таблица 4).

Таблица 4. Частота клинического ответа:

Полный морфологический ответ	Полный клинический ответ	Частичный ответ	Стабилизация заболевания	Прогрессия заболевания
45 (37,5%)	23 (19,2%)	16 (13,3%)	2(2%)	34 (28%)

Анализ данных исследования показал, что при более высокой дозе цисплатина проявляется и большая токсичность. (Таблица 5).

Таблица 5.

Параметр	Треосульфан + цисплатин 50 мг	Треосульфан + цисплатин 100 мг
Лейкопения, степень 0/1/2/3/4 (n)	34/20/5/1/1	34/21/6/1/1
Тромбоцитопения, степень 0/1/4 (n)	58/1/0	57/5/1
Анемия, степень 0/1/2/3 (n)	44/12/2/1	28/30/4/1
Тошнота/рвота, степень 0/1/2/3 (n)	21/38/0/0	14/46/1/2
Алоpecia, степень 0/1/2 (n)	43/15/1	30/31/2
Нейротоксичность, степень 0/1 (n)	54/5	52/11
Нефротоксичность, ст. 0/1/2/4(n)	58/1/0/0	50/9/2/2
Ототоксичность, степень 0/1/2 (n)	53/5/1	5/11/2

Полученные данные подтвердили, что при распространенном эпителиальном раке яичников химиотерапия с применением низких доз цисплатина является такой же эффективной, что и химиотерапия с применением высоких доз цисплатина, но значительно менее токсичной.³

Неoadьювантная терапия

Изучалась эффективность неoadьювантной химиотерапии у больных распространённым раком яичников. В исследовании участвовали 62 пациентки с неоперабельным раком яичников. Цисплатин и треосульфан вводились внутривенно в дозировке 100 мг/м² и 5000 мг/м² соответственно в течение одного дня через каждые три недели 3 раза. По результатам

исследования у 42 пациентов наблюдался клинический ответ. После операции у 9 пациентов не было обнаружено следов опухоли. У других больных операции также прошли успешно, но остались опухоли размером > 2 см. Результаты эффективности терапии приведены в таблице 6.

Таблица 6

Параметр	Значение
Полная ремиссия	9 (21,4%)
Частичная ремиссия	20 (47,6%)
Частичная + полная ремиссии	29 (69%)
Без изменений	4 (9,5%)
Прогрессия	5 (11,9%)
Нет данных	4 (9,5%)

На основании анализа данных был сделан вывод, что неоадьювантный режим терапии обладает лучшей переносимостью и позволяет успешно редуцировать опухоль у 50 % пациентов.⁴

Терапия рецидивов

С 1992 по 1996 год было проведено исследование по изучению монотерапии тресульфаном (5-7 г/м² внутривенно каждые 4 недели) у пациентов с раком яичников. В исследовании участвовала 88 пациентов со следующими показателями (Таблица 9):

Таблица 9

Параметр	Число больных	%
Стадия I/II/III/IV	7/1/68/12	8/1/77/14
Остатки опухоли 0/≤2 см/ >2 см	16/40/32	18/46/36
Толерантные/чувствительные к терапии платины	51/37	58/42
Количество предшествующих терапий 1/2/3/4	52/21/9/6	59/24/10/7

По результатам исследований 80 пациенток были проанализированы (Таблица 10).

Таблица 10.

Пациенты	Полный ответ	Частичный ответ	Без изменений	Прогрессия заболевания
Всего (n=80)	2 (3%)	13(16%)	27 (34%)	38 (47%)
Устойчивые к терапии платиной (n =48)	2(4%)	7 (15%)	15 (31%)	24 (50%)
Чувствительные к терапии платиной (n =32)		6 (19%)	12 (37%)	14 (44%)

Медиана выживаемости у пациентов, давших ответ на терапию, составила 41 месяца, у пациентов без изменений – 18 месяцев. Монотерапия треосульфаном продемонстрировала низкую токсичность, не было проявлено ни одного из токсических эффектов 4 степени. (Таблица 11).

Таблица 11. Токсичность (Градация по классификации ВОЗ)

Параметр	0	1	2	3	4
Анемия	43	46	10	1	-
Лейкоцитопения (%)	35	39	22	4	-
Тромбоцитопения (%)	75	24	1	-	-
Функциональный статус (%)	16	58	17	9	-
Тошнота/рвота (%)	76	16	5	3	-
Алопеция (%)	100	-	-	-	-

Тошнота и рвота, а также алопеция – побочные эффекты основных химиотерапевтических режимов лечения опухолей, но при монотерапии треосульфаном эти эффекты встречаются крайне редко. Гематотоксичность треосульфана оказалась также низкой.⁷

Треосульфан + гемцитабин

Изучалась эффективность комбинации треосульфан + гемцитабин у 12 пациентов с раком яичников, которым ранее проводилась терапия, и у 12 больных с распространенным раком молочной железы. Режим лечения представлен в Таблице 12.⁸

Таблица 12.

Препарат	Доза в мг/м ²	Терапия, дни	Способ введения	Режим
Гемцитабин	1250	1+8	Внутривенно	Каждые 3 недели
Треосульфан	5000	1	Внутривенно	Каждые 3 недели

Результаты клинического ответа представлены в Таблице 13.

Таблица 13

Пациенты	Полный ответ	Частичный ответ
Рак яичников: n = 12	3 (25%)	4 (33%)
Рак груди: n = 12	1 (8%)	4 (33%)
Всего: n = 24	4 (17%)	8 (33%)

Заключение

Внутривенное применение треосульфана используется в настоящее время во многих странах (Германия, Англия, Дания, и др.) в комбинации с цисплатином у пациентов с впервые диагностируемым раком яичников и при невозможности применения таксанов. Треосульфан в монотерапии применяется внутривенно в качестве хорошо переносимой терапии второй линии у пациентов, ранее получавших терапию, содержащую производные платины. Актуальный терапевтический формуляр Немецкого Ракового Общества рекомендует треосульфан в качестве хорошо переносимого препарата с эффективностью, сравнимой с этопозидом, паклитакселом, топотеканом и липосомальным доксорубицином в терапии второй линии у пациентов с раком яичников.⁹

1. Breitbach GP et al. Treosulfan in the treatment of advanced ovarian cancer: a randomized co-operative multicenter phase III-study. *Anticancer Res* 2002; 22(5): 2923-32
2. Masding J et al. Intravenous treosulfan versus intravenous treosulfan plus cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Dr J Obset Gynaecol* 1990; 97 (4): 342-51
3. Merkle E et al. 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
4. Huober J et al. Primariz dose-intensified chemotherapy with cisplatin and treosulfan in advanced ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126 (Suppl.): R80
5. Reed N.S et al. A randomised 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
7. Gropp M et al. Treosulfan as an effective second-line therapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 71(1): 94-8
8. Grecu O et al. Treosulfan and gemcitabine in heavily pre-treated patients with breast and ovarian cancer: Laboratory study and clinical pilot trial of the ISCO Clinical Study Group. *Proc ASCO* 2001; 20: abstr. 2500
9. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien: Maligne Ovarialtumoren (Stand: März 2004). <http://www.uni-duesseldorf.de/www/awmf/II/032-035/htm>
10. Pedersen-Bjergaard et al. Acute non-lymphocytic leukemia in patients with ovarian carcinoma following long-term treatment with treosulfan. *Cancer* 1980; 45: 19-29
11. Kaldor JM et al. Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1-6
12. Periodic Safety Update Report of Ovastat (Treosulfan). Internal report, medac GmbH Wedel; 2005