



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.04.01

文章编号: 2095-1264(2022)04-0413-09

妇科肿瘤卡铂化疗所致过敏反应的中国专家共识 (2022 年版)

中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组

摘要: 铂类药物广泛应用于妇科恶性肿瘤的化疗。卡铂作为顺铂的衍生物,属于第二代铂类抗癌药,具有“等效、低毒”的特点。过敏反应是卡铂化疗过程中的常见并发症,严重急性过敏反应可危及患者生命。预防卡铂过敏、及时诊断并给予规范治疗,对于提高妇科肿瘤治疗效果、降低患者死亡风险具有重要意义。本共识的制定,旨在为妇科肿瘤医师提供借鉴和指引。

关键词: 妇科肿瘤; 卡铂; 过敏反应; 治疗; 预防; 专家共识

中图分类号: R737.3 **文献标识码:** A

China expert consensus on hypersensitivity reactions induced by carboplatin chemotherapy of gynecologic tumors in China (2022 Edition)

*Gynecological Oncology Group, Minimally-invasive and Noninvasive Medicine Committee,
Chinese Medical Doctor Association*

Abstract: Platinum drugs are currently widely used in the chemotherapy of gynecological tumors. As a derivative of cisplatin, carboplatin is a second-generation platinum-based anticancer drug with the characteristics of "equipotency" and "low toxicity". Hypersensitivity reactions to carboplatin are common complications during its treatment, but acute severe hypersensitivity reactions can endanger the lives of patients. Therefore, prevention of carboplatin-induced hypersensitivity, timely diagnosis of hypersensitivity reactions and proper treatments are important to improve the overall efficacy of carboplatin antitumor therapy and to reduce the risk of mortality. Hence, here comes the consensus on hypersensitivity reactions induced by carboplatin chemotherapy of gynecologic tumors in China (2022 edition), aiming to provide guidelines for clinical practitioners and to standardize treatment behaviors.

Keywords: Gynecologic oncology; Carboplatin; Hypersensitivity reaction; Treatment; Prevention; Expert consensus

前言

铂类药物因其独特的抗癌机制和广泛的抗癌谱,是目前应用最广的化疗药物之一。卡铂作为第二代铂类抗癌药物,其毒副作用如神经毒性、肾脏毒性、胃肠道反应等均明显少于顺铂^[1],以“等效、低毒”等优点广泛应用于妇科恶性肿瘤的治疗^[2]。然而,随着卡铂在临床上的广泛应用,其过敏反应逐渐被认识,成为继骨髓抑制、胃肠道反应等不良反应之外的重要并发症。卡铂过敏反应的临床症状轻重不一,严重者可危及生命。合理预防、早期识别、规范处理,对于减少过敏反应的发生、降低非肿

瘤性意外死亡风险具有重要意义。鉴于此,中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组参考国内外相关研究和文献,总结卡铂用于妇科肿瘤化疗的过敏反应特征、预防及治疗策略,以期规范诊疗行为,为临床实践提供借鉴。

1 卡铂的药理作用及药代动力学

自 1967 年发现顺铂的抗癌活性后,含金属元素铂(Pt)的抗癌药物研究得以快速发展。卡铂作为顺铂的衍生物,较顺铂有更低的肾脏毒性和神经毒性,抗癌活性不低于顺铂甚至更高^[3]。1989 年, FDA 批准卡铂在美国上市应用,1990 年,卡铂在我国被

获准生产和使用。

卡铂在化学结构上以环丁烷二羧酸取代顺铂的两个氯离子,因而水溶性较顺铂增加了16倍。由于二者具有相同的载体基团,因此存在交叉耐药性。

卡铂为细胞周期非特异性药物,广义上属于烷化剂细胞毒性药物,作用机制是进入肿瘤细胞内与DNA结合形成Pt-DNA加合物,抑制DNA的复制和转录,从而介导肿瘤细胞的坏死或凋亡,发挥抗肿瘤作用^[4]。

卡铂的最大血药浓度(C_{max})和血药浓度的曲线下面积(area under the curve, AUC)随剂量的增加而增加,在300~500 mg·m⁻²给药范围内表现出线性药代动力学。静脉用药后,卡铂广泛分布于肾脏、肝脏、皮肤、肿瘤组织以及红细胞内。静脉注射卡铂300~500 mg·m⁻²,30 min后的表观分布容积为16 L。卡铂不直接与血浆蛋白结合,但其分解后释放的铂会不可逆地与血浆蛋白结合,并且清除缓慢,最短半衰期为5 d。卡铂的血浆清除呈双相,主要代谢途径是经肾脏排泄,肌酐清除率60 mL·min⁻¹以上的患者用药12 h后,通过尿液排泄的卡铂量约为65%,24 h的排泄量约为71%,随后的24 h仅排出总卡铂量的3%~5%^[5]。

2 卡铂在妇科肿瘤治疗中的应用

2.1 国内外指南/共识推荐 铂类广泛应用于妇科恶性肿瘤的化疗,详见《妇科肿瘤铂类药物临床应用指南》^[6]、《铂类药物临床应用与不良反应管理专家共识》^[2]、*NCCN Guidelines for Cervical Cancer* (V.1.2022)、《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南》(2021年版)^[7]等,本共识不再逐一列举。

