

Федеральное  
государственное  
бюджетное учреждение  
«Национальный  
медицинский  
исследовательский центр  
онкологии»

им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России  
(Москва, Россия)

# ДЕСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ II ФАЗЫ

А.А. Румянцев, А.Ю. Анохин, С.Л. Гуторов, М.Е. Абрамов,  
Т.Е. Тихомирова, С.А. Тюляндин

## DESENSITIZATION THERAPY FOR OVERCOMING HYPERSENSITIVITY REACTIONS IN OVARIAN CANCER: A PROSPECTIVE PHASE II STUDY

**А.А. Румянцев**

Кандидат медицинских наук,  
заведующий отделением  
противоопухолевой лекарственной  
терапии № 4 отдела лекарственного  
лечения НИИ клинической онкологии  
им. академика РАН  
и РАМН Н.Н. Трубецкой  
ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России,  
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 23.  
ORCID: 0000-0003-4443-9974.

**А.Ю. Анохин**

Кандидат медицинских наук,  
врач-онколог,  
научный сотрудник отделения  
противоопухолевой лекарственной  
терапии № 4 отдела лекарственного  
лечения.

**С.Л. Гуторов**

Доктор медицинских наук, ведущий  
научный сотрудник отделения  
противоопухолевой лекарственной  
терапии № 4 отдела  
лекарственного лечения.  
ORCID: 0000-0001-5912-1155.

**М.Е. Абрамов**

Кандидат медицинских наук, старший  
научный сотрудник отделения  
противоопухолевой лекарственной  
терапии № 4 отдела  
лекарственного лечения.  
ORCID: 0000-0003-4754-2352.

**Т.Е. Тихомирова**

Врач-онколог отделения  
противоопухолевой лекарственной  
терапии № 4 отдела  
лекарственного лечения.  
ORCID: 0000-0002-7313-4013.

**С.А. Тюляндин**

Доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник отделения  
лекарственных методов лечения  
(химиотерапевтического) № 2 отдела  
лекарственного лечения.  
ORCID: 0000-0001-9807-2229.

**А.А. Rumyantsev**

MD, PhD, Head of Department of Medical  
Oncology №4, N.N. Blokhin National Medical  
Research Center of Oncology,  
115522, Moscow, Kasbirskskoe sh., 23.  
ORCID: 0000-0003-4443-9974.

**A.Yu. Anokhin**

MD, PhD, Research Associate of Department of  
Medical Oncology № 4, N.N. Blokhin National  
Medical Research Center of Oncology.

**S.L. Gutorov**

MD, PhD, Lead Research Associate of  
Department of Medical Oncology № 4,  
N.N. Blokhin National Medical Research  
Center of Oncology.  
ORCID: 0000-0001-5912-1155.

**M.E. Abramov**

MD, PhD, Senior Research Associate of  
Department of Medical Oncology № 4,  
N.N. Blokhin National Medical Research  
Center of Oncology.  
ORCID: 0000-0003-4754-2352.

**T.E. Tikhomirova**

MD, Oncologist, Department of Medical  
Oncology № 4, N.N. Blokhin National Medical  
Research Center of Oncology.  
ORCID: 0000-0002-7313-4013.

**S.A. Tjulandin**

MD, PhD, Prof. Chief Scientific Associate,  
Department of Chemotherapy № 2,  
N.N. Blokhin National Medical Research  
Center of Oncology.  
ORCID: 0000-0001-9807-2229.

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность десенсибилизирующей терапии для преодоления реакций гиперчувствительности к противоопухолевым препаратам у пациенток с рецидивирующим раком яичников (РЯ).

**Материалы и методы:** одноцентровое проспективное исследование II фазы проведено с января 2020 по декабрь 2024 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Бло-

хина. Включались пациентки с распространенным или рецидивирующим раком яичников, маточных труб или с первичной перитонеальной карциномой, у которых развились реакции гиперчувствительности при введении платиносодержащих препаратов и/или таксанов. Использовался четырехступенчатый протокол десенсибилизации с премедикацией антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами. Первичной конечной точкой была частота успешного проведения десенсибилизирующей терапии.

