

Joanna Stanisławiak-Rudowicz¹, Anita Chudecka-Głaz², Małgorzata Jazel³, Radosław Mądry⁴

¹Oddział Ginekologii Onkologicznej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

³AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

⁴Oddział Ginekologii Onkologicznej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Desensytyzacja u chorych nadwrażliwych na związki platyn w ginekologii onkologicznej

Desensitization in patients hypersensitive to platinum compounds in gynecologic oncology

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Stanisławiak-Rudowicz J, Chudecka-Głaz A, Jazel M et al. Desensitization in patients hypersensitive to platinum compounds in gynecologic oncology. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2021.0037.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Joanna Stanisławiak-Rudowicz,
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Oddział Ginekologii Onkologicznej
e-mail: stanisl@interia.pl

STRESZCZENIE

Leczenie raka jajnika oparte na analogach platyn w ostatnich latach nabrało nowego, dodatkowego znaczenia. Wprowadzenie nowoczesnej terapii podtrzymującej inhibitorami PARP — znacząco wydłużających zarówno czas do progresji w nawrotowym oraz nowo rozpoznany raku jajnika, a także klinicznie istotnie, jak wynika z badania SOLO-2, wydłużających czas całkowitego przeżycia w chorobie nawrotowej — to absolutny przełom w leczeniu zaawansowanej postaci tego nowotworu. Warunkiem skuteczności tej terapii oraz kwalifikacji pacjentek do leczenia jest uzyskanie odpowiedzi na pochodne platyny, a w przypadku nawrotu dodatkowo platynowrażliwości. Problemy z nadwrażliwością mogą znacząco wpłynąć na ograniczenie dostępu do tej nowoczesnej i skutecznej terapii podtrzymującej. Nadwrażliwość na platynę pojawia się najczęściej w kolejnych liniach terapii i przy kolejnych cyklach leczenia. Nie zawsze udaje się reakcję nadwrażliwości przewidzieć, mimo znanych czynników ryzyka. Aby utrzymać leczenie oparte na platynach, można modyfikować sposoby premedykacji, ale najbardziej skuteczne wydaje się zastosowanie odpowiednich protokołów odczulania. W niniejszym artykule opisano najczęściej stosowane sposoby desensytyzacji u chorych z rakiem jajnika i nadwrażliwością na platynę, realizowane między innymi w ośrodkach autorów publikacji.

Słowa kluczowe: rak jajnika, platyny, nadwrażliwość na karboplatynę, desensytyzacja, inhibitory PARP

ABSTRACT

The treatment of ovarian cancer based on platinum analogs has taken on new and additional importance in recent years. The introduction of modern maintenance therapy — PARP inhibitors — has significantly prolonged the time to progression in recurrent and newly diagnosed ovarian cancer and clinically meaningful, as per SOLO-2 results, prolonging overall survival in recurrent disease. This is an absolute breakthrough in the treatment of advanced forms of this cancer. Sensitivity to platinum is a prerequisite for the efficacy of this therapy as well as patient eligibility for treatment. Hypersensitivity issues can significantly limit access to this modern and effective maintenance therapy. Platinum hypersensitivity usually occurs in subsequent lines of therapy and with subsequent cycles of treatment. Hypersensitivity reactions cannot always be predicted, despite known risk factors. In order to maintain platinum-based treatment, we can modify premedication modalities, but appropriate desensitization protocols seem to be most effective. This article describes the most commonly used desensitization methods in patients with ovarian cancer and platinum hypersensitivity in a practical way, e.g., as they are used in the centers where the authors of this publication practice.

Key words: ovarian cancer, platinum, carboplatin hypersensitivity, desensitization, PARP inhibitors

Wprowadzenie

Zmiana, jaka dokonała się w ostatnich latach w leczeniu raka jajnika, jest związana z wprowadzeniem do jego leczenia inhibitorów PARP. Leki te stosowane jako leczenie podtrzymujące po uzyskaniu odpowiedzi na terapię w pierwszej linii leczenia oraz po wznowie istotnie wydłużyły czas do progresji [1–4], a w przypadku olaparybu w leczeniu podtrzymującym po wznowie wydłużyły klinicznie istotnie czas życia [5].

Zastosowanie inhibitorów PARP jako leczenia podtrzymującego wymaga uzyskania odpowiedzi na terapię przy zastosowaniu pochodnych platyny. Utrzymanie leczenia platynami jest z tego powodu szczególnie ważne. Występujące dość powszechnie zjawisko nadwrażliwości na platynę często powoduje rezygnację z terapii za pomocą tych cytostatyków. Można temu zapobiegać przez procedury desensytyzacji, co umożliwia kontynuację terapii, a u części chorych na raka jajnika, pozwala na włączenie leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP.

Nadwrażliwość na związki platyny — częstotliwość występowania i czynniki ryzyka

Do reakcji nadwrażliwości na leki (DHR, *drug hypersensitivity reaction*) zalicza się wszystkie reakcje polekowe przypominające klinicznie reakcje alergiczne. Są one trudne do przewidzenia, mają różne nasilenie i mogą zagrażać życiu pacjenta, co powoduje konieczność zmiany terapii. Ocenia się, że DHR stanowią 15% wszystkich działań niepożądanych leków (ADR, *adverse drug reaction*) i dotyczą około 7% populacji ogólnej [6]. Reakcje nadwrażliwości najczęściej wywołują leki powszechnie stosowane (antybiotyki i niesteroidowe leki przeciwzapalne), ale mogą je powodować wszystkie substancje lecznicze [7].