2.2 卡铂应用剂量与给药方案 卡铂可单独或联合其它抗癌药应用于卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌

等妇科恶性肿瘤的化疗,其剂量限制性毒性主要为骨髓抑制。

2.2.1 用药剂量 卡铂主要经肾脏排泄,其清除率与肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)相关。应用剂量按AUC计算,根据患者GFR值采用Calvert公式计算得出。肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl)采用Cockcroft-Gault公式计算以替代GFR。

Cockcroft-Gault计算公式:女性CrCl (mL·min⁻¹)= $\{1.23 \times [140 - \text{年龄(岁)}] \times \text{体重(kg)} \times 0.85\} \div \text{血肌酐}(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$ 。

Calvert计算公式(适用于GFR 60~100 mL·min⁻¹的患者):卡铂剂量(mg)=所设定的AUC (mg·mL⁻¹·min⁻¹) $\times [\text{CrCl (mL} \cdot \text{min}^{-1}) + 25]$ ^[8]。

2.2.2 肾功能受损者的剂量调整 CrCl低于60 mL·min⁻¹的患者继发严重骨髓抑制的风险增加。因此,肾功能受损患者接受卡铂化疗时,需注意调整剂量^[2](表1)。

2.2.3 常见妇科恶性肿瘤的卡铂应用方案 卡铂是卵巢癌、子宫颈癌等妇科恶性肿瘤的常用化疗药物^[6],目前多用于联合化疗,其中卡铂与紫杉醇联合化疗是卵巢癌患者的首选方案(表2)。

3 卡铂过敏的高危因素

卡铂过敏的高危因素包括既往化疗疗程数、药物累积剂量、是否有过敏史、用药间隔、是否伴有BRCA1/2突变等。

3.1 疗程与药物累积剂量 卡铂化疗疗程≤5周期、6周期、7周期、8周期,过敏反应的发生率分别为<1%、6.5%、7%、19.5%,化疗8个周期以上最易致敏;累积剂量>4 000 mg与卡铂过敏反应呈显著正相关。疗程超过9个周期或累积剂量达到6 000 mg,出现严重过敏反应的风险明显增加^[9-10]。

表1 肾功能受损者的卡铂剂量调整

Tab. 1 Carboplatin dosage adjustment for patients with impaired renal function

CrCl/(mL·min ⁻¹)	剂量调整方案
>50	无需调整剂量
10~50	常规剂量的50%
<10	常规剂量的25%
血液透析患者	透析后给予常规剂量的50%;依赖透析的肾功能不全患者,给予固定剂量100~150 mg;化疗结束后24 h透析
持续不卧床腹膜透析(CAPD)患者	常规剂量的25%
连续肾脏替代治疗(CRRT)患者	200 mg·m ⁻²

表 2 妇科肿瘤首选含卡铂化疗的给药方案

Tab. 2 Carboplatin-containing chemotherapy delivery regimen preferred for gynecologic tumors

应用情况	给药方案
复发或转移性子宫颈癌	①卡铂+紫杉醇:紫杉醇 175 mg·m ⁻² , 静脉滴注>3 h;卡铂 AUC=5, 静脉滴注>1 h;每3周1次 ②卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗:紫杉醇 175 mg·m ⁻² , 静脉滴注>3 h;卡铂 AUC=5, 静脉滴注>1 h;贝伐珠单抗 15 mg·kg ⁻¹ , 静脉滴注 30~90 min;每3周1次
晚期上皮性卵巢癌	①紫杉醇+卡铂:紫杉醇 175 mg·m ⁻² , 静脉滴注>3 h, d1;卡铂 AUC=5~6, 静脉滴注>1 h, d1;间隔3周,共6个疗程 ②紫杉醇+卡铂(密集疗法):紫杉醇 60 mg·m ⁻² , 静脉滴注>1 h, d1;卡铂 AUC=2, 静脉滴注>30 min, d1;每周1次,共18次
早期卵巢癌术后	紫杉醇+卡铂,推荐3个疗程,高级别浆液性癌应给予6个疗程
铂敏感复发性卵巢癌	紫杉醇+卡铂±贝伐珠单抗:紫杉醇 175 mg·m ⁻² , 静脉滴注>3 h, d1;卡铂 AUC=5, 静脉滴注>30 min, d1;贝伐珠单抗 15 mg·kg ⁻¹ , 静脉滴注>1 h;三药联合,间隔3周,共6~8个疗程;达CR/PR后贝伐珠单抗静脉滴注间隔3周1次,维持至PD或不良反应不可耐受
子宫内膜癌	紫杉醇+卡铂:卡铂 AUC=5, 静脉滴注>1 h;紫杉醇 175 mg·m ⁻² , 静脉滴注>3 h;每3周1次

注:CR:完全缓解;PR:部分缓解;PD:疾病进展。

Note:CR means complete response; PR means partial response; PD means progressive disease.