**Результаты:** в исследование была включена 41 пациентка, медиана возраста составила 53 года (30–74), медиана количества линий предшествующей терапии составила 2 линии, наиболее частой причиной гиперчувствительности был карбоплатин (80,5% случаев). По результатам исследования десенсибилизирующая терапия была успешно проведена у 37 (90,2%) пациенток. Из 160 запланированных курсов химиотерапии успешно выполнено 154 (96,3%). Все реакции гиперчувствительности, развившиеся в процессе десенсибилизации, были легкой степени тяжести (I–II степени по СТСАЕ).

**Заключение:** десенсибилизирующая терапия является высокоэффективным и безопасным методом преодоления гиперчувствительности к химиопрепаратам у пациенток с рецидивирующим раком яичников. Четырехступенчатый протокол десенсибилизации может быть рекомендован для широкого применения в клинической практике онкологических учреждений.

**Ключевые слова:** рак яичников, десенсибилизация, гиперчувствительность, карбоплатин, платиносодержащие препараты, химиотерапия.

**Objective:** To evaluate the efficacy and safety of desensitization therapy for overcoming hypersensitivity reactions to anticancer drugs in patients with recurrent ovarian cancer.

**Materials and Methods:** a single-center prospective phase II study conducted from January 2020 to December 2024 at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Patients with advanced or recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma who developed hypersensitivity reactions to platinum-containing agents and/or taxanes were enrolled. A four-step desensitization protocol with antihistamine and glucocorticosteroid premedication was used. The primary endpoint was the rate of successful desensitization therapy.

**Results:** forty-one patients were included in the study, with a median age of 53 years (30–74) and a median of 2 prior treatment lines. Carboplatin was the most frequent cause of hypersensitivity (80.5% of cases). Desensitization therapy was successfully completed in 37 (90.2%) patients. Of 160 planned chemotherapy cycles, 154 (96.3%) were successfully delivered. All hypersensitivity reactions that occurred during desensitization were mild (grade 1-2 by CTCAE).

**Conclusion:** desensitization therapy is a highly effective and safe method for overcoming hypersensitivity to chemotherapeutic agents in patients with recurrent ovarian cancer. The four-step desensitization protocol can be recommended for widespread use in clinical practice at various cancer facilities.

**Key words:** ovarian cancer, desensitization therapy, hypersensitivity, carboplatin, platinum agents, chemotherapy.

## Введение

Платиносодержащая химиотерапия – основа системного лечения распространенного рака яичников на разных этапах течения заболевания [1, 2]. Развитие же реакций гиперчувствительности лимитирует ее применение. Формирование таких реакций представляет собой серьезную клиническую проблему, которая может приводить к прекращению эффективной терапии и оказывать негативное влияние на возможности проведения противоопухолевой терапии. Именно на фоне применения платиновых производных наиболее часто формируются реакции гиперчувствительности – например, для карбоплатина репортируемая частота их развития достигает 25% при повторных применениях препарата [3].

Отказ от использования платиновых агентов с назначением альтернативных неплатиновых схем химиотерапии может позволить повысить непосредственную безопасность противоопухолевой терапии, однако это ассоциируется с ухудшением отдаленных результатов лечения пациенток – очевидно, по причине исключения из режимов терапии противоопухолевых агентов, наиболее активных при распространен-

ном РЯ [4, 5]. Замена платинового агента – например, карбоплатина, – на цисплатин может помочь снизить риски рецидивирования реакций гиперчувствительности, но у 20–30% пациенток формируются перекрестные реакции. Кроме того, использование такого подхода допустимо не во всех клинических сценариях. Альтернативные неплатиновые схемы химиотерапии (монотерапия доксорубицином, гемцитабином, топотеканом и другими препаратами) демонстрируют низкую эффективность [6].

Десенсибилизация представляет собой процедуру постепенного введения возрастающих концентраций препарата, позволяющую преодолеть гиперчувствительность и продолжить противоопухолевое лечение. Механизм десенсибилизации основан на временном снижении чувствительности тучных клеток и базофилов, которая достигается путем постепенного увеличения концентрации аллергена [7]. Это позволяет избежать массивной дегрануляции эффекторных клеток и развития системной анафилаксии. Первые протоколы десенсибилизации были разработаны в начале 2000-х гг. и показали высокую эффектив-

ность с частотой проведения успешных процедур десенсибилизации  $\geq 90\%$ . Последующие исследования подтвердили безопасность и эффективность данного подхода в различных клинических центрах [8–11].