Najczęściej spośród leków przeciwnowotworowych reakcje uczuleniowe wywołują związki platyny (cisplatyna, karboplatyna, oksaliplatyna), taksany (paklitaksel, docetaksel), l-asparaginaza, epipodofilotoksyny (tenipozyd, etopozyd), przeciwciała monoklonalne, prokarbazyna i w mniejszym stopniu 6-merkaptopuryna [7–11].

Ocenia się, że karboplatyna powoduje około 0,73% wszystkich reakcji wywoływanych przez dożylne chemioterapeutyki i 50% reakcji spowodowanych przez związki platyny [12]. Reakcje nadwrażliwości na karboplatynę stwierdza się u 1–44% leczonych nią osób, a na cisplatynę u 5–20% [13]. Nie stwierdzono częstszego występowania reakcji nadwrażliwości na związki platyny podawane w ginekologii onkologicznej niż w leczeniu innych nowotworów [14]. Ich występowanie nie zależy też od drogi podania [15, 16], ale występują częściej w terapii skojarzonej, będącej złotym standardem w leczeniu raka jajnika [17].

W badaniu CALYPSO stwierdzono, że reakcje nadwrażliwości występowały częściej u osób otrzymujących karboplatynę z paklitaksem niż u osób otrzymujących karboplatynę z doksorubicyną (18,8% vs. 5,6%) [18, 19]. W innym badaniu wykazano też częstsze występowanie reakcji nadwrażliwości podczas monoterapii karboplatyną niż podczas terapii pegylowaną liposomalną doksorubicyną i karboplatyną (30% vs. 0%) [17].

Cechą charakterystyczną reakcji nadwrażliwości na związki platyny jest jej wystąpienie dopiero po podaniu kilku cykli terapii (w przypadku karboplatyny zwykle po 8 cyklach), co wskazuje na rolę ilości otrzymanego wcześniej leku. Reakcje na karboplatynę występują u mniej niż 1% osób otrzymujących 1–5 cykli, u 6,5% otrzymujących 6 cykli, u 27% otrzymujących 7 i więcej cykli i u niemal 44% otrzymujących terapię trzeciego rzutu [20–24]. Podobne obserwacje poczyniono też podczas terapii cisplatyną. Połowa reakcji nadwrażliwości ma nasilenie od średniego do znacznego [21].

Wśród czynników ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości na związki platyny wymienia się:

- wiek poniżej 70. roku życia [19],
- płeć żeńską [13],
- alergie na czynniki środowiskowe lub leki [25, 26],
- poważną chorobę atopową [27],
- mastocytozę [27],
- przewlekłe choroby układu oddechowego i krążenia [27, 28],
- przyjmowanie receptorów β -adrenergicznych i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę [27, 28],
- otrzymanie pojedynczej dawki karboplatyny większej niż 650 mg [24] lub łącznej większej niż 8000 mg [29],
- długość przerwy w podawaniu leku — różna według różnych autorów: powyżej 12 miesięcy [30], 13 miesięcy [24] lub 2 lat [26]. Schwartz i wsp. stwierdzili np., że ryzyko wystąpienia poważnej reakcji nadwrażliwości podczas podawania karboplatyny wynosiło 47%, gdy czas, jaki upłynął między ostatnim podaniem leku w pierwszej linii leczenia a pierwszym w drugiej linii, wynosił więcej niż 24 miesiące, i 6,5%, gdy mniej niż 12 miesięcy [30].

Wyniki badań oceniających wpływ występowania mutacji w genach *BRCA1/2* na reakcje nadwrażliwości na związki platyny są rozbieżne (tab. 1) [29, 31–33].

Mechanizmy reakcji nadwrażliwości na związki platyny

U podłoża reakcji nadwrażliwości na leki, w tym na związki platyny, może leżeć zarówno mechanizm alergiczny, jak i niealergiczny. Czynnikiem zasadniczym alergii na leki jest wykazanie istnienia przeciwciał skierowanych przeciw lekowi lub specyficznych dla leku (lub jego metabolitów) limfocytów T.

Do drugiej grupy należą na przykład reakcje spowodowane przez degranulację komórek tucznych i bazoofilów lub aktywacja dopełniacza przez lek [6].

Obecnie używa się przede wszystkim klasyfikacji reakcji nadwrażliwości na leki, w której głównym kryterium jest czas wystąpienia objawów. Według niej reakcje nadwrażliwości na leki dzieli się na natychmiastowe i nienatychmiastowe [6, 34–36] (tab. 2).

W celu oceny ciężkości reakcji nadwrażliwości stosuje się kryteria CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) ver. 5.0 [37] (tab. 3).

Około połowa reakcji nadwrażliwości na związki platyny to reakcje o nasileniu od średniego do znacznego, to jest stopnia 2.–3. według CTCAE. W badaniu przeprowadzonym przez Garcia i wsp. z udziałem grupy 62 osób otrzymujących chemioterapię związkami platyny stwierdzono 11 reakcji 1 stopnia (wszystkie u pacjentów z mutacjami w genach *BRCA1* lub *BRCA2*), 14 reakcji drugiego stopnia i 16 reakcji trzeciego stopnia (wszystkie u osób bez mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2* [29]. W badaniu nie stwierdzono reakcji czwartego czy piątego stopnia, ale w literaturze opisywano przypadki śmiertelne [38, 39].

