

# Padidėjęs jautrumas karboplatinai: sėkminga desensibilizacija individualiai pritaikyta schema. Klinikinis atvejis

CARBOPLATIN HYPERSENSITIVITY: SUCCESSFUL PERSONALIZED SCHEME OF DESENSITIZATION. CLINICAL CASE.

JUSTINA ŠEMATONYTĖ, IEVA BAJORIŪNIENĖ, SIMONA KAŠINSKAITĖ  
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

**Santrauka.** Padidėjusio jautrumo reakcijos į karboplatiną pasireiškia iki 44 proc. pacientų, gaunančių šį preparatą trečios eilės chemoterapijos metu. Dažniausiai nustatomos greitosios IgE medijuotos (I tipo) padidėjusios jautrumo reakcijos. Norint tęsti gydymą vaistu, kuriam nustatytas įsijautrinimas, atliekama desensibilizacijos procedūra. Šiame straipsnyje pristatomas klinikinis atvejis apie 38 metų amžiaus moterį, kuriai diagnozuota IV stadijos kiaušidžių karcinoma. Gydymo metu pacientei pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija į karboplatiną. Pacientė konsultuota gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo, nuspręsta tęsti chemoterapiją desensibilizuojamąja schema. Tačiau gydytojui alergologui ir klinikiniam imunologui teko didelis iššūkis rasti tinkamą, individualiai pritaikytą schemą. Išplėstinė desensibilizacija suteikė galimybę pabaigti planuojamą chemoterapinį gydymą ir taip pagerinti pacientės gyvenimo kokybę.

**Reikšminiai žodžiai:** padidėjęs jautrumas karboplatinai, desensibilizacija, kiaušidžių karcinoma.

**Summary.** Hypersensitivity reactions to carboplatin occur in up to 44% of patients during the third-line chemotherapy treatment. The most common hypersensitivity reactions are IgE-mediated (type I). Desensitization allows patients with drug allergies to receive the sensitizing drug. The article presents the clinical case of a 38-year-old female with stage IV ovarian cancer. Hypersensitivity reactions to carboplatin developed during the treatment. The patient was consulted by an allergist and clinical immunologist. The desensitization of carboplatin was prescribed. However, the allergist and clinical immunologist achieved the challenge to find a successful personalized scheme. Prolonged desensitization provided an opportunity to complete the planned chemotherapy and improve the patient's quality of life.

**Keywords:** carboplatin hypersensitivity, desensitization, ovarian carcinoma.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.760>

## ĮVADAS

Moterų epitelinis kiaušidžių vėžys yra šeštoje vietoje pagal onkologinių ligų pasireiškimo dažnį tarp moterų ir trečioje vietoje, vertinant moterų mirties priežastis nuo vėžio Lietuvoje. Kiekvienais metais Lietuvoje diagnozuojama apie 400 naujų kiaušidžių vėžio atvejų ir fiksuojama apie 280 mirties atvejų [1]. Standartinė chemoterapija epiteliniam kiaušidžių vėžiui gydyti yra kompleksinė, susidedanti iš dviejų citotoksinių vaistų – karboplatinos (kartais cisplatinos) ir paklitakselio. Karboplatina yra vienas iš veiksmingiausių citotoksinių vaistų gydant piktybines ginekologines ligas. Šis preparatas pasižymi mažesniu toksiškumo profiliu nei cisplatiną ir dažnai yra skiriamas pirmos eilės chemoterapiniam gydymui. Įprastai skiriami šeši gydymo kursai [2]. Įsijautrinimas karboplatinai yra nustatomas vis dažniau, o alerginių reakcijų rizika didėja gydant pacientus, kuriems yra nustatomas onkologinės ligos atkrytis arba atsinaujinantys piktybiniai navikai. Įsijautrinimo karboplatinai atveju onkologinės ligos

gydymas tampa dideliu iššūkiu tiek pacientui, tiek visai gydytojų komandai, kurioje turi būti gydytojas alergologas ir gydytojas klinikinis imunologas [3].

## PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS VAISTAMS

Padidėjusio jautrumo reakcijos (PJR) vaistams sudaro iki 15 proc. visų nepageidaujamų vaistų reakcijų ir diagnozuojamos daugiau nei 7 proc. populiacijos. Jos gali būti klasifikuojamos pagal reakcijų išsivystymo mechanizmą ir simptomų pasireiškimo laikotarpį [4].

Pagal reakcijos išsivystymo mechanizmą PJR skirstomos į IV tipus pagal Gell ir Coombs: imunoglobulino E (IgE) medijuotas (I tipo), citotoksines, dėl kitų klasių antikūnų (II tipo), imuninių kompleksų susidarymo su vaistu (III tipo) ir kitų imuninės sistemos ląstelių aktyvavimo (IV tipo) reakcijas (1 lentelė) [5]. Dažniausios PJR – IgE medijuotos (I tipo) ir T limfocitų (IV tipo) reakcijos. Citotoksinės (II tipo) ir imuninių kompleksų (III tipo) reakcijos yra retos [6].