Несмотря на высокую общую эффективность десенсибилизации, у отдельных пациенток процедура не оканчивается успешно, что приводит к необходимости поиска альтернативных терапевтических подходов. Выявление факторов, ассоциированных с неудачей десенсибилизации, может способствовать улучшению отбора пациенток и оптимизации протоколов процедуры. Предыдущие исследования показали, что факторами риска неудачи десенсибилизации могут быть тяжесть исходной реакции гиперчувствительности, тип препарата, возраст пациентки и количество предшествующих курсов химиотерапии. Однако большинство опубликованных работ включали гетерогенные группы пациенток с различными онкологическими заболеваниями, что затрудняло интерпретацию результатов применительно к раку яичников. В России метод десенсибилизации также применяется редко в силу различных клинических и организационных причин.

С целью анализа безопасности десенсибилизирующей терапии нами было проведено проспективное исследование II фазы по оценке эффективности десенсибилизирующей терапии при распространенном раке яичников.

## Материалы и методы

Нами было проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, включившее пациенток с диагнозами: распространенный РЯ, рак маточных труб, первичная перитонеальная карцинома (стадии FIGO III–IV), или с прогрессированием опухолевого процесса после ранее проведенного лечения. У включенных больных было отмечено развитие аллергических реакций при введении платиносодержащих препаратов (карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин) и/или таксанов (паклитаксел, доцетаксел). Исследование проводилось с января 2020 по декабрь 2024 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Основными критериями включения в данное исследование были: возраст старше 18 лет, морфологически верифицированный рак яичников вне зависимости от гистологического подтипа опухоли, наличие доказанной реакции гиперчувствительности любого типа и выраженности по СТСАЕ, вызванной введением платинового противоопухолевого агента или таксана, общий статус пациента по шкале ECOG  $\leq 2$  баллов и отсутствие противопоказаний к проведению противоопухолевой терапии со стороны других органов и систем. Оценка развития реакций гиперчувствительности проводилась на основании данных медицинской документации, сбора жалоб и анамнеза пациенток. Проведение специфических кожных проб с целью подтверж-

дения наличия аллергической реакции не было предусмотрено в связи с неудовлетворительными показателями чувствительности и специфичности [12]. Из исследования исключались пациентки, которым можно было проводить или назначать альтернативные методы противоопухолевого лечения, включая возможность замены лекарственного препарата, вызвавшего аллергическую реакцию, на иной препарат того же класса без риска снижения клинической эффективности и/или развития других лимитирующих нежелательных явлений, а также пациентки с прогрессированием опухолевого процесса на фоне проведения химиотерапии, вызвавшей необходимость в использовании десенсибилизирующей схемы лечения.

В качестве первичной конечной точки исследования была выбрана частота успешного проведения десенсибилизирующей терапии. Данная конечная точка определялась как отношение количества пациенток, прошедших все курсы химиотерапии, к общему количеству пациенток, включенных в исследование. Дополнительно был запланирован анализ количества успешно проведенных курсов химиотерапии, который определялся как отношение количества курсов химиотерапии, в ходе которых не было отмечено развития реакций гиперчувствительности  $\geq 1$  степени к общему количеству запланированных курсов химиотерапии.

Протокол десенсибилизации включал дробное введение препарата, вызвавшего аллергическую реакцию и профилактическое применение препаратов, снижающих риск гиперчувствительности (H1-гистаминоблокаторы, глюкокортикостероиды). При лечении пациенток нужно было обязательно следовать выбранному протоколу десенсибилизации при проведении каждого последующего курса лечения. Использовалась следующая схема десенсибилизации [11]:

- Фексофенадин 60 мг внутрь 2 раза в сутки начиная за 24 ч до проведения химиотерапии; 120 мг внутрь за 3 часа до химиотерапии;
- Дексаметазон 20 мг в/м, в/в или внутрь за 12 ч до химиотерапии; 20 мг за 3 часа до химиотерапии; 20 мг в/в за 30 минут до химиотерапии;
- Фамотидин 20 мг в/в за 30 минут до химиотерапии;
- Дифенгидрамин 50 мг в/в за 30 минут до химиотерапии, далее 25 мг каждые 4 часа – 3 введения;
- Дробное введение противоопухолевого препарата: суммарная доза препарата дробно разводилась на 4 флакона 0,9% раствора NaCl (для карбоплатина, цисплатина, паклитаксела и доцетаксела) или 5% раствора декстрозы (для оксалиплатина):
  1. 1/1000 суммарной дозы на 30 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение 30 мин;
  2. 1/100 суммарной дозы на 50 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение 30 мин;

3. 1/10 суммарной дозы на 100 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение 60 мин;

4. После этого вводилась вся оставшаяся доза препарата, разведенная на 250 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение  $\geq 90$  мин.