Tabela 1. Częstość reakcji nadwrażliwości na związki platyny wśród chorych z mutacjami w genach *BRCA1/2* i bez mutacji.

Badanie	Chore z mutacją <i>BRCA1/2</i> (%) n	Chore bez mutacji (%) n
Moon i wsp. [29]	(79,3%) 29	(50%) 58
Altwerger i wsp. [30]	(77,5%) 40	(39,2%) 51
Garcia i wsp. [28]	(30,8%) 13	(44,9%) 49
Jerzak i wsp. [31]	(5,4%) 37	(11%) 84

Zapobieganie wystąpieniu reakcji nadwrażliwości na związki platyny

Przed podaniem związków platyny należy przeprowadzić analizę ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u danego chorego, biorąc pod uwagę wymienione wcześniej czynniki. Szczególną ostrożność zaleca się w przypadku pacjentów, którzy otrzymują ósmy cykl karboplatyny lub drugi cykl przy leczeniu nawrotu.

Premedykacja za pomocą leków przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów nie jest wystarczająca

Tabela 2. Typy reakcji nadwrażliwości na leki [6, 34–36]

Rodzaj reakcji	Czas wystąpienia	Mechanizm	Objawy
Natychmiastowa	W ciągu 1–6 godzin od podania leku. Im szybciej rozwija się reakcja, tym poważniejsze objawy	W przypadku mechanizmu alergicznego są wywołane przez obecność swoistych IgE (typ I wg Gella i Coombsa), powstających przy powtarzającej się ekspozycji na dany lek	U 90% pacjentów: objawy skórno-słuzówkowe (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie spojówek, nieżyt nosa). U 40% pacjentów: skurcz oskrzeli. U 30%–35% pacjentów: spadek ciśnienia. Występują także objawy układu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha). Najpoważniejszym objawem jest wstrząs anafilaktyczny: niewydolność krążeniowo-naczyniowa, która może prowadzić do śmierci. Łagodne reakcje zwykle ustępują po podaniu leków antyhistaminowych i glikokortykosteroidów
Nienatychmiastowa	Po ponad 1 godzinie od podania leku	Reakcje alergiczne mediowane są przez limfocyty T	Najczęściej stwierdza się różnorodne objawy skórne, np. wysypki plamisto-grudkowe, opóźnioną pokrzywkę i rumień trwały. Mogą też występować objawy narządowe, takie jak zapalenie wątroby, niewydolność nerek, choroba śródmiąższowa płuc, niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość

Tabela 3. Klasyfikacja ciężkości reakcji nadwrażliwości według CTCAE

Stopień	Objawy
1	Łagodne i przejściowe; nie jest konieczne przerwanie podawania leku czy wdrożenie dodatkowej terapii
2	O średnim natężeniu; należy przerwać podawanie leku, ale zastosowanie leczenia objawowego (np. leków antyhistaminowych i glikokortykosteroidów) przynosi szybką poprawę (podaje się nie dłużej niż 24 godziny)
3	O znacznym natężeniu, ale niestanowiące bezpośredniego zagrożenia życia; objawy nie ustępują odpowiednio szybko po podaniu leczenia objawowego czy przerwaniu terapii lub pojawiają się po chwilowej poprawie. Wskazana jest hospitalizacja
4	Zagrożenie życia. Wskazana natychmiastowa interwencja
5	Śmierć

w zapobieganiu reakcjom nadwrażliwości zależnym od IgE, dlatego nie zaleca się jej standardowego podawania przed stosowaniem związków platyny [40–42]. Niektórzy autorzy sugerują włączenie takiego leczenia u pacjentów, którzy otrzymali już osiem cykli leczenia, ale nie wystąpiła u nich jeszcze reakcja nadwrażliwości. W jednym z badań stwierdzono również, że wolniejsze podawanie karboplatyny z premedykacją (3 godziny zamiast standardowej pół godziny) istotnie zmniejszyło odsetek reakcji nadwrażliwości z 21% do 3,4% [43].

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości kluczowe jest jak najszybsze jej rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego postępowania.

Przed rozpoczęciem podawania związków platyny należy mieć przygotowaną procedurę postępowania w razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości oraz sprzęt niezbędny do resuscytacji. Należy też poinformować pacjenta o możliwości pojawienia się objawów niepożądanych i o tym, że w razie ich stwierdzenia, powinien jak najszybciej powiadomić personel medyczny [28].

Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowej

W przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowej należy podać leki przeciwalergiczne (sterydy, leki antyhistaminowe) oraz zastosować wolniejszy wlew cytostatyku (wydłużenie z 30 minut do 3 godzin). W takiej sytuacji czasami udaje się zakończyć podawanie całej zaplanowanej dawki cytostatyku, ale należy pamiętać, że mimo stosowania dodatkowych leków w premedykacji jest to nadal obciążone wysokim ryzykiem uczulenia. W literaturze [13] pojawiły się doniesienia, że jeśli pacjent otrzyma osiem wlewów z karboplatyny bez powikłań, to powinno zwiększyć się premedykację przed podaniem kolejnego kursu, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji alergicznej.