3.2 过敏史 既往有过敏史(药物或环境暴露)患者发生卡铂过敏反应的风险较无过敏史患者增加2倍以上^[11],药物过敏反应史包括皮疹、与过敏有关的呼吸困难、心动过速、低血压、焦虑等,引起过敏反应的环境暴露包括蜂蜇过敏等。

3.3 化疗间隔时间 化疗周期间隔越长,发生卡铂过敏反应的风险越高^[12]。在复发性恶性肿瘤患者中,卡铂再治疗间隔时间是发生过敏的独立预测因素,既往卡铂应用的时间间隔越长,过敏反应发生风险越高^[13]。

无铂间隔时间(platinum-free interval, PFI)<12个月时,卡铂再化疗患者的过敏反应发生率为25.8%;PFI≥12个月时,过敏反应的发生率则为56.5%。严重过敏反应的发生率随PFI的延长而显著增加,PFI<12个月、12~24个月和>24个月者,严重过敏反应的发生率分别为6.5%、23.9%和47%^[14]。因此,在妇科恶性肿瘤患者卡铂化疗过程中,特别是PFI>12个月再次接受卡铂化疗时,推荐采取预防处理措施以降低过敏反应的发生风险^[14]。

3.4 BRCA1/2 突变 研究显示,15%~20%的卵巢癌患者系由BRCA1/2基因突变所致^[15]。而gBRCA1/2突变是卵巢癌患者发生卡铂过敏反应的独立危险因素^[16]。

4 卡铂过敏反应的分型与机制

卡铂过敏反应可分为速发型(I型)、细胞溶解型或细胞毒型(II型)、免疫复合物反应型(III型)和

迟发型(IV型),并根据免疫反应类型及机制的不同,将IV型再细分为IVa-IVd 4个亚型(表3)^[17]。

卡铂的致敏机制尚不清楚,通常认为是免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)介导的I型超敏反应^[18]。在I型超敏反应中,与肥大细胞和嗜碱性粒细胞结合的IgE被激活,导致IgE交联,释放组织胺、白三烯C4、前列腺素和肿瘤坏死因子-α等活性介质^[13]。另有研究表明,卡铂过敏反应与特异性致敏效应T细胞介导的IV型超敏反应相关。IV型超敏反应是由CD4⁺辅助T细胞释放的细胞因子介导的延迟超敏反应^[13, 19]。T细胞通过抗原提呈细胞表面的组织复合体识别抗原,T细胞致敏,释放细胞因子,导致皮肤出现红斑和硬结。

5 卡铂过敏反应的诊断

5.1 临床表现 卡铂所致过敏反应从轻度至重度不等,可在输注过程中或用药后几分钟、几小时甚至几天后发生^[20],也有报道卡铂腹腔注射发生过敏反应者^[21]。

①皮肤黏膜:表现为面部潮红、皮疹、瘙痒、掌红斑、出汗、荨麻疹、黄斑性病变、面部水肿、输液侧手臂水肿等。掌红斑主要发生于掌部,尤其大小鱼际部,边界清晰,压诊褪色,有时红斑弥漫至全手掌外。荨麻疹往往先表现为皮肤瘙痒,随即出现风团。

②循环系统:可表现为心绞痛、心动过速、高血压、低血压、晕厥、过敏性休克等症状。心绞痛常伴

表 3 卡铂过敏反应分型
 Tab. 3 Typing of the hypersensitivity reactions to carboplatin

分型	免疫反应类型	发生机制	临床表现	发病时间	
I 型(速发型)	IgE	肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒	过敏性休克、血管性水肿、荨麻疹、支气管痉挛	用药后 1~6 h	
II 型(细胞溶解型或细胞毒型)	IgG 和补体	IgG 介导, 激活补体	血细胞减少	诱发药物使用后 5~15 d	
III 型(免疫复合物反应型)	IgM 或 IgG 和补体或 FcR	免疫复合物形成	血清病、荨麻疹、血管炎	7~8 d 血清病或荨麻疹; 7~21 d 血管炎	
IV 型(迟发型)	IV a	Th1(IFN- γ)	单核细胞炎症	湿疹	1~21 d
	IV b	Th2(IL-4 或 IL-5)	嗜酸性粒细胞炎症	斑丘疹、伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹(drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)	1 天至数天斑丘疹; 2~6 周 DRESS
	IV c	细胞毒性 T 淋巴细胞(穿孔素、粒酶 B、FasL)	CD4 或 CD8 介导角质细胞凋亡	斑丘疹、史蒂芬斯-强森综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)、中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)、脓疱疹	1~2 d 固定药疹; 4~28 d SJS/TEN
	IV d	T 细胞(IL-8、CXCL8)	中性粒细胞炎症	急性泛发性发疹性脓疱病(acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)	1~2 d 典型症状

有胸痛,疼痛主要位于胸骨后部,可放射至心前区与左上肢,特点为阵发性、压榨性疼痛。过敏反应严重者表现为休克症状,即血压急剧下降至 80/50 mmHg 以下,出现意识障碍,重则昏迷。

③呼吸系统:表现为打喷嚏、鼻塞、咳嗽、气喘、血氧饱和度降低、呼吸困难、呼吸骤停、支气管痉挛、哮喘等。喉头水肿、气管和支气管痉挛等可引起明显的呼吸道阻塞症状,患者主诉喉头堵塞感、胸闷、呼吸困难、脸色涨红并伴有濒死感、头昏、面部及四肢麻木。