Предполагалось, что проведение десенсибилизирующей терапии можно будет успешно провести у  $\geq 85\%$  пациенток с распространенным раком яичников. При значении нулевой гипотезы в 60% и вышеуказанном предполагаемом пороговом уровне успешной десенсибилизации в исследование было необходимо включить 41 пациентку, при условии значения  $\beta=0,2$  (мощность исследования – 80%), двустороннем критерии  $\alpha=0,05$  и потере данных по 5% пациенток для того, чтобы достоверно отвергнуть нулевую гипотезу.

## Результаты

Всего за вышеуказанный период времени в исследование была включена 41 пациентка, характеристики анализируемой популяции приведены в таблице 1. У всех включенных пациенток ранее от-

мечалось развитие реакции гиперчувствительности на фоне противоопухолевой терапии, после чего была проведена химиотерапия с использованием десенсибилизирующей методики введения противоопухолевых препаратов. У большинства пациенток гистологический подтип опухоли соответствовал серозному раку высокой степени злокачественности, у каждой третьей пациентки определялись патогенные мутации в генах *BRCA1/2*, что типично для анализируемой популяции.

В рамках данного исследования было суммарно запланировано проведение 160 курсов противоопухолевой терапии с включением препаратов, ранее вызвавших реакцию гиперчувствительности. Медиана количества курсов, запланированных к проведению, составила 4 (от 1 до 6 курсов). По результатам исследования, химиотерапия с использованием десенсибилизирующей методики введения препаратов была успешно проведена у 37 (90,2%) пациенток. Таким образом, первичная конечная точка исследования была достигнута. Неудача десенсибилизирующей терапии в

Таблица 1.

Клинические характеристики пациенток (n=41)

| Параметр  | Значение        |
|---|-----------------|
| Возраст, медиана (min – max)                                      | 53 года (30–74) |
| Препарат, вызвавший гиперчувствительность                         |                 |
| • Карбоплатин   | 33 (80,5%)      |
| • Цисплатин   | 4 (9,8%)        |
| • Оксалиплатин  | 1 (2,4%)        |
| • Таксаны   | 3 (7,3%)        |
| Гистологический тип опухоли                                       |                 |
| • Серозный рак high-grade   | 36 (87,8%)      |
| • Другие гистотипы  | 5 (12,2%)       |
| Мутационный статус  |                 |
| • Мутация <i>BRCA1/2</i>  | 13 (31,7%)      |
| • «Дикий» тип генов <i>BRCA</i>                                   | 28 (68,3%)      |
| Терапия PARP-ингибитором до десенсибилизации                      |                 |
| • Да  | 10 (24,4%)      |
| • Нет   | 31 (75,6%)      |
| Число линий терапии до гиперчувствительности, медиана (min – max) | 2 (1–5)         |
| Степень реакции гиперчувствительности                             |                 |
| • I–II  | 32 (78,0%)      |
| • III–IV  | 9 (22,0%)       |
| Проявления реакции гиперчувствительности*                         |                 |
| • Кожные  | 35 (85,4%)      |
| • Респираторные   | 20 (48,8%)      |
| • Желудочно-кишечные  | 18 (43,9%)      |
| • Сердечно-сосудистые   | 10 (24,4%)      |

\* Сумма превышает 100%, так как у одной пациентки могло быть более одного клинического проявления развития реакции гиперчувствительности.

виде повторного развития реакции гиперчувствительности констатировалась у 4 (9,8%) пациенток. При этом все реакции, отмеченные в процессе десенсибилизирующей терапии, были отнесены к I–II степени по классификации STCAE, что подчеркивает безопасность проведения десенсибилизирующей терапии. Из 160 запланированных курсов химиотерапии было успешно проведено 154 (96,3%).