Postępowanie w przypadku uczuleń na związki platyny

W przypadku występowania reakcji uczuleniowych na karboplatynę jedną z możliwych modyfikacji leczenia jest zastąpienie jej cisplatyną. Nie udowodniono reakcji krzyżowej pomiędzy cytostatykami, wobec tego w przypadku stwierdzania nadwrażliwości na jeden z analogów platyny należy zawsze rozważyć ich zamianę: karboplatyny na cisplatynę czy też cisplatyny na karboplatynę [11, 44].

Drugim możliwym scenariuszem jest próba odczulenienia chorej (desensytyzacja). Procedura odczulania na karboplatynę powinna być stosowana, jeżeli zachodzi wysokie ryzyko anafilaksji. Podawanie karboplatyny w procedurze odczulania nie ma wpływu na odpowiedź według kryteriów RECIST [45].

W sytuacji planowanego odczulania na karboplatynę należy dążyć do zastosowania odpowiedniej procedury, a następnie dostosować ją do warunków danej jednostki.

Przeciwwskazaniami do prowadzenia odczulania są [46]:

- obawa i brak zgody pacjenta;
- późne reakcje uczuleniowe po karboplatynie (powyżej 24 godzin);
- rumień wielopostaciowy;
- zespół Stevensa-Johnsona.

Jedną z możliwości premedykacji w protokole odczulania jest podawanie steroidów doustnych (deksametazon) przez kilka dni poprzedzających protokół [21].

Opisano w literaturze kilkanaście różnych procedur odczulania na karboplatynę, w których liczba pacjentów sięgała od 3 do 63. W przedstawionych procedurach stosowano różne możliwości odczulania, podzielone na 4–12 etapów. W każdej z procedur proponowano stosowanie steroidów, leków antyhistaminowych oraz antagonistów receptora H₂. Podawanie leków w odczulaniu zaczynało od kilku dni przed podaniem cytostatyków do kilku godzin przed i kontynuowano przez kilka dni po. Czas podawania leków cytostatycznych był różny: od 2 godzin do 2 dni [13].

Trzeba podkreślić, że zastosowanie procedur odczulania jest czasochłonne, ale co istotne zauważono większą tolerancję leczenia, jeśli cytostatyki podawane są w mniejszych stężeniach i przez dłuższy czas.

Podjęcie decyzji o podawaniu cytostatyku w procedurze odczulania wiąże się zawsze z oceną korzyści i ryzyka, wynikających z podawania leku, oraz poinformowaniem pacjenta o wszystkich konsekwencjach zastosowania procedury desensytyzacji, łącznie z ryzykiem wystąpienia anafilaksji, a nawet zgonu. Pacjent na powyższą procedurę powinien wyrazić świadomą zgodę pisemną.

Na podstawie przedstawionej literatury na Oddziale Ginekologii Onkologicznej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu opracowano protokół odczulania (tab. 4), który stosowany jest u pacjentek z reakcją uczuleniową III i IV stopnia według CTCAE v5.0 na karboplatynę, dla których platyny są opcją zgodnie z wytycznymi ESMO-ESGO 2019 [47].

Procedura odczulania — postępowanie

Pacjentka w zależności od stosowanego schematu desensytyzacji jest hospitalizowana przez około 3–4 dni. Przed przyjęciem do szpitala do rozważenia jest podawanie drogą doustną małych dawek steroidów (metyloprednizolon 4 mg, prednizon 5 mg, deksametazon 4 mg 1 raz dziennie) przed kilka dni oraz leków antyhistaminowych (klemastyna, loratadyna).

W przypadku kwalifikacji chorej do chemioterapii procedurę odczulania poprzedza uzyskanie świadomej pisemnej zgody. W dniu poprzedzającym podanie karboplatyny podawane są steroidy dożylnie (w naszym przy-

Tabela 4. Protokół odczulania na karboplatinę stosowany na Oddziale Ginekologii Onkologicznej SPSK im. Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

SK Przemienienia Pańskiego

F-SZ.3-262

Wydanie 1/2014-08-27

INDYWIDUALNA KARTA ZLECENÍ LEKARSKICH

Imię i nazwisko Wiek chorego: Oddział ...O-GO.....

Lek: dawka, postać i droga podania	Data i godzina podania leku											
Enoksaparyna — 1 × 1 s.c.												
Ranitidyna 1 amp i.v. lub famotydyna 1 tabletki po	R	20:00										
Cetyryzyna 10 mg po		20:00										
Deksametazon 8 mg; 20 mg i.v.		20:00										
Klemastyna 1 ampulka i.v.	R											
Karboplatyna 1 — 0,1% — 30–60 min. w 100–250 ml												
Karboplatyna 2 — 1% — 30–60 min. w 100–250 ml												
Karboplatyna 3 — 10% — 30–60 min. w 100–250 ml												
Karboplatyna 4 — 88,9% — min. 1 h optymalnie do 3 h w 500 ml												
Ondansetron 8 mg w 100 ml 0,9% NaCl		▲								▲		
Leki nasenne objawowo										▲		
Hydrokortyzon 200 mg objawowo, rozpuścić												
500 ml 0,9% NaCl płukanie w razie uczulenia												
Phenazoline 1 amp. im do decyzji lekarza w razie uczulenia												
Montelukast 10 mg	R									R		
Kwas acetylosalicylowy 150 mg	R									R		
Podpis zlecającego												
Podpis osoby wykonującej zlecenie												

s.c. (subcutaneous) — podanie podskórne; i.v. (intravenous) — podanie dożylnie; po (per os) — podanie doustne; R — rano; W — wieczorem

padku deksametazon 8 mg) oraz leki antyhistaminowe i antagoniści receptora H₂ drogą doustną lub dożylną.