④消化系统:可有恶心、呕吐、腹泻、腹部绞痛等症状。

⑤神经系统:过敏反应发生时由于脑部缺氧,表现为意识丧失、昏迷、抽搐或大小便失禁等,患者还可伴有焦虑情绪。

对于卡铂严重急性过敏反应,须高度重视,做到及时、快速甄别(表 4)。

根据过敏反应临床表现,以患者出现的最严重症状为标准,将卡铂过敏反应分为四级(表 5)^[22]。

5.2 鉴别诊断

5.2.1 皮疹 除过敏反应外,皮疹还可能由急性发疹性传染病和结缔组织病等引起。应用卡铂短时间内出现皮疹或用药期间不明原因皮疹时,首先考

虑卡铂引起的药疹。药疹多呈对称性和全身分布,色泽鲜艳,常伴有瘙痒、烧灼感。

5.2.2 支气管痉挛 支气管痉挛可由上呼吸道感染导致气管、支气管黏膜病变引发,患者往往有哮喘或慢性阻塞性肺病等疾病史。

支气管痉挛是否与卡铂过敏有关需综合研判。卡铂引起的过敏反应常伴皮肤变化,如皮疹、瘙痒以及皮肤潮红等。若患者仅出现支气管痉挛而无其他典型过敏症状,则需结合患者病史作出鉴别诊断。上呼吸道感染则以鼻塞、流涕、咽痛等症状为主;急性支气管炎患者伴有支气管痉挛时,可出现吼喘;支气管哮喘还有发作性呼吸困难、喘鸣、满肺哮鸣音及端坐呼吸等症状和体征。

5.2.3 低血压 引起低血压的原因复杂多样,鉴别诊断应特别关注症状出现时间与输注卡铂的先后关系。根据低血压发生时间,结合是否有体质(遗传或体质瘦弱)或疾病(心脏瓣膜狭窄、慢性缩窄性心包炎、体位性低血压等)相关的低血压史,来鉴别出现低血压的原因。

6 卡铂过敏反应的治疗

6.1 处理原则 卡铂过敏反应的处理原则包括:
 ①去除诱因,立即停止卡铂输注;②支持疗法,即加

表 4 卡铂严重急性过敏反应判断

Tab. 4 Discrimination of severe acute hypersensitivity reactions

当症状满足以下三个标准中的任意一个时,患者极可能出现严重的卡铂急性过敏反应	
1. 急性发作(几分钟至数小时内),有皮肤和/或黏膜系统症状,如皮疹、瘙痒或潮红、唇舌红肿和/或麻木等,及以下任一系统症状:	<p>A. 呼吸系统症状,如音哑、咳嗽、胸闷、气短、呼吸困难、喘鸣、支气管痉挛、发绀、呼气流量峰值下降、血氧不足等</p> <p>B. 血压下降或其相关的终末器官功能障碍,如麻木、肌张力减退、晕厥、大小便失禁等</p>
2. 应用卡铂后几分钟至数小时内有以下两项及以上症状:	<p>A. 皮肤黏膜症状,如各种皮疹、瘙痒或潮红、唇舌红肿和/或麻木等</p> <p>B. 呼吸系统症状,如胸闷、气短、呼吸困难、喘鸣、支气管痉挛、发绀、呼气流量峰值下降、血氧不足等</p> <p>C. 血压下降或终末器官功能受累,如肌张力减退、晕厥、大小便失禁等</p> <p>D. 持续的胃肠道系统症状,如腹痛、恶心、呕吐等</p>
3. 患者应用卡铂后几分钟至数小时内血压下降	<p>A. 婴儿与儿童:收缩压低于相应年龄的正常值[<1 岁,收缩压<70 mmHg;1~10 岁,收缩压<(70 mmHg+2×年龄);11~17 岁,收缩压<90 mmHg]或较基础值下降>30%</p> <p>B. 成人:收缩压<90 mmHg 或较基础值下降>30%</p>

表 5 卡铂过敏反应临床症状分级

Tab. 5 Grades of clinical symptoms of hypersensitivity reactions

分级	临床表现
I 级	只有皮肤黏膜系统症状和胃肠道系统症状,血流动力学稳定,呼吸系统功能稳定: 皮肤黏膜系统症状:皮疹、瘙痒或潮红、唇舌红肿和/或麻木等 胃肠道系统症状:腹痛、恶心、呕吐等
II 级	出现明显的呼吸系统症状或血压下降: 呼吸系统症状:胸闷、气短、呼吸困难、喘鸣、支气管痉挛、发绀、呼气流量峰值下降、血氧不足等 血压下降:成人收缩压 80~90 mmHg 或较基础值下降 30%~40%;婴儿与儿童:<1 岁,收缩压<70 mmHg;1~10 岁,收缩压<(70 mmHg+2×年龄);11~17 岁,收缩压<90 mmHg 或较基础值下降 30%~40%
III 级	出现以下任何一种症状:神志不清、嗜睡、意识丧失、严重的支气管痉挛和/或喉头水肿、发绀、重度血压下降(收缩压<80 mmHg 或较基础值下降>40%)、大小便失禁等
IV 级	心跳和/或呼吸骤停