С целью уточнения независимого влияния факторов, потенциально оказывающих влияние на результативность проведения десенсибилизирующей терапии, был проведен регрессионный логистический анализ, результаты которого суммированы в таблице 2.

Ни один из проанализированных факторов не продемонстрировал достоверной ассоциации с эффективностью десенсибилизирующей терапии. Наличие мутаций в генах *BRCA1/2* продемонстрировало тенденцию к увеличению шансов неудачи десенсибилизации (ОШ 5,54; 95% ДИ: 0,64–21,2;  $p=0,155$ ), однако статистическая достоверность различий отсутствовала, что также относится и к молодому возрасту пациенток (ОШ 0,78; 95% ДИ: 0,05–6,96;  $p=0,843$ ). Исходная распространенность процесса (стадия FIGO III–IV) не влияла на успешность десенсибилизации (ОШ 0,83; 95% ДИ: 0,10–17,9;  $p=0,877$ ), равно как и предлеченность пациенток с точки зрения количества предшествующих линий системной терапии (ОШ 0,44; 95% ДИ: 0,02–3,81;  $p=0,491$ ). Степень тяжести исходной реакции гиперчувствительности продемонстрировала тенденцию к увеличению риска неудачи (ОШ=1,18; 95% ДИ: 0,79–15,7;  $p=0,102$ ). Наиболее значимым фактором оказалось вовлечение различных систем организма в реакцию гиперчувствительности: этот показатель ассоциировался с увеличением шансов неудачи десенсибилизации (ОШ=6,06; 95% ДИ: 1,28–52,1;  $p=0,051$ ) при пограничных значениях статистической значимости.

## Обсуждение

Настоящее исследование подтвердило высокую эффективность протокола десенсибилизации у пациенток с рецидивирующим раком яичников, показав успешность процедуры у 90,2% больных. Этот результат полностью согласуется с данными зарубежных работ в указанной области. Например, М.С. Castells et al. в своем исследовании продемонстрировали эффективность десенсибилизации в 92% случаев [8], R. Madrigal-Burgaleta et al. сообщили об успешности процедуры у 91% пациенток [9]. Наши результаты (90,2%) практически идентичны этим данным, что подтверждает воспроизводимость методики в различных клинических центрах.

Четырехступенчатый протокол, использованный нами в рамках проспективного исследования, показал высокие результаты по эффективности и безопасности применения короткой схемы десенсибилизации [11, 13, 14]. Особенно важно отметить безопасность процедуры в нашем исследовании – все реакции гиперчувствительности, возникшие во время проведения процедуры десенсибилизации, были легкой степени тяжести (I–II степени по классификации STCAE). Это также соответствует данным литературы и выводам других авторов, изучавших эффективность и безопасность проведения десенсибилизирующей химиотерапии [8].

У настоящего исследования имеется ряд ограничений. Прежде всего, к ним относится малый размер выборки, что уменьшает статистическую мощность для проведения подгруппового анализа, особенно в совокупности с малым количеством наблюдаемых событий. Высокая эффективность методики десенсибилизации привела к тому, что в анализируемой популяции пациенток было отмечено всего 4 случая неудачи десенсибилизации, что снизило точность оценок отношений шансов в регрессионном анализе.

Таблица 2.

Результаты однофакторного логистического анализа факторов риска неудачи десенсибилизации

| Фактор                                | ОШ*  | 95% ДИ**  | Значимость (p) |
|---------------------------------------|------|-----------|----------------|
| Возраст <60 лет                       | 0,78 | 0,05–6,96 | 0,843          |
| Мутация <i>BRCA1/2</i>                | 5,54 | 0,64–21,2 | 0,155          |
| Стадия FIGO III–IV                    | 0,83 | 0,10–17,9 | 0,877          |
| ≥2 линии системной терапии в анамнезе | 0,44 | 0,02–3,81 | 0,491          |
| Степень реакции гиперчувствительности | 1,18 | 0,79–15,7 | 0,102          |
| Вовлечение различных систем***        | 6,06 | 1,28–52,1 | 0,051          |

Примечание. \* ОШ – отношение шансов; \*\* ДИ – доверительный интервал; \*\*\* рассчитывалось как появление симптомов со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой системы, кожных покровов и слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта.