Rozpisując chemioterapię w protokole odczulania na karboplatinę, najpierw oblicza się całkowitą dawkę karboplatyny, najczęściej AUC 5–6. Po wyliczeniu dawki całkowitej całość dzielona jest na cztery części, które będą odpowiadać czterem butelkom z karboplatiną w zwiększającym się stężeniu. W pierwszej butelce znajduje się cytostatyk w stężeniu 0,1% dawki wyliczonej, odpowiednio w drugiej butelce — 1%, w trzeciej butelce 10%, a w czwartej butelce pozostałe 88,9% dawki wyliczonej karboplatyny.

Przykładowo, przy dawce wyliczonej karboplatyny wynoszącej 700 mg do pracowni cytostatyków wysyłana jest recepta z następującymi dawkami:

- pierwsza butelka — 0,7 mg karboplatyny,
- druga butelka — 7 mg karboplatyny,
- trzecia butelka — 70 mg karboplatyny,
- czwarta butelka — 622,3 mg karboplatyny.

W dniu planowanej chemioterapii od rana rozpoczyna się premedykacja; podawane są:

- steroid dożylnie,
- leki antyhistaminowe, np. loratadyna, klemastyna doustnie,
- antagoniści receptora H₂ doustnie.

Podanie pierwszej porcji leku rozpoczyna się po około 30 minutach od podania premedykacji.

Wymogi dotyczące personelu medycznego

1. Zanim zostanie rozpoczęty wlew z karboplatiną, należy powiadomić zespół reanimacyjny lub OIOM o planowanym zastosowaniu protokołu odczulania z wysokim ryzykiem anafilaksji. Zespół reanimacyjny powinien być przygotowany na udzielenie szybkiej pomocy w razie potrzeby.
2. Pacjentce, u której planowany jest protokół odczulania, należy dedykować jedną pielęgniarkę.
3. Lekarz powinien być obecny przy podłączeniu i początkowym wlewie chemioterapii, w stałym kontakcie z pielęgniarką i pacjentką, gotowy do natychmiastowej reakcji (tzw. bezpośredni jednoosobowy nadzór).
4. Zarówno lekarz, jak i pielęgniarka powinni być przeszkoleni w rozpoznawaniu wczesnych symptomów reakcji uczuleniowej (np. bezwiedne drapanie się pacjentki po karku), by wystarczająco wcześnie wdrożyć leczenie przeciwalergiczne.

Każdorazowo przed rozpoczęciem wlewu należy pacjentkę poinformować o możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości, w trakcie stosowania procedury desensytyzacji i konieczności natychmiastowego powiadomienia personelu medycznego o pojawiających się niepokojących objawach. Jest to o tyle ważne, że 96% reakcji uczuleniowych obserwowanych w trakcie protokołu odczulania to symptomy skórne [46]. Ze względu

na bezpieczeństwo i konieczności zapewniania właściwej opieki pacjentce w trakcie protokołu odczulania nie jest wskazane prowadzenie dwóch protokołów w tym samym czasie na oddziale.

Pierwsze trzy dawki cytostatyku powinny być rozpuszczone w 100–250 ml roztworu. Objętość uzależniona jest od możliwości logistycznych podania leku przez personel pielęgniarski w zaplanowanym czasie. Z doświadczenia na Oddziale Ginekologii-Onkologicznej SKPP w Poznaniu wynika, że często nie jest możliwe nastawienie pompy na objętość 100 ml, a dodatkowo trudno jest przetoczyć 100 ml w czasie 60 minut. Po kilkukrotnych procedurach odczulania, jeżeli nie ma przeciwwskazań do większej ilości płynów podanych drogą dożylną, podawane są pierwsze trzy stężenia w objętości 250 ml w czasie 30 minut, maks. 60 minut. Prędkość podania cytostatyku najczęściej zwiększana jest co 15 minut przy każdym ze stężeń karboplatyny. Ostatnie z nich (88,9% dawki należnej) rozpuszczone jest w objętości 500 ml z czasem podawania 60–180 minut z zalecanym zwiększeniem szybkości podawania leku w 15. i 30. minucie wlewu. Premedykacja w postaci steroidów, leków przeciwalergicznych oraz antagonistów receptora H₂ kontynuowana jest w dniu zakończenia wlewu cytostatyku oraz w kolejnej dobie.