Pagal simptomų pasireiškimo laiką reakcijos

# Pulmonologija ir alergologija

**1 lentelė. Padidėjusio jautrumo reakcijų vaistams tipai (pagal Makrilia ir kt.) [13]**

Tipas	Antigenas	Mediatorius	Mechanizmas	Preparatas	Dažniausi simptomai
I	Tirpus antigenas	IgE	Putliųjų ląstelių ir bazofilų degranuliacija	Karboplatina, cisplatina, oksaliplatina	Niežulys, bėrimas pūkslėmis, anafilaksija
II	Su ląstele arba jos užląstelinu užpildu susijęs antigenas	IgG, IgM	Fagocitų ir NK ląstelių aktyvacija	Oksaliplatina	Hemolizė, trombocitopenija
III	Tirpus antigenas	IgG	Imuniniai kompleksai, fagocitų ir NK ląstelių aktyvacija, komplemento sistema	Oksaliplatina	Lėtinė dilgėlinė, sąnarių skausmas ir proteinerija
IV	Tirpus arba su ląstele susijęs antigenas	T-ląstelės (TH <sub>1</sub> , TH <sub>2</sub> )	Makrofagų ir eozinofilų aktyvacija, citotoksiškumas	Karboplatina, cisplatina	Vėlyvosios reakcijos, pasireiškiančios po kelių valandų ar net dienų, dažniausiai pasireiškia makulopapuline egzantema

\*IgE – imunoglobulinas E; IgM – imunoglobulinas M; IgG – imunoglobulinas G; NK – NK ląstelė, natūralioji žudikė (angl. *Natural killer*); TH<sub>1</sub> – 1 tipo T ląstelės pagalbininkės; TH<sub>2</sub> – 2 tipo T ląstelės pagalbininkės; T ląstelės – T limfocitai.

**2 lentelė. Lėtojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijų vaistams klinikinės išraiškos (Europos Alergologų ir klinikinių imunologų akademijos vaistų alergijos Darbo grupė) [8]**

Lėtojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijų vaistams klinikinės išraiškos
Makulopapulinė egzantema
Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė
Vaistų sukeltas odos išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS</i> )
Daugiaformė eritema
Stivenso–Džonsono sindromas
Toksinė epidermio nekrolizė
Odos arba sisteminiai vaskulitai
Fiksuotas medikamentinis išbėrimas
Kraujo ląstelių pokyčiai: anemija, neutropenija, trombocitopenija, eozinofilija
Organų pažeidimas: hepatitas, nefritas, nefrozinis sindromas, miokarditas
Bendrieji simptomai: bendras negalavimas, karščiavimas, artritas, limfadenopatija

skirstomos į greitąsias IgE medijuotas (I tipo) ir lėtąsias, ne IgE medijuotas reakcijas. Greitojo tipo reakcijos dažniausiai pasireiškia per 1 val. po vaisto vartojimo, retais atvejais – 1–6 val. laikotarpiu (pvz., jei vaistas buvo geriamas su maistu) [7]. Lėtojo tipo reakcijos pasireiškia vėliau nei po 1 val. nuo vaisto pavartojimo, paprastai dienų – savaitių laikotarpiu (2 lentelė) [8]. Dažniausia lėtojo tipo PJR klinikinė išraiška – makulopapulinė egzantema [9]. Egzistuoja ir retesnės, sunkios, netgi gyvybei pavojingos formos, pvz., vaistų sukeltas odos išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiu organų pažeidimu (angl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*), pūsliniai odos pažeidimai (pvz., Stivenso–Džonsono sindromas, angl. *Stevens Johnson Syndrome, SJS*) arba toksinė epidermio nekrolizė (TEN) [10].

## PADIDĖJĘS JAUTRUMAS KARBOPLATINAI

Platinos dariniai (literatūroje dar vadinami platinos druskomis) pirmą kartą susintetinti dar XIX amžiuje,

tačiau klinikinėje praktikoje vėžiui gydyti pradėti vartoti tik 1970 m. Jų veikimo mechanizmas aiškinamas DNR replikacijos slopinimu ir sukeliama ląstelių apoptoze [11]. Platinos dariniai (pvz., karboplatina, cisplatina, oksaliplatina) patvirtinti gydyti daugybę piktybinių navikų: kiaušidžių, pilvaplėvės, šlapimo pūslės, kasos, stemplės, skrandžio, sėklidžių, endometriumo, plaučių. Platinos dariniai taip pat plačiai skiriami gydyti piktybiniams navikams pediatrijoje. PJR skiriant cisplatiną pirmą kartą buvo aprašytos dar aštuntajame dešimtmetyje. Šiuo metu žinoma, jog visi platinos preparatai gali sukelti PJR (3 lentelė) [12, 13].

Nerimą kelia didėjantis jautrumas karboplatinai gydant onkologines ligas. Padidėjęs jautrumas karboplatinai gali pasireikšti lengvomis (pvz., odos paraudimas), vidutinio sunkumo (pvz., visame kūne išplitęs bėrimas pūkslėmis) bei sunkiomis, gyvybei pavojingomis reakcijomis (pvz., bronchospazmo, širdies bei kraujagyslių sistemos pažeidimo, anafilaksijos). Nustatyta, kad daugiau nei 50 proc. pacientų pasireiškia vidutinio sunkumo ir sunkios reakcijos [12].