Далее, одноцентровой характер исследования может ограничивать обобщаемость результатов и возможность их экстраполяции. Отсутствие контрольной группы – еще одно ограничение, – не позволяет напрямую сравнивать эффективность десенсибилизации с альтернативными подходами к лечению. Кроме того, относительно короткий период наблюдения не позволяет оценить долгосрочные исходы лечения и влияние десенсибилизации на общую выживаемость пациенток.

Тем не менее наше исследование представляет ценные данные о том, что процедуру десенсибилизации можно использовать для обеспечения возможности проведения противоопухолевой химиотерапии в реальной клинической практике у пациенток с распространенным раком яичников. Имплементиро-

ванный протокол десенсибилизации включает премедикацию с рутинно применяющимися и широко доступными препаратами, предлагает 4 простых шага титрования дозы и демонстрирует хороший профиль безопасности, что делает возможным его применение в условиях различных онкологических учреждений.

### Заключение

Десенсибилизация является высокоэффективным и безопасным методом преодоления гиперчувствительности к химиопрепаратам у пациенток с рецидивирующим раком яичников. Результаты настоящего исследования подтверждают целесообразность широкого применения протокола десенсибилизации в клинической практике лечения распространенного рака яичников.

### Список литературы

1. Chator C., Chevrier M., Frenel J.S., Guyon F., Sabatier R., Pomel C., et al. Role of platinum-free interval (PFI) and maintenance therapies in recurrent ovarian cancer to explain survival. An analysis from the French real-world ESME Ovarian Database // *Gynecol Oncol.* – 2025. – Vol. 201. – P. 17–25.
2. Colombo N., Sessa C., Bois A.D., Ledermann J., McCluggage W., McNeish I., et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease // *Int J Gynecol Cancer.* – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 728–60.
3. Markman M., Kennedy A., Webster K., Elson P., Peterson G., Kulp B., et al. Clinical Features of Hypersensitivity Reactions to Carboplatin // *J Clin Oncol.* – 1999. – Vol. 17, № 4. – P. 1141–1141.
4. Altwerger G., Florsheim E.B., Menderes G., Black J., Schwab C., Gressel G.M., et al. Impact of carboplatin hypersensitivity and desensitization on patients with recurrent ovarian cancer // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 144, № 12. – P. 2449–56.
5. Narui C., Tanabe H., Shapiro J.S., Nagayoshi Y., Maruta T., Inoue M., et al. Readministration of Platinum Agents in Recurrent Ovarian Cancer Patients Who Developed Hypersensitivity Reactions to Carboplatin // *In Vivo.* – 2019. – Vol. 33, № 6. – P. 2045–50.
6. Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S., Israelyan E.R., Pokataev I.A., Fedyanin M.Yu., Glazkova E.V., et al. Efficacy of non-platinum chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer: a meta-analysis // *Malig Tumours.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 21–35.
7. Castells M. Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic Inflammatory Diseases: The Role of Desensitizations // *Front Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1472.
8. Castells M.C., Tennant N.M., Sloane D.E., Ida Hsu F., Barrett N.A., Hong D.I., et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases // *J Allergy Clin Immunol.* – 2008. – Vol. 122, № 3. – P. 574–80.
9. Madrigal Burgaleta R., Berges Gimeno M.P., Angel Pereira D., Ferreira Monteagudo R., Guillen Ponce C., Pueyo C., et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment // *Allergy.* – 2013. – Vol. 68, № 7. – P. 853–61.
10. Shenderov F., Chang C., Cauff B., Ballesta C., Schaefer A.M., Kramer D., et al. A New Successful Rapid Desensitization Protocol for Hypersensitivity Reactions to Carboplatin and Rituximab in the Pediatric Setting // *Blood.* – 2020. – Vol. 136, Supplement 1. – P. 29–30.
11. Takase N., Matsumoto K., Onoe T., Kitao A., Tanioka M., Kikukawa Y., et al. 4-step 4-h carboplatin desensitization protocol for patients with gynecological malignancies showing platinum hypersensitivity: a retrospective study // *Int J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 566–73.
12. Gomez R., Harter P., Lück H.J., Traut A., Kommos S., Kandel M., et al. Carboplatin Hypersensitivity // *Int J Gynecol Cancer.* – 2009. – Vol. 19, № 7. – P. 1284–7.
13. Li Q., Cohn D., Waller A., Backes F., Copeland L., Fowler J., et al. Outpatient rapid 4-step desensitization for gynecologic oncology patients with mild to low-risk, moderate hypersensitivity reactions to carboplatin/cisplatin // *Gynecol Oncol.* – 2014. – Vol. 135, № 1. – P. 90–4.
14. Nishimura M., Sakai H., Onoe T., Boku S., Yokoyama T., Kadokura G., et al. 4-step, 2-h carboplatin desensitization in Japanese patients with ovarian cancer: a prospective study // *Int J Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 26, № 8. – P. 1553–60.