W literaturze znajdują się doniesienia o możliwych przyczynach występowania niektórych reakcji uczuleniowych na karboplatinę (zacerwienie, uderzenia ciepła). Mogą być one związane z wazodylatacją, będącą wynikiem nagłego wyrzutu mediatorów, takich jak prostaglandyny i leukotrieny. Aby zmniejszyć ryzyko wyrzutu przez komórki tuczne, niektóre ośrodki zalecają podawanie kwasu acetylosalicylowego 325 mg doustnie i montelukastu 10 mg doustnie jeden raz dziennie. Leki te są zalecane do podawania od kolejnego kursu w protokole odczulania, w sytuacji gdy wystąpiła jakakolwiek reakcja uczuleniowa przy poprzednim podaniu. Leki podaje się przez 2 dni przed oraz w dniu podawania cytostatyku [48].

W przypadku wystąpienia reakcji uczuleniowej w trakcie aplikacji cytostatyku w trzech najmniejszych stężeniach nie zaleca się podawania kolejnych stężeń, ponieważ jest to związane z wysokim ryzykiem poważnej reakcji uczuleniowej. Podobnie w sytuacji, jeśli wystąpi uczulenie III i IV stopnia według CTCAE v5.0 na jakimkolwiek poziomie odczulania.

W sytuacji, gdy uczulenie I lub II stopnia wystąpi w trakcie podawania ostatniej butelki z chemioterapią (największe stężenie), a objawy ustąpią szybko po podaniu leków przeciwalergicznych można rozważyć podanie pozostałej części cytostatyku, biorąc pod uwagę korzyści i ryzyko z kontynuacji, a także kierując się nastawieniem i obawami pacjentki.

U pacjentów, u których wystąpiły objawy ciężkiej nadwrażliwości na lek, często konieczne jest przerwanie

Tabela 5. Skuteczność zastosowania procedury desensytyzacji

Badanie	Pacjenci/rak jajnika n*	Liczba zastosowanych protokołów n**	Procedury bez żadnych powikłań % (n)	Zgony w trakcie procedury n
Lee wsp. 2005 [45]	57/42	255	88,2 (225)	0
Castells wsp. 2008 [50]	98/65	413	67 (278)	0
Altwerger wsp. 2017 [32]	129/109	788	96 (753)	1

* Większość chorych była leczona związkami platyn

** Uzależniona od liczby etapów (od 5. do 13.) w danym protokole

jego podawania, a ponowne wprowadzenie leku wiąże się z ryzykiem rozwinięcia się wstrząsu anafilaktycznego i zgonu [11]. Nie jest znany dokładny mechanizm działania desensytyzacji, ale uważa się, że w procesie tym dochodzi do hiposensytyzacji komórek tucznych i zahamowania zarówno ich aktywacji natychmiastowej, jak i opóźnionej [49].

Skuteczność protokołów desensytyzacji

Skuteczność protokołów desensytyzacji między innymi na związki platyny oceniono w kilku badaniach, które przedstawiono w tabeli 5. We wszystkich przytoczonych badaniach zaobserwowano w przypadku zastosowania protokołów desensytyzacji albo brak reakcji nadwrażliwości, albo jej mniej poważne nasilenie w porównaniu z reakcją pierwotną.

Podsumowanie

Nadwrażliwość na związki platyny stanowi poważny problem kliniczny, nie tylko z powodu możliwości spowodowania wstrząsu anafilaktycznego i śmierci pacjenta. Związki platyny są podstawowymi lekami stosowanymi w terapii nowotworów, między innymi raka jajnika. Jeśli z powodu nadwrażliwości na takie leczenie zostanie ono przerwane, szanse pacjentki na przeżycie znacznie maleją. Wyłączenie z leczenia związków platyn zamyka także możliwość zastosowania w terapii podtrzymującej inhibitorów PARP istotnie wpływających na wydłużenie czasu wolnego od choroby oraz przeżyć całkowitych.

Podziękowania

Pomoc redakcyjną przy opracowaniu tego rękopisu zapewniła firma Proper Medical Writing Sp. z oo z oo, przy wsparciu finansowym AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o.

Konflikt interesów

R. M zgłasza otrzymanie wynagrodzeń za konsultacje, za wygłoszenie wykładów oraz za udział w komitetach doradczych od firm: AstraZeneca i GSK, jest również badaczem w badaniach klinicznych z udziałem olaparibu i niraparybu.

A. Ch-G zgłasza otrzymanie wynagrodzeń za konsultacje, za wygłoszenie wykładów oraz za udział w komitetach doradczych od firm: AstraZeneca i GSK, jest również badaczem w badaniach klinicznych z udziałem olaparibu i niraparybu.

J. S-R zgłasza otrzymanie wynagrodzeń za wygłoszenie wykładów od firmy AstraZeneca.

MJ jest pracownikiem firmy AstraZeneca Pharma Poland

Piśmiennictwo

1. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(26): 2495–2505, doi: [10.1056/NEJMoa1810858](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858), indexed in Pubmed: [30345884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345884/).
2. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(9): 1274–1284.
3. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(25): 2391–2402, doi: [10.1056/NEJMoa1910962](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962), indexed in Pubmed: [31562799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562799/).
4. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(22): 2154–2164, doi: [10.1056/NEJMoa1611310](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310), indexed in Pubmed: [27717299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717299/).
5. Poveda A, Floquet A, Ledermann J, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(5): 620–631, doi: [10.1016/s1470-2045\(21\)00073-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00073-5).
6. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014; 69(4): 420–437, doi: [10.1111/all.12350](https://doi.org/10.1111/all.12350), indexed in Pubmed: [24697291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24697291/).
7. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy*. 2002; 57 Suppl 72: 37–40, doi: [10.1034/j.1398-9995.57.s72.7.x](https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.57.s72.7.x), indexed in Pubmed: [12144553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12144553/).
8. Lipp HP, Hartmann JT, Hartmann JT, et al. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4(6): 889–901, doi: [10.1517/14656566.4.6.889](https://doi.org/10.1517/14656566.4.6.889), indexed in Pubmed: [12783586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12783586/).

9. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003; 24(3): 253–262, doi: [10.1385/CRIAL:24.3:253](#), indexed in Pubmed: [12721396](#).
10. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusion monoclonal antibody therapy. *Oncologist.* 2008; 13(6): 725–732, doi: [10.1634/theoncologist.2008-0012](#), indexed in Pubmed: [18586928](#).
11. Boulanger J, Boursiquot JN, Courmoyer G, et al. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: cepo review and clinical recommendations. *Curr Oncol.* 2014; 21(4): e630–e641, doi: [10.3747/co.21.1966](#), indexed in Pubmed: [25089112](#).
12. Demoor PA, Matusov Y, Kelly C, et al. A retrospective review of the frequency and nature of acute hypersensitivity reactions at a medium-sized infusion center: comparison to reported values and inconsistencies found in literature. *J Cancer.* 2011; 2: 153–164, doi: [10.7150/jca.2.153](#), indexed in Pubmed: [21475720](#).
13. Makrilia N, Syrigou E, Kakkamanos I, et al. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs.* 2010; 2010, doi: [10.1155/2010/207084](#), indexed in Pubmed: [20886011](#).
14. Navo M, Kunthur A, Badell ML, et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2006; 103(2): 608–613, doi: [10.1016/j.ygyno.2006.04.002](#), indexed in Pubmed: [16797060](#).
15. Shukunami K, Kurokawa T, Kawakami Y, et al. Hypersensitivity reactions to intraperitoneal administration of carboplatin in ovarian cancer: the first report of a case. *Gynecol Oncol.* 1999; 72(3): 431–432, doi: [10.1006/gyngo.1998.5273](#), indexed in Pubmed: [10053120](#).
16. Gobel BH. Chemotherapy-induced hypersensitivity reactions. *Oncol Nurs Forum.* 2005; 32(5): 1027–1035, doi: [10.1188/05.onf.1027-1035](#), indexed in Pubmed: [16136200](#).
17. Markman M, Moon J, Wilczynski S, et al. Single agent carboplatin versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer: final survival results of a SWOG (S0200) phase 3 randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2010; 116(3): 323–325, doi: [10.1016/j.ygyno.2009.11.026](#), indexed in Pubmed: [20044128](#).
18. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010; 28(20): 3323–3329, doi: [10.1200/JCO.2009.25.7519](#), indexed in Pubmed: [20498395](#).
19. Joly F, Ray-Coquard I, Fabbro M, et al. Decreased hypersensitivity reactions with carboplatin-pegylated liposomal doxorubicin compared to carboplatin-paclitaxel combination: analysis from the GCG CALYPSO relapsing ovarian cancer trial. *Gynecol Oncol.* 2011; 122(2): 226–232, doi: [10.1016/j.ygyno.2011.04.019](#), indexed in Pubmed: [21575983](#).
20. Kook H, Kim KM, Choi SH, et al. Life-threatening carboplatin hypersensitivity during conditioning for autologous PBSC transplantation: successful rechallenge after desensitization. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21(7): 727–729, doi: [10.1038/sj.bmt.1701161](#), indexed in Pubmed: [9578315](#).
21. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol.* 1999; 17(4): 1141, doi: [10.1200/JCO.1999.17.4.1141](#), indexed in Pubmed: [10561172](#).
22. Slierosaitis S, Chikhale PJ. Carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 15(1): 13–18, doi: [10.1111/j.1048-891x.2005.14401.x](#), indexed in Pubmed: [15670291](#).
23. Hoekstra AV, Hurteau JA, Kirschner CV, et al. The combination of monthly carboplatin and weekly paclitaxel is highly active for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009; 115(3): 377–381, doi: [10.1016/j.ygyno.2009.08.021](#), indexed in Pubmed: [19800107](#).
24. Sugimoto H, Iwamoto T, Murashima Y, et al. Risk factors contributing to the development of carboplatin-related delayed hypersensitivity reactions in Japanese patients with gynecologic cancers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011; 67(2): 415–419, doi: [10.1007/s00280-010-1338-5](#), indexed in Pubmed: [20443001](#).
25. Markman M, Zanotti K, Kulp B, et al. Relationship between a history of systemic allergic reactions and risk of subsequent carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncol.* 2003; 89(3): 514–516, doi: [10.1016/s0090-8258\(03\)00155-0](#), indexed in Pubmed: [12798720](#).
26. Gadducci A, Tana R, Teti G, et al. Analysis of the pattern of hypersensitivity reactions in patients receiving carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008; 18(4): 615–620, doi: [10.1111/j.1525-1438.2007.01063.x](#), indexed in Pubmed: [18754135](#).
27. Simons FE, Arduoso LRF, Bilò MB, et al. World Allergy Organization. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011; 4(2): 13–37, doi: [10.1097/WOX.0b013e318211496c](#), indexed in Pubmed: [23268454](#).
28. Roselló S, Blasco I, Fabregat LG, et al. Corrections to "Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines". *Ann Oncol.* 2018; 29: iv260, doi: [10.1093/annonc/mdy158](#).