Įsijautrinimo karboplatinai priešastis nėra pakankamai ištirta. Žinoma, kad pacientams, gydomiems karboplatina, didėja alerginių reakcijų rizika kiekvieno kurso metu. Rizika atsirasti PJR galima jau penkto kurso metu arba kai vaistas skiriamas kas savaitę [14]. Tačiau dažniausiai pacientai įsijautrina pakartotinai gydant atsinaujinusių onkologinę ligą [15]. PJR reakcijų rizika pirmųjų penkių karboplatinų kursų metu yra tik iki 1 proc. [16], tačiau šešto kurso metu išauga iki 6,5 proc. [17]. Taikant antros eilės chemoterapiją (nuo septinto kurso ir toliau), PJR dažnis išauga iki 27 proc. [14], o trečios eilės chemoterapijos metu pasiekia 30–44 proc. [16, 18].

## DESENSIBILIZACIJA

Desensibilizacija – tai procesas, kurio metu keičiamas imuninis atsakas į vaistą ir sukeliama laikina vaisto tolerancija. Jos metu vaistas (antigenas) skiriamas palaipsniui, skirtingomis koncentracijomis nuo labai mažos dozės iki bendros toleruojamos kumuliacinės terapinės dozės. Ši procedūra suteikia galimybę pacientams tęsti gydymą vaistu, kurio vartojimas sukėlė PJR. Nutraukus tokio vaisto vartojimą, padidėjęs jautrumas vaistui atsinaujina [19]. Desensibilizacija dažniausiai atliekama esant greitojo tipo IgE medijuotoms reakcijoms [12].

Literatūroje išskiriamos dvi pagrindinės indikacijos atlikti desensibilizaciją. Pirmoji, kai negalima skirti kito alternatyvaus medikamento (pvz., penicilinui alergiška nėščioji, serganti sifiliu, arba atsinaujinusių kiaušidžių vėžiu serganti moteris, esant nustatytam jautrumui platinos preparatams). Antroji, kai vaistas yra veiksmingesnis už kitus alternatyvius medikamentus (pvz., specifiniai antibiotikai sergant cistine fibroze arba tuberkuloze) [19].

Desensibilizacija neturėtų būti atliekama pacientams, sergantiems sunkia nekontroliuojama astma (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV<sub>1</sub>) <70 proc. būtiną dydžio), esant sunkiai kardiologinei patologijai, nestabiliai hemodinamikai. Pacientams, esant inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimui, gydomiems beta adrenoblokatoriais, ir pacientams, anksčiau patyrusiems sunkią anafilaksiją, reikėtų apsvarstyti desensibilizacijos naudą ir rizikos santykį. Anamnezėje buvusios sunkios, gyvybei pavojingos toksinės vaisto reakcijos, vaskulitas, pūslinės odos ligos ir pažeidimai (pvz., Stivenso–Džonsono sindromas) yra absoliučios kontraindikacijos atlikti desensibilizaciją [19].

Desensibilizacija gali būti atliekama įvairiems medikamentams (pvz., nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo, antibiotikams ir kt.), tarp jų ir platinos dariniams. Daugėja mokslinių tiriamųjų darbų, pateikiančių sėkmingas desensibilizacijos schemas [12–15]. Publikuojami klinikiniai atvejai, pateikiantys saugius karboplatinės skyrimo pavyzdžius pacientams, patyrusiems PJR. Desensibilizacijos sėkmė priklauso nuo vaisto dozės, tirpalo koncentracijos ir infuzijos greičio. Literatūroje pateikiama įvairių desensibilizacijos schemų. Jos dažnai būna sudėtingos, reikalaujančios kelis kartus keisti vaisto infuzijos greitį bei tirpalo koncentracijas [15]. Netgi po sėkmingos desensibilizacijos PJR linkusios kartotis. Skiriant chemoterapiją, kai tarp skiriamų kursų yra daugiau nei keturios savaitės, desensibilizacijos procedūra turi būti kartojama kiekvienos infuzijos metu. Desensibilizacijos metu gali pasireikšti PJR, todėl desensibilizaciją turėtų atlikti tik gerai apmokytas medicinos

personalas [12]. Neretai gydytojui alergologui ir klinikiniam imunologui tenka apsiginkluoti kantrybe pritaikant veiksmingą desensibilizacijos schemą, tinkančią individualiai pacientui [15].

## PADIDĖJUSIO JAUTRUMO PLATINOS PREPARATAMS PATOFIZIOLOGIJA

Tikslus alerginių reakcijų platinos preparatams mechanizmas nėra pakankamai iširtas. Dažniausiai nustatomos IgE medijuotos reakcijos (I tipo) (3 lentelė) [12, 13, 15]. Esant I tipo PJR, IgE sukelia putliųjų ląstelių ir bazofilų degranuliaciją, lemiančią histamino ir citokinų išsiskyrimą. Šioms reakcijoms būdingi greitai pasireiškiantys reakcijų simptomai, tokie kaip odos niežulys, bėrimas pūkslėmis, bronchospazmas ir kiti. Nors dauguma reakcijų yra susijusios su IgE, tačiau gali pasireikšti ir kitų tipų reakcijos. Pavyzdžiui, II tipo reakcijoms būdinga trombocitopenija ir hemolizė. Nuo platinos darinių vartojimo atsiradęs bėrimas pūkslėmis, sąnarių skausmas ir proteinurija gali būti priskiriamos III tipo PJR. IV tipo reakcijos taip pat galimos platinos preparatams. Šios reakcijos išryškėja po kelių valandų, netgi dieną [13]. Nepaisant turimų duomenų, PJR platinos preparatams lieka neįspėjamos, susijusios su įvairiais imunologiniais ir neimunologiniais mechanizmais [15].