强观察,根据病情对症支持治疗;③加强排泄,嘱患者多饮水或给予大量液体输注,促进尿液迅速排泄,酌情应用泻剂和利尿剂;④根据病情轻重分别采取不同的药物对症治疗。

6.2 处理措施 应用卡铂化疗过程中需对患者进行密切监测,尤其要特别关注既往接受 6 个周期以上化疗、PFI≥12 个月再次接受卡铂化疗者。一旦出现过敏反应症状,应及时评估并做出诊断,依据过敏反应的严重程度采取相应的治疗策略。

6.2.1 停止卡铂输注 出现严重或危及生命的过敏反应,如低血压、晕厥、胸痛、呼吸困难、喘鸣、血管性水肿等,应立即停止卡铂输注。

6.2.2 急救处理及监护 出现 IV 级过敏反应、心跳/呼吸骤停时,立即启动心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)。出现气道水肿或支气管

痉挛而导致严重呼吸困难时,推荐气管插管或气管切开,紧急情况下也可行环甲膜穿刺。救治过程中加强心率、血压、呼吸、血氧饱和度等的监测。

6.2.3 稳定循环 ①肾上腺素:只有皮肤、黏膜症状的 I 级卡铂过敏反应,不推荐肾上腺素治疗。对于 II 级及以上严重过敏反应,肾上腺素是首选救治药物,同时采取其他相应措施,稳定呼吸和循环系统^[22]。肾上腺素能够缓解支气管平滑肌痉挛,使皮肤、黏膜、内脏血管收缩,兴奋心肌、增加心输出量,提高血压,抑制炎性介质释放,是卡铂过敏性休克的首选抢救药物。肌肉注射肾上腺素的部位为大腿中部外侧(表 6)。

②液体复苏:液体复苏可用于严重过敏反应伴循环系统不稳定的患者,补充因毛细血管渗漏导致的液体丢失,维持有效循环容量。液体用量一般为

20 mL·kg⁻¹, 可根据情况适当调整。IV 级过敏反应患者的液体复苏应遵循高级生命支持(advanced life support, ALS)流程。

6.2.4 缓解支气管痉挛 措施包括:①吸氧,必要时机械通气;②吸入支气管扩张剂如沙丁胺醇或异丙托溴铵;③联合静脉注射氨茶碱 5~6 mg·kg⁻¹。

6.2.5 其他抗过敏药物 ①抗组胺药:该类药物通过与组胺受体结合,发挥拮抗组胺作用,也称为组胺受体拮抗剂(H₁受体拮抗剂)^[23]。H₁受体拮抗剂被推荐为严重过敏反应救治的二线用药,主要用于缓解皮肤黏膜症状,不作为抢救药物使用。I 级过敏反应者可口服,II 级及以上过敏反应者,在给予肾上腺素抢救后静脉滴注或口服。代表药物有扑尔敏和苯海拉明。

②短效 β₂受体激动剂:推荐为严重过敏反应救治的二线用药,有支气管痉挛、呼吸困难、喘鸣的患者可吸入短效 β₂受体激动剂。

③糖皮质激素:推荐为严重过敏反应救治的二线用药。静脉注射糖皮质激素能够降低发生双相反应或迟发相反应的风险;若患者出现持续的支气管痉挛,可考虑雾化吸入或静脉应用糖皮质激素。代表药物为氢化可的松,100 mg·d⁻¹静脉滴注,1~2 天后停用。

卡铂过敏反应的处理流程见图 1。

7 卡铂过敏反应的预防

为预防卡铂过敏反应,化疗前应了解患者的过敏史,对过敏高风险患者进行皮肤试验,并针对可能发生的过敏反应做好抢救预案。化疗前和化疗过程中预防性使用 H₁受体拮抗剂和糖皮质激素等,

病区应配备心肺复苏设备和常用急救药物,并制定简洁清晰的抢救流程。

7.1 皮肤试验 建议卡铂化疗第 6 周期前进行皮肤试验,判定卡铂过敏的潜在风险,指导调整治疗方案,推荐作为预防卡铂过敏反应的有效方法^[9]。皮试方法:受试者皮内注射 0.02 mL 卡铂注射液(含卡铂 100~240 μg),5、15、30 min 后观察注射部位皮肤。阳性判定标准:注射部位周围红斑 ≥5 mm 为阳性,>1 cm 为强阳性。

皮试的局限性在于难以预测过敏反应的严重程度。皮试阴性也不能完全排除发生卡铂过敏反应的可能^[24],即有假阴性的可能(4%~8.5%)^[25]。如皮试阳性,推荐不再使用卡铂,确无其他选择者,推荐后续给药前进行脱敏治疗。

7.2 脱敏治疗 脱敏治疗前给予地塞米松等常规化疗预处理药物,输注卡铂时口服或静脉滴注地塞米松和 H₂受体拮抗剂如雷尼替丁等。脱敏治疗方法:准备 4 种不同浓度的卡铂溶液,分别将 1/1 000、1/100 和 1/10 总剂量的卡铂用 150 mL 5% 葡萄糖溶液稀释,并将总剂量剩余的部分用 150 mL 5% 葡萄糖溶液稀释。按照卡铂浓度从低到高依次输注,若前一浓度的溶液输注后未发生过敏反应,则给予下一浓度的卡铂(表 7)^[26-27]。