29. García A, Frahm C, Jeter J, et al. Incidence of hypersensitivity reactions to carboplatin or paclitaxel in patients with ovarian, Fallopian tube, or primary peritoneal cancer with or without BRCA1 or BRCA2 mutations. *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_suppl): e18758–e18758, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e18758](#).
30. Schwartz JR, Bandera C, Bradley A, et al. Does the platinum-free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? The experience from Women and Infants' Hospital. *Gynecol Oncol.* 2007; 105(1): 81–83, doi: [10.1016/j.ygyno.2006.10.047](#), indexed in Pubmed: [17157366](#).
31. Moon DH, Lee JM, Noonan AM, et al. Deleterious BRCA1/2 mutation is an independent risk factor for carboplatin hypersensitivity reactions. *Br J Cancer.* 2013; 109(4): 1072–1078, doi: [10.1038/bjc.2013.389](#), indexed in Pubmed: [23867999](#).
32. Altwerger G, Florsheim EB, Menderes G, et al. Impact of carboplatin hypersensitivity and desensitization on patients with recurrent ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018; 144(12): 2449–2456, doi: [10.1007/s00432-018-2753-y](#), indexed in Pubmed: [30255380](#).
33. Jerzak KJ, Deghan Marshadi S, Ng P, et al. Prevention of carboplatin-induced hypersensitivity reactions in women with ovarian cancer. *J Oncol Pharm Pract.* 2018; 24(2): 83–90, doi: [10.1177/1078155216679028](#), indexed in Pubmed: [27856924](#).
34. Metcalfe DD, Peavy RD, Gilfillan AM, et al. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008; 8(4): 310–315, doi: [10.1097/ACI.0b013e3283036a90](#), indexed in Pubmed: [18596587](#).
35. Gleich GJ, Leiferman KM. Anaphylaxis: implications of monoclonal antibody use in oncology. *Oncology (Williston Park).* 2009; 23(2 Suppl 1): 7–13, indexed in Pubmed: [19385161](#).
36. Vultaggio A, Castells MC. Hypersensitivity reactions to biologic agents. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34(3): 615–32, ix, doi: [10.1016/j.iac.2014.04.008](#), indexed in Pubmed: [25017680](#).
37. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (7.02.2020).
38. Zweig S, Roman LD, Maderspach LJ. Death from anaphylaxis to cisplatin: a case report. *Gynecol Oncol.* 1994; 53(1): 121–122, doi: [10.1006/gyngo.1994.1098](#), indexed in Pubmed: [8175010](#).
39. Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol Oncol.* 2002; 84(3): 378–382, doi: [10.1006/gyngo.2001.6519](#), indexed in Pubmed: [11855873](#).
40. Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, et al. Hypersensitivity reactions to carboplatin administration are common but not always severe: a 10-year experience. *Oncology.* 2001; 61(2): 129–133, doi: [10.1159/000055363](#), indexed in Pubmed: [11528251](#).
41. Gammon D, Bhargava P, McCormick MJ, et al. Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin. *Cancer.* 2004; 100(1): 211–212, doi: [10.1002/cncr.11901](#), indexed in Pubmed: [14692042](#).
42. Syrigou E, Triantafyllou O, Makrilia N, et al. Acute hypersensitivity reactions to chemotherapy agents: an overview. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2010; 9(3): 206–213, doi: [10.2174/187152810792231887](#), indexed in Pubmed: [20632960](#).
43. O'Ceirbhail R, Zhou Q, Iasonos A, et al. The prophylactic conversion to an extended infusion schedule and use of premedication to prevent hypersensitivity reactions in ovarian cancer patients during carboplatin retreatment. *Gynecol Oncol.* 2010; 116(3): 326–331, doi: [10.1016/j.ygyno.2009.10.070](#), indexed in Pubmed: [19944454](#).
44. Ottiano A, Tambaro R, Greggi S, et al. Safety of cisplatin after severe hypersensitivity reactions to carboplatin in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Anticancer Research.* 2003; 23(4): 3465–3468.
45. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol.* 2005; 99(2): 393–399, doi: [10.1016/j.ygyno.2005.06.028](#), indexed in Pubmed: [16054201](#).
46. Castells M. Drug Desensitization in Oncology: Chemotherapy Agents and Monoclonal Antibodies. In: Pichler WJ. ed. *Drug hypersensitivity*. Karger, Basel 2007: 404–413.
47. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol.* 2019; 30(5): 672–705, doi: [10.1093/annonc/mdz062](#), indexed in Pubmed: [31046081](#).
48. Breslow RG, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102(2): 155–160, doi: [10.1016/S1081-1206\(10\)60247-5](#), indexed in Pubmed: [19230468](#).
49. Ang WX, Church AM, Kulis M, et al. Mast cell desensitization inhibits calcium flux and aberrantly remodels actin. *J Clin Invest.* 2016; 126(11): 4103–4118, doi: [10.1172/JCI87492](#), indexed in Pubmed: [27669462](#).
50. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(3): 574–580, doi: [10.1016/j.jaci.2008.02.044](#), indexed in Pubmed: [18502492](#).