## KLINIKINIS ATVEJIS

38 metų pacientė, serganti IV stadijos kiaušidžių karcinoma, kreipėsi į gydytoją alergologą ir klinikinę imunologą dėl įtariamos alergijos karboplatinai. 2018 m. rudenį pacientei buvo atlikta histerektomija ir histologiškai patvirtinta kiaušidžių papilinė serozinė karcinoma. Multidisciplininio konsiliumo sprendimu skirtas pooperacinis gydymas paklitakseliu ir karboplatina (6 kursai) bei biologinė terapija bevacizumabu. 2019 m. žiemą atliktoje krūtinės ląstos, pilvo ir dubens kompiuterinėje tomografijoje nustatytas ligos progresavimas. Pacientė konsultuota gydytojo genetiko,

**3 lentelė. Padidėjęs jautrumas platinos preparatams (pagal Makrilia ir kt.) [13]**

Preparatas	Dažnis, proc.	Požymiai
Cisplatina	5–20	<ul style="list-style-type: none"><li>Įvyksta per kelias minutes nuo infuzijos pradžios.</li><li>Dažniausiai 4–8 kurso metu.</li><li>Rizika didėja kartu taikant spindulinę terapiją.</li></ul>
Karboplatina	1–44	<ul style="list-style-type: none"><li>Įvyksta per kelias minutes ar dienas po infuzijos.</li><li>Mažiau nei 1 proc. atvejų 1–5 kursų metu.</li><li>44 proc. atvejų pakartotinai gydant trečios eilės chemoterapija.</li><li>Daugiau nei pusė visų reakcijų – vidutinio sunkumo arba sunkios.</li></ul>
Oksaliplatina	10–19	<ul style="list-style-type: none"><li>Įvyksta per kelias valandas nuo infuzijos pradžios.</li><li>Dažniausiai po 6-to kurso ir vėliau.</li><li>Dažna anafilaksija.</li></ul>

# Pulmonologija ir alergologija

patvirtinta BRCA1 geno mutacija. Dėl ligos progresavimo skirta chemoterapija gemcitabinu ir karboplatina, palaikomasis gydymas olaparibu. Taikant chemoterapiją šia schema, antro kurso metu lašinant karboplatiną, išraudo pacientės veido ir kūno oda, atsirado dusulys. Infuzija buvo sustabdyta, skirtas gydymas antihistamininiais vaistais ir gliukokortikoidais. Pacientė konsultuota gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo, atlikus odos dūrio ir įodinius mėginius, patvirtintas įsijautrinimas karboplatinai (4 lentelė). Buvusi alerginė reakcija vertinta kaip lengva arba vidutinė, rekomenduota skirti karboplatiną desensibilizacine schema (5 lentelė), taikant premedikaciją antihistaminiais vaistais ir gliukokortikoidais. Taikant šią schemą, 2020 m. balandžio mėnesį gydymas pabaigtas sėkmingai. 2020 m. gruodį atliktoje pilvo ir dubens magnetinio rezonanso tomografijoje nustatytas naviko atkrytis, laboratoriniuose tyrimuose – didėjantys vėžio žymenys. 2021 m. sausį pacientei taikyta intraperitoninė hiperterminė chemoterapija (HIPEC). Po HIPEC procedūros pacientei skirtas gydymas trečios eilės chemoterapija karboplatina ir paklitakseliu. Chemoterapinis gydymas tęstas prieš tai rekomenduota desensibilizacine schema, pirmą kursą pacientė toleravo gerai.

Antro kurso metu pradėjus lašinti karboplatiną ta pačia desensibilizacine schema su premedikacija, po 9 min. pacientei pasireiškė pykinimas, pilvo skausmas, hipotenzija (arterinis kraujo spaudimas (AKS) 91/60 mm Hg). Infuzija buvo nutraukta, skirtas gydymas epinefrino injekcija į raumenį, antihistamininiais medikamentais, gliukokortikoidais į veną. Simptomams regresavus, mėginta tęsti desensibilizaciją, tačiau pakartotinai pasireiškė stiprus pykinimas, vėmimas, išryškėjo hipotenzija ir kvėpavimo nepakankamumo simptomai. Pacientė buvo perkelta tolesniam stebėjimui ir gydymui į Intensyviosios terapijos skyrių, kur alerginės reakcijos buvo suvaldytos.

Trečias chemoterapijos kursas skirtas tik monoterapija paklitakseliu. Pacientė pakartotinai konsultuota gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo. Įvertinus naudos ir rizikos santykį, nuspręsta skirti chemoterapiją karboplatina ir paklitakseliu stacionario sąlygomis gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo priežiūroje, taikant išplėstinę desensibilizacinę schemą. Įvertinus ligos anamnezę ir atlikus nuodugnią literatū-

**4 lentelė. Pacientei atlikti odos dūrio ir įodiniai mėginiai po išryškėjusių padidėjusio jautrumo reakcijų**

	Alerginiai odos mėginiai	
	Odos dūrio	Įodinis
Neigiama kontrolė	Neigiamas	Neigiamas
Histaminas	Teigiamas	–
0,1 mg/l koncentracijos karboplatinos tirpalas	Neigiamas	Teigiamas
1,0 mg/l koncentracijos karboplatinos tirpalas	Neigiamas	–