## References

1. *Chator C., Chevrier M., Frenel J.S., Guyon F., Sabatier R., Pomel C., et al.* Role of platinum-free interval (PFI) and maintenance therapies in recurrent ovarian cancer to explain survival. An analysis from the French real-world ESME Ovarian Database. *Gynecol Oncol.* 2025; 201: 17-25.
2. *Colombo N., Sessa C., Bois A.D., Ledermann J., McCluggage W., McNeish I., et al.* ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer.* 2019; 29(4): 728-60.
3. *Markman M., Kennedy A., Webster K., Elson P., Peterson G., Kulp B., et al.* Clinical Features of Hypersensitivity Reactions to Carboplatin. *J Clin Oncol.* 1999; 17(4): 1141-1141.
4. *Altwerger G., Florsheim E.B., Menderes G., Black J., Schwab C., Gressel G.M., et al.* Impact of carboplatin hypersensitivity and desensitization on patients with recurrent ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018; 144(12): 2449-56.
5. *Narui C., Tanabe H., Shapiro J.S., Nagayoshi Y., Maruta T., Inoue M., et al.* Readministration of Platinum Agents in Recurrent Ovarian Cancer Patients Who Developed Hypersensitivity Reactions to Carboplatin. *In Vivo.* 2019; 33(6): 2045-50.
6. *Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S., Israelyan E.R., Pokataev I.A., Fedyanin M.Yu., Glazkova E.V., et al.* Efficacy of non-platinum chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer: a meta-analysis. *Malig Tumours.* 2022; 12(1): 21-35.
7. *Castells M.* Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic Inflammatory Diseases: The Role of Desensitizations. *Front Immunol.* 2017; 8: 1472.
8. *Castells M.C., Tennant N.M., Sloane D.E., Ida Hsu F., Barrett N.A., Hong D.I., et al.* Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(3): 574-80.
9. *Madrigal Burgaleta R., Berges Gimeno M.P., Angel Pereira D., Ferreira Monteagudo R., Guillen Ponce C., Pueyo C., et al.* Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy.* 2013; 68(7): 853-61.
10. *Sbenderov F., Chang C., Cauff B., Ballestas C., Schaefer A.M., Kramer D., et al.* A New Successful Rapid Desensitization Protocol for Hypersensitivity Reactions to Carboplatin and Rituximab in the Pediatric Setting. *Blood.* 2020; 136(Supplement 1): 29-30.
11. *Takase N., Matsumoto K., Onoe T., Kitao A., Tanioka M., Kikukawa Y., et al.* 4-step 4-h carboplatin desensitization protocol for patients with gynecological malignancies showing platinum hypersensitivity: a retrospective study. *Int J Clin Oncol.* 2015; 20(3): 566-73.
12. *Gomez R., Harter P., Lück H.J., Traut A., Kommos S., Kandel M., et al.* Carboplatin Hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19(7): 1284-7.
13. *Li Q., Cobn D., Waller A., Backes F., Copeland L., Fowler J., et al.* Outpatient rapid 4-step desensitization for gynecologic oncology patients with mild to low-risk, moderate hypersensitivity reactions to carboplatin/cisplatin. *Gynecol Oncol.* 2014; 135(1): 90-4.
14. *Nishimura M., Sakai H., Onoe T., Boku S., Yokoyama T., Kadokura G., et al.* 4-step, 2-h carboplatin desensitization in Japanese patients with ovarian cancer: a prospective study. *Int J Clin Oncol.* 2021; 26(8): 1553-60.