卡铂过敏患者再用药可引起致命的过敏反应,推荐药物脱敏治疗^[28]。卡铂脱敏方案具有安全、有效和“无害”优势^[16]。脱敏治疗成功的关键在于治疗的专业化,即医护人员需要兼具急救和肿瘤综合治疗的专业知识,能够合理有效地进行脱敏治疗,及时准确地识别、处理脱敏过程中发生的过敏反应,特别强调密切监护的重要性。脱敏治疗是患者

表 6 肾上腺素治疗过敏反应建议

Tab. 6 Recommendations for epinephrine treatment of hypersensitivity reactions

过敏 反应级别	使用建议
I 级	不推荐(胃肠症状难以缓解时可考虑)
II 级	首选肌肉注射,按 0.01 mg·kg ⁻¹ 给药,单次剂量不超过 0.5 mg(14 岁以下不超过 0.3 mg),浓度为 1 mg·mL ⁻¹ (1:1 000),5~15 min 后效果不理想可重复用药;注射 2~3 次或已建立静脉通路并得到监护后可改为静脉滴注(3~20 μg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹),浓度 0.004~0.1 mg·mL ⁻¹ (1:250 000~1:10 000)
III 级	首选肌肉注射,剂量、浓度同 II 级;也可静脉注射,单次剂量 0.1~0.2 mg(14 岁及以下 2~10 μg·kg ⁻¹),浓度 0.1 mg·mL ⁻¹ (1:10 000),3~5 min 后效果不理想可重复用药;注射 2~3 次或已建立静脉通路并得到监护后可静脉滴注,剂量、浓度同 II 级
IV 级	推荐静脉注射,单次剂量 0.5~1 mg(14 岁及以下 0.01~0.02 mg·kg ⁻¹),浓度为 0.1 mg·mL ⁻¹ (1:10 000),3~5 min 后效果不理想可重复用药;症状改善但未完全缓解时可静脉滴注