**5 lentelė. Trumpoji keturių žingsnių desensibilizacijos schema**

Žingsnis	Desensibilizacijos schema
	Premedikacija skirta 1 val. iki karboplatinos skyrimo
	Gliukokortikoidai (sol. Dexamethasoni 20 mg į v.) I kartos H <sub>1</sub> receptorių antagonistai (sol. Clemastini 2 mg/2 ml į v.) H <sub>2</sub> receptorių antagonistai (sol. Famotidini 20 mg į v.)
	Karboplatinos skyrimas
1.	sol. Carboplatini 50 ml/val. per 15 min.
2.	sol. Carboplatini 150 ml/val. per 15 min.
3.	sol. Carboplatini 300 ml/val. per 15 min.
4.	sol. Carboplatini 600 ml/val. per 15 min.

\*H<sub>1</sub> – histamino 1 tipo receptorių; H<sub>2</sub> – histamino 2 tipo receptorių; į v. – vaistas skiriamas į veną.

**6 lentelė. Išplėstinė 12 žingsnių desensibilizacijos schema [pagal Lee C. ir kt.] [15]**

Žingsnis	Tirpalas	Infuzijos greitis (ml/val.)	Laikas (min.)	Skiriama dozė (mg)	Kumuliacinė dozė (mg)
1.	A	2	15	0,010	0,010
2.	A	5	15	0,025	0,035
3.	A	10	15	0,050	0,085
4.	A	20	15	0,100	0,185
5.	B	5	15	0,250	0,435
6.	B	10	15	0,500	0,935
7.	B	20	15	1,000	1,935
8.	B	40	15	2,000	3,935
9.	C	10	15	5,000	8,935
10.	C	20	15	10,000	18,935
11.	C	40	15	20,000	38,935
12.	C	75	184,4	461,065	500,00
	Desensibilizacijos trukmė = 5,82 val.			Suminė dozė = 500 mg*	

\* A, B, C tirpaluose suminė dozė 555 mg. Suminė dozė, skiriama desensibilizacijos metu, yra 500 mg. A tirpalas – mažiausios koncentracijos tirpalas (koncentracija – 0,02 mg/ml, suminė karboplatinos dozė 5,00 mg). B tirpalas – vidutinės koncentracijos tirpalas (koncentracija – 0,20 mg/ml, suminė karboplatinos dozė 50,00 mg). C tirpalas – didžiausios koncentracijos tirpalas (koncentracija – 2,00 mg/ml, suminė karboplatinos dozė 500,00 mg).

ros analizę, buvo pasirinkta 6 val. 12 žingsnių desensibilizacijos schema su premedikacija 12 val., 6 val. ir 1 val. iki karboplatinos skyrimo (6, 7 lentelės) [15].

## DESENSIBILIZACIJOS EIGA

Desensibilizacija užtruko ilgiau nei buvo planuota, nes išryškėjus PJR desensibilizacijos schemą reikėjo

koreguoti. Pacientei skirti trijų skirtingų karboplatinės koncentracijų tirpalai, palaipsniui didinant medikamento dozę tirpale (8 lentelė). Infuzija pradėta mažiausios koncentracijos tirpalu (A tirpalas, 0,02 mg/ml, suminė dozė 5 mg), pradedant 2 ml/val. greičiu kas 15 min. didinant greitį iki 20 ml/val. Infuzija su karboplatina skirta automatinio švirkštimo pompa (AŠP). Mažiausios karboplatinės koncentracijos tirpalą pacientė toleravo gerai, nepageidaujamų reakcijų nebuvo. Vėliau tęsta infuzija su 0,20 mg/ml koncentracijos tirpalu (B tirpalas, suminė dozė 500 mg), pradedant 5 ml/val. greičiu kas 15 min. didinant greitį iki 40 ml/val. Infuziją su B tirpalu taip pat pacientė toleravo gerai, neišryškėjo PJR. Didžiausios koncentracijos tirpalas (C tirpalas, 2,00 mg/ml, suminė dozė 500 mg) pradėtas skirti 10 ml/val. greičiu kas 15 min. didinant greitį iki maksimalaus infuzijos greičio (75 ml/val.). Tačiau 30-tą minutę skiriant infuziją maksimaliu greičiu, pacientei atsirado eriteminis bėrimas veido, kaklo, krūtinės, rankų lenkiamųjų paviršių odoje (Pav.), dusulys (arterinio kraujo išotinis deguonimi, matuojant pulsoksimetu (SpO<sub>2</sub>) 95 proc. be papildomo deguonies), hipotenzija (AKS 84/50 mm Hg). Infuzija sustabdyta, skirtas gydymas antihistamininiais vaistais ir gliukokortikoidais į veną (sol. Dexametasoni 8 mg), infuzoterapija, būklė aptarta su gydytoju anesteziologu reanimatologu. Po paskirto gydymo palaipsniui regresavo dusulys, hipotenzija, po 50 min. išnyko eriteminis išbėrimas. Po 1 val. pertraukos desensibilizacija tęsta 2,00 mg/ml (C tirpalu) koncentracijos karboplatinės tirpalu 40 ml/val. greičiu. Pacientė infuziją toleravo, simptomai nesikartojė. Infuzijos greitis padidintas iki 50 ml/val., po 20 min. galiausiai pasiektas maksimalus toleruojamas greitis – 60 ml/val. Viso šios desensibilizacijos proceso trukmė – 10 val. 30 min. Pacientei realizuoti šeši kursai trečios eilės chemoterapija karboplatina ir paklitakseliu, taikant išplėstinę 12 žingsnių desensibilizaciją maksimaliu toleruojamu greičiu – 60 ml/val. Daugiau PJR karboplatinai gydymo metu nepasireiškė. 2021 m. vasarą pacientei patvirtintas onkologinės ligos progresavimas, gydymui skirta ketvirtos eilės chemoterapija liposominiu doksorubicinu.

## 7 lentelė. Skirta premedikacija išplėstinės desensibilizacijos metu

Laikotarpis iki desensibilizacijos	Skirti medikamentai
12 val.	sol. Dexametasoni 20 mg į v.
6 val.	sol. Dexametasoni 20 mg į v.
1 val.	sol. Dexametasoni 20 mg į v.; sol. Clemastini 2 mg į v. sol. Famotidini 20 mg į v.; sol. NaCl 0,9 proc. 500 ml į v.

\*į. v. – vaistas skiriamas į veną.

## 8 lentelė. Tirpalai ir jų koncentracijos, skirtos antros išplėstinės desensibilizacijos metu

Tirpalas	Tirpalo kiekis (ml)	Tirpalo koncentracija (mg/ml)	Dozė tirpale (mg)
A	250	0,02	5,00
B	250	0,20	50,00
C	250	2,00	500,00

\* A, B, C tirpaluose – suminė dozė 555 mg. Desensibilizacijos metu skiriama suminė dozė – 500 mg.

A tirpalas – mažiausios koncentracijos tirpalas (koncentracija – 0,02 mg/ml, suminė karboplatinės dozė 5,00 mg).

B tirpalas – vidutinės koncentracijos tirpalas (koncentracija – 0,20 mg/ml, suminė karboplatinės dozė 50,00 mg).

C tirpalas – didžiausios koncentracijos tirpalas (koncentracija – 2,00 mg/ml, suminė karboplatinės dozė 500,00 mg).



**Pav. Desensibilizacijos metu pacientei išryškėjęs eriteminis išbėrimas (Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikos archyvas, gautas pacientės sutikimas publikuoti nuotrauką)**

### APTARIMAS

Padidėjęs jautrumas karboplatinai yra vienas iš sunkiausių klinikinių iššūkių gydant pacientus, kuriems nustatomas ligos atkrytis. PJR dažnis išauga iki 27 proc. jau antrosios eilės chemoterapijos metu, o rizika didėja

# Pulmonologija ir alergologija

kiekvieno gydymo kurso metu. Dalis PJR gali būti sunkios ir pavojingos gyvybei, todėl privalu žinoti, kaip suteikti skubiąją pagalbą PJR metu [15].

Desensibilizacija yra viena perspektyviausių gydymo priemonių norint sėkmingai tęsti chemoterapiją pacientams, kuriems nustatytas įsijautrinimas skiriamam preparatui. Mokslinėje literatūroje skelbiami duomenys apie desensibilizacijos efektyvumą skiriasi. Ruggiero ir bendraautorių publikuotoje metaanalizėje sėkminga desensibilizacija aprašoma nuo 20 iki 75 proc. atvejų [20]. Rose ir kolegų tyrimo duomenimis, jų rekomenduojamas desensibilizacijos algoritmas yra sėkmingas net iki 90 proc. pacientų [21]. Tačiau Markmanas savo publikacijoje teigia, kad vertėtų kritiškai vertinti skelbiamą desensibilizacijos sėkmę, nes dažniausiai publikuojami mažos imties populiacijos tyrimai ir tik sėkmingi klinikiniai atvejai. Autorius siūlo skirti alternatyvų chemoterapijos preparatą [22].

Nėra apibrėžta konkrečių PJR rizikos veiksnių. Rose tyrimo rezultatai parodė, kad karboplatinės skyrimas kitą, o ne tą pačią dieną kurso su paklitakseliu metu gali sumažinti PJR dažnį [21]. Įrodyta, kad infuzijos greitis yra susijęs su PJR. Standartinę infuziją skiriant lėčiau, 3 val. ilgiau nei įprastai, PJR dažnis tiriamųjų grupėje sumažėjo nuo 21 iki 4 proc. [20]. Sugimoto ir bendraautorių tyrimas atskleidė, kad, skiriant karboplatiną didesne nei 650 mg sumine doze, žymiai išauga PJR rizika [21]. Navo tyrimo rezultatai parodė, kad padidėjęs jautrumas karboplatinai dažnesnis tarp jaunų ir vidutinio amžiaus moterų bei yra dažniausiai nustatomas pacientėms su atsinaujinusia kiaušidžių karcinoma [23]. Tai ir kiti nagrinėjo padidėjusio jautrumo karboplatinai rizikos veiksnius moterims, sergančioms ginekologinėmis onkologinėmis ligomis. Nustatyta, kad padidėjęs jautrumas karboplatinai dažniausiai nustatomas pacientėms, kurioms yra pažengusi kiaušidžių karcinoma (III–IV stadija), esant ascitui, kai reikalinga daugiau chemoterapijos gydymo kursų nei įprastai. Tyrimo rezultatai parodė, kad anksčiau pasireiškusios alerginės reakcijos maistui arba kitiems medikamentams reikšmingai susijusios su PJR skiriant karboplatiną. 36 proc. pacientų, kuriems nustatytos PJR, anamnezėje buvo nustatytas įsijautrinimas ir kitiems medikamentams. Taip pat rezultatai parodė, kad dažniausiai PJR išryškėja 9–12 karboplatinės kurso metu. Skelbiama, kad karboplatinės infuzijos skyrimas mažesniu greičiu ir premedikacija galėtų padėti išvengti galimų PJR [13].