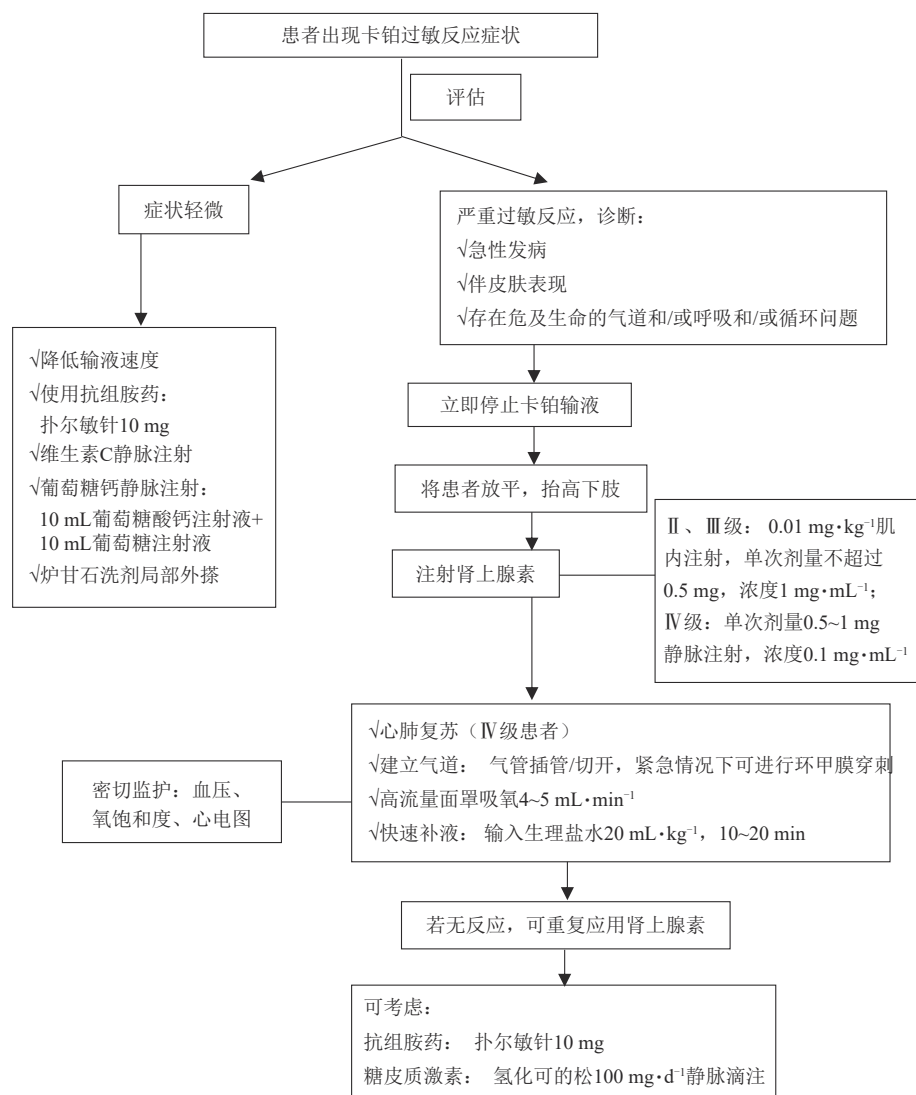


图1 卡铂过敏反应处理流程

Fig. 1 Management procedure of carboplatin hypersensitivity reactions

表7 卡铂6 h脱敏治疗方案

Tab. 7 The 6-h carboplatin desensitization treatment regimen

卡铂剂量	输注时间
1/1 000 总剂量	>90 min
1/100 总剂量	>90 min
1/10 总剂量	>90 min
剩余剂量	>90 min

继续应用卡铂治疗的重要手段。

脱敏治疗有 2 h~4 d 不等时长的方案, 较长时间的脱敏方案效果更好, 但缺点是延长了患者的住院时间。

7.3 延长输注时间 降低卡铂输注速度是减少卡铂过敏高风险患者发生过敏反应的重要措施^[10, 29]。输注时间超过 3 h, 则卡铂过敏反应的发生率低

于 4%^[29]。

7.4 预防性使用抗组胺药及类固醇类药物 皮质类固醇(地塞米松)、H₁受体拮抗剂(苯海拉明)和H₂受体拮抗剂(西咪替丁、法莫替丁、雷尼替丁)也可降低卡铂过敏反应的发生风险^[30]。

7.5 更换其他铂类药物 更换顺铂或奥沙利铂等铂类药物是卡铂过敏患者后续治疗的可选方案, 但需要关注患者对铂类类似物交叉敏感的风险, 更换药物后仍有可能再次发生铂类药物过敏反应。更换顺铂或奥沙利铂化疗时, 仍推荐严格的医疗监护、充分的预防性预处理(如地塞米松等), 以及慎重降低药物输注速度。

决定更换铂类类似物化疗前, 需兼顾考虑以下相关因素^[20]:

- ① 既往过敏反应的严重程度;
- ② 是否合并增加继发卡铂过敏风险的疾病,如近期心肌梗死史、中风和心律失常等;
- ③ 其他可替代合理治疗方案的可及性;
- ④ 过敏反应的潜在风险和更换的益处;
- ⑤ 患者对更换铂类治疗的意愿。

更换可替代铂类药物继续化疗,应向患者及其监护人沟通风险和获益,征得明确知情同意后签署知情同意书,化疗过程中需采取有效的预防措施,优先推荐患者到具备处理铂类过敏反应能力的医疗机构接受抗肿瘤治疗。

声明:本共识旨在为卡铂过敏反应的预防、诊断与治疗提出指导性意见,并非唯一的实践指南,不排除其他共识、意见与建议的合理性。专家团队及成员声明,本共识的制定与任何商业团体无利益冲突。

通信作者:张师前(山东大学齐鲁医院)

执笔作者:邱晨(山东大学齐鲁医院)

张师前(山东大学齐鲁医院)

参与讨论专家(按姓氏笔画顺序):

- 于云海(山东大学第二医院)
于浩(山东第一医科大学附属肿瘤医院)
王纯雁(辽宁省肿瘤医院)
王颖梅(天津医科大学总医院)
王静(湖南省肿瘤医院)
孔为民(首都医科大学附属北京妇产医院)
刘淑娟(空军军医大学西京医院)
许天敏(吉林大学第二医院)
阳志军(广西医科大学附属肿瘤医院)
李小平(北京大学人民医院)
李宁(中国医学科学院肿瘤医院)
李传保(山东大学齐鲁医院)
李奇灵(西安交通大学第一附属医院)
李莉(新疆医科大学附属肿瘤医院)
李富娟(青海省肿瘤医院)
邱晨(山东大学齐鲁医院)
邹冬玲(重庆大学附属肿瘤医院)
汪希鹏(上海交通大学医学院附属新华医院)
张师前(山东大学齐鲁医院)
张英丽(中国科学院大学附属肿瘤医院)
张颐(中国医科大学附属第一医院)
陈亮(山东第一医科大学附属肿瘤医院)
范江涛(广西医科大学第一附属医院)

- 林安(福建省肿瘤医院)
贺红英(广西医科大学附属柳铁中心医院)
袁勇(吉林省肿瘤医院)
黄奕(湖北省肿瘤医院)
曹英娟(山东大学齐鲁医院)
董延磊(山东大学第二医院)
温灏(复旦大学附属肿瘤医院)
樊晓妹(河北医科大学第四医院)