Pateikiama įvairių premedikacijos algoritmų ir metodikų. Dažniausiai premedikacija skiriama gliukokortikoidais (didelėmis dozėmis) į veną, antihistamininiais vaistais, antiemetikais. Neretai skiriami benzodiazepinai (nerimo korekcijai), infuzoterapija

[24]. Visgi vyrauja kontroversiški mokslinių tyrimų duomenys apie premedikacijos įtaką PJR dažniui. Keletas tyrimų parodė, kad skirta premedikacija statistiškai reikšmingai nesumažino PJR dažnio pacientėms su kiaušidžių karcinoma [25, 26]. Kiti autoriai atkreipia dėmesį, kad vertėtų nepamiršti ir apie galimas nepageidaujamas reakcijas skiriant gliukokortikoidus didelėmis dozėmis [27].

Padidėjęs jautrumas karboplatinai nustatomas ne tik moterims, sergančioms onkologinėmis ginekologinėmis ligomis. Skiriant adjuvantinę chemoterapiją gydyti nesmulkiąstelinį plaučių vėžį pat gali pasireikšti PJR, dažniausiai 6–8 kurso metu [28]. Visgi PJR dažnis yra gerokai mažesnis tarp plaučių onkologinėmis ligomis sergančių pacientų. Pacientams, gavusiems septynis arba mažiau karboplatinės kursų, PJR siekia iki 2 proc., tačiau išauga iki 14 proc. aštunto kurso metu [29].

Ruggiero analizavo alergijos karboplatinai dažnį tarp piktybiniais navikais sergančių pediatriinio amžiaus pacientų. Tyrimo rezultatai parodė, kad PJR dažnesnis jaunesnės amžiaus grupės pacientams, mergaitėms, esant teigiamai medikamentinei alerginei anamnezei ir skiriant karboplatinės infuziją kartą per savaitę. Nustatyta statistiškai reikšmingų sąsajų tarp PJR karboplatinai ir naviko lokalizacijos. PJR pediatriinio amžiaus pacientams dažniausiai išryškėja 7–15 karboplatinės infuzijos metu [30]. Trečios eilės chemoterapijos metu PJR dažnis gali siekti net iki 47 proc. [27].

Nustačius įsijautrinimą karboplatinai, tam tikrais atvejais yra galimybė skirti kitą racionalią alternatyvią chemoterapiją (pvz., cisplatiną). Tačiau kryžminio jautrumo tarp trijų platinos preparatų dažnis nėra detalai ištirtas. Siekiant nustatyti galimo kryžminio jautrumo platinos analogams riziką, rekomenduojami odos dūrio mėginiai su karboplatina ir kitu platinos preparatu (pvz., cisplatiną). Posteur ir bendraautorių atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad 45 proc. karboplatinai alergiškų pacientų nustatytas jautrumas oksaliplatinai [31]. Caiado tyrime nustatyta, kad net 59 proc. karboplatinai jautrių tiriamųjų patvirtintas kryžminis jautrumas cisplatinai. Visgi platinos dariniai gali būti stiprūs odos iritantai, todėl galimi klaidingai teigiami diagnostiniai mėginiai [32].

Straipsnyje aprašomo klinikinio atveju metu buvo pasirinkta desensibilizacijos procedūra siekiant tęsti veiksmingiausią prieinamą gydymą, norint prailginti pacientės išgyvenamumą, sukelti kuo mažiau chemoterapinio gydymo sąlygotų nepageidaujamų poveikių. Publikuotų mokslinių tyrimų duomenys patvirtina, kad karboplatina savo terapiniu aktyvumu prilygsta cisplatinai ir sukelia žymiai mažiau nepageidaujamų poveikių (pvz., ototoksiškumą, neurotoksiškumą ir nefrotoksiškumą) gydant pažengusį kiaušidžių vėžį [33].

## IŠVADA

Padidėjęs jautrumas karboplatinai yra vienas iš iššūkių gydant pacientes, kurioms nustatytas piktybinio kiaušidžių naviko atkrytis. Padidėjusio jautrumo reakcijų dažnis išauga beveik iki trečdaliao gydymo atvejų antros eilės chemoterapijos metu ir didėja kiekvieno vėlesnio kurso metu. Desensibilizacija tampa gyvybiškai svarbia procedūra siekiant sėkmingai pabaigti planuojamą chemoterapinį gydymą, norint prailginti pacientų išgyvenamumą bei pagerinti gyvenimo kokybę.

## LITERATŪRA

1. EUCAN cancer factsheets: ovary <http://eco.iarc.fr/eucan/Country.aspx?ISOCountryCd=440> [žiūrėta 2021-06-01]
2. Goh J, Mohan GR, Ladwa R, Ananda S, Cohen PA, Baron-Hay S. Frontline treatment of epithelial ovarian cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015;6:1-16.
3. Pandey A, Bhosale B, Pandita V, Singh A, Ghosh J, Ghosh J, et al. Carboplatin hypersensitivity in relapsed ovarian carcinoma: A therapeutic challenge. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2014;35(1):17-20.
4. Kašinskaitė S. Alergija beta laktaminiams antibiotikams. *Alergija, astma, imunologija*. 2020; 43-48
5. Gell P, Coombs R. The classification of allergic reactions underlying disease. In: Gell P, Coombs R, eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford: Blackwell Science; 1963.
6. Brockow K. Drug Allergy: Definitions and Phenotypes. Book: Banerji A, Khan DA. *Drug Allergy Testing*. 2018;19-26.
7. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37
8. Muraro A, Lemanske RF, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-RACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017;72(7):1006-1021.
9. Torres MJ, Mayorga C, Blanca-López N, Blanca M. Hypersensitivity reactions to beta-lactams. In: Martin SF editor. *T lymphocytes as tools in diagnostics and Immunotoxicology*. Basel: Springer; 2014. 165-184.
10. Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B, et al. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Society of Allergology (AeDA), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAD), and the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG). *Allergol Select*. 2020;28;4:11-43.
11. Colombo N, Parma G, Bocciolone L, Franchi D, Sideri M, Maggioni A. Medical therapy of advanced malignant epithelial tumours of the ovary. *Forum (Genova)*. 2000;10(4):323-32.
12. Charalabopoulos K, Karkabounas S, Ioachim E, Papalimneou V, Syrigos K, Evangelou A, et al. Antitumour and toxic effects on Wistar rats of two new platinum complexes. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(2):129-33.
13. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Muhammad WS. Hypersensitivity Reactions Associated with Platinum Antineoplastic Agents: A Systematic Review, Metal-Based Drugs, 2010:207084.
14. Choi J, Harnett P, Fulcher DA. Carboplatin desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 32(4):137-41.
15. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol*. 2004, 95(2):370-6.
16. Kook H, Kim KM, Choi SH, Choi BS, Kim HJ, Chung SY, et al. Life-threatening carboplatin hypersensitivity during conditioning for autologous PBSC transplantation: successful rechallenge after desensitization. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 21(7):727-9.
17. Sliesoraitis S, Chikhale PJ. Carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(1):13-8
18. Morgan JS, Adams M, Mason MD. Hypersensitivity reactions to carboplatin given to patients with relapsed ovarian carcinoma. *Eur J Cancer*. 1994;(8):1205-6.
19. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832-6.
20. Ruggiero A, Rizzo D, Catalano M, Attinà G, Riccardi R. Hypersensitivity to Carboplatin in Children with Malignancy. *Front Pharmacol*. 2017;12;8:201.
21. Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M. Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1494-7.
22. Markman M. Letter to editor. *Gynaec Oncol*. 2002;353.
23. Navo M, Kunthur A, Badell ML, Coffler LW, Markman M, Brown J, et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2006; 103(2):608-13.
24. Tai YH, Tai YJ, Hsu HC, Lee SP, Chen YY, Chiang YC, et al. Risk Factors of Hypersensitivity to Carboplatin in Patients with Gynecologic Malignancies. *Front Pharmacol*. 2017;8:800.
25. Akin JM, Waddell JA, Solimando DA. Paclitaxel and Carboplatin (TC) Regimen for Ovarian Cancer. *Hosp Pharm*. 2014;49(5):425-31.
26. Mach CM, Lapp EA, Weddle KJ, Hunter RJ, Burns KA, Parker C, et al. Adjunct Histamine Blockers as Premedications to Prevent Carboplatin Hypersensitivity Reactions. *Pharmacotherapy*. 2016;36(5):482-7
27. Lafay-Cousin L, Sung L, Carret AS, Hukin J, Wilson B, Johnston DL. Carboplatin hypersensitivity reaction in pediatric patients with low-grade glioma: a Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium experience. *Cancer*. 2008;112(4):892-9.
28. Randall JM, Bharne A, Bazhenova L. Hypersensitivity reactions to carboplatin and cisplatin in non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013;5(2):E53-7.
29. Tamiya M, Kuhara H, Hirashima T, Kondo Y, Santo M, Morishita N, et al. Hypersensitivity reactions associated with platinum-containing antineoplastic agents for thoracic malignancies. *Anticancer Res*. 2011;31(12):4525-8.
30. Ruggiero A, Rizzo D, Catalano M, Attinà G, Riccardi R. Hypersensitivity to Carboplatin in Children with Malignancy. *Front Pharmacol*. 2017 12;8:201.
31. Pasteur J, Favier L, Pernot C, Jouve JL, Isambert N, et al. Low Cross-Reactivity Between Cisplatin and Other Platinum Salts. *The journal of clinical immunology and allergology*. 2019; 7(6):1894-1900.
32. Caiado J, Venemalm L, Pereira-Santos MC, Costa L, Barbosa MP, Castells M. Carboplatin, oxaliplatin, and cisplatin-specific IgE: cross-reactivity and value in the diagnosis of carboplatin and oxaliplatin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):494-500.
33. Tamiya M, Kuhara H, Hirashima T, Kondo Y, Santo M, Morishita, et al. Hypersensitivity reactions associated with platinum-containing antineoplastic agents for thoracic malignancies. *Anticancer Res*. 2011;31(12):4525-8.