参考文献

- [1] RUGGIERO A, RIZZO D, CATALANO M, et al. Hypersensitivity to carboplatin in children with malignancy [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 201. DOI: 10.3389/fphar.2017.00201.
- [2] 广东省药学会. 铂类药物临床应用与不良反应管理专家共识[J]. *今日药学*, 2019, 29(9): 577-585.
- [3] CALVERT H. The clinical development of carboplatin - A personal perspective [J]. *Inorganica Chimica Acta*, 2019, 498: 118987. DOI: 10.1016/j.ica.2019.118987.
- [4] ZHANG C Y, XU C, GAO X Y, et al. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies [J]. *Theranostics*, 2022, 12(5): 2115-2132. DOI: 10.7150/thno.69424.
- [5] OGURI S, SAKAKIBARA T, MASE H, et al. Clinical pharmacokinetics of carboplatin [J]. *J Clin Pharmacol*, 1988, 28(3): 208-215. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1988.tb03134.x.
- [6] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科肿瘤铂类药物临床应用指南[J]. *协和医学杂志*, 2021, 12(6): 881-901.
- [7] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6): 490-500. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.06.07.
- [8] 黄惠涛, 郝洁, 张瑞. 卡铂按 AUC 计算剂量的计算方法研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(11): 2288-2292. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.11.036.
- [9] SLIESORAITIS S, CHIKHALE P J. Carboplatin hypersensitivity [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15(1): 13-18. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200501000-00003.
- [10] TAI Y H, TAI Y J, HSU H C, et al. Risk factors of hypersensitivity to carboplatin in patients with gynecologic malignancies [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 800. DOI: 10.3389/fphar.2017.00800.
- [11] MARKMAN M, ZANOTTI K, KULP B, et al. Relationship between a history of systemic allergic reactions and risk of subsequent carboplatin hypersensitivity [J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 89(3): 514-516. DOI: 10.1016/s0090-8258(03)00155-0.
- [12] THAM E H, CHENG Y K, TAY M H, et al. Evaluation and management of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents [J]. *Postgrad Med J*, 2015, 91(1073): 145-150. DOI: 10.1136/postgradmedj-2014-132686.
- [13] O'MALLEY D M, VETTER M H, COHN D E, et al. Outpatient desensitization in selected patients with platinum hypersensitivity reactions [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(3): 603-610. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.03.015.
- [14] SCHWARTZ J R, 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 [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 105(1): 81-83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.10.047.

- [15] GRAFODATSKAYA D, O'RIELLY D D, BEDARD K, et al. Practice guidelines for BRCA1/2 tumour testing in ovarian cancer [J]. *J Med Genet*, 2022. DOI: 10.1136/jmedgenet-2021-108238.
- [16] ALTWERGER G, FLORSHEIM E B, MENDERES G, et al. Impact of carboplatin hypersensitivity and desensitization on patients with recurrent ovarian cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(12): 2449-2456. DOI: 10.1007/s00432-018-2753-y.
- [17] DEMOLY P, ADKINSON N F, BROCKOW K, et al. International consensus on drug allergy [J]. *Allergy*, 2014, 69(4): 420-437. DOI: 10.1111/all.12350.
- [18] VULTAGGIO A, PETRELLA M C, TOMAO F, et al. The anti-IgE monoclonal antibody omalizumab as adjuvant treatment in desensitization to carboplatin in patients with ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2021, 38: 100880. DOI: 10.1016/j.gore.2021.100880.
- [19] 尹聪. 卡铂用于妇科肿瘤致过敏反应研究进展[J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2014, 30(5): 114-116.
- [20] PANDEY A, BHOSALE B, PANDITA V, et al. Carboplatin hypersensitivity in relapsed ovarian carcinoma: a therapeutic challenge [J]. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2014, 35(1): 17-20. DOI: 10.4103/0971-5851.133705.
- [21] SHUKUNAMI K, KUROKAWA T, KAWAKAMI Y, et al. Hypersensitivity reactions to intraperitoneal administration of carboplatin in ovarian cancer: the first report of a case [J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 72(3): 431-432. DOI: 10.1006/gyno.1998.5273.
- [22] 李晓桐, 翟所迪, 王强, 等. 《严重过敏反应急救指南》推荐意见[J]. 药物不良反应杂志, 2019, 21(2): 85-91. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2019.02.002.
- [23] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会环境与职业性皮肤病学组. 抗组胺药在皮肤科应用专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2017, 50(6): 393-396. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2017.06.001.
- [24] LAX T, LONG A D, BANERJI A. Skin testing in the evaluation and management of carboplatin-related hypersensitivity reactions [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, 3(6): 856-862. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.07.003.
- [25] OTANI I M, WONG J, BANERJI A. Platinum chemotherapy hypersensitivity: prevalence and management [J]. *Immunol Allergy Clin N Am*, 2017, 37(4): 663-677. DOI: 10.1016/j.iac.2017.06.003.
- [26] CHOI J, HARNETT P, FULCHER D A. Carboplatin desensitization [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004, 93(2): 137-141. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61465-2.
- [27] BRUCHIM I, GOLDBERG A, FISHMAN A, et al. Carboplatin hypersensitivity: evaluation and successful desensitization protocol [J]. *Immunotherapy*, 2014, 6(8): 905-912. DOI: 10.2217/imt.14.71.
- [28] 王兰, 严丽梅. 快速脱敏疗法在卡铂过敏患者中的应用研究[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(9): 947-950. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201909011.
- [29] O'CEARBHAILL 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 [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(3): 326-331. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.10.070.
- [30] NAVO M, KUNTHUR A, BADELL M L, et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(2): 608-613. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.04.002.

收稿日期: 2022-06-28 校稿: 李征于静

本文引用格式: 妇科肿瘤卡铂化疗所致过敏反应的中国专家共识(2022年版)[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(4): 413-421. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.04.01.

Cite this article as: China expert consensus on hypersensitivity reactions induced by carboplatin chemotherapy of gynecologic tumors in China (2022 Edition) [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(4): 413-421. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.04.01.