

Kemoterapötik Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Gözde KÖYÜ
Ferda Öner ERKEKOL

Giriş

Aynı veya benzer kemoterapi ajanlarıyla tekrarlanan kür alan hastalarda bu ajanlara karşı duyarlanma ve tekrar karşılaşma sonrasında aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmesi giderek artmaktadır (1,2). Kemoterapi ajanlarının neden olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonları, bir sonraki uygulamada daha ağır reaksiyona ve hatta ölüme neden olabile potansiyelleri nedeniyle bu ajanların kullanımını kısıtlar (3,4). Alerjik reaksiyon gelişmiş hastalarda, premedikasyon uygulamasının ve/veya infüzyon hızının azaltılmasının, ilacın tolere edilmesi konusunda her zaman başarılı olamadığı bilinmektedir (5).

İlaçlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmesi durumunda hekimlerin, tedavinin devamı veya sonlandırılması ve bunların riskleri konusunda karar vermesi gerekmektedir. Ancak kemoterapötik ajanlar söz konusu olduğunda tedavinin kesilmesi kararı kolay alınamamaktadır. Alternatif kemoterapi rejimlerinin etkililiği de, tümör duyarlılığı/duyarsızlığı nedeniyle genellikle sınırlı olduğundan kolaylıkla ilaç değişimi yapılamamaktadır. Bu durum hastalar için önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir.

İmmünopatogenetik olarak ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, Gell-Coombs sınıflandırmasında, Tip 1: IgE aracılı reaksiyonlar, Tip 2: sitotoksik reaksiyonlar (immün hemolitik anemi, immün trombositopeni, immün granülositopeni, vaskülitik sendromlar), Tip 3: immün kompleks reaksiyonları (serum hastalığı), Tip 4: T hücre aracılı reaksiyonlar (kontakt dermatit, makülopapüler ekzantemler, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Steven Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz) olmak üzere dört tipte sınıflandırılmaktadır (6,7).

Klinik olarak ise, erken tip ve erken tip olmayan (gecikmiş) reaksiyonlar olarak sınıflandırılmaktadır. Erken tip reaksiyonlar ilaç kullanımı sonrasında 1-6 saat içinde ortaya çıkan, IgE aracılı anafilaktik reaksiyonlar (tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonları) ve IgE aracılı olmayan ama klinik olarak anafilaktik reaksiyonları taklit eden anafilaktoid (non-immünolojik) reaksiyonlardan oluşmaktadır (7,8). Kemoterapötiklerle erken tip olmayan (gecikmiş) reaksiyonlar (tip 2, tip 3, tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonlarına bağlı gelişen tablolar) da bildirilmektedir ancak bu yazıda yalnız erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarından söz edilecektir (9). Bunun nedeni, erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının diğerlerine göre daha sık görülmesi ve bu grup hastada hızlı desensitizasyon şansı bulunmasıdır. Hızlı desensitizasyon, ilaç antijenlerine karşı geçici bir yanıtızsızlık oluşturulup hastaların aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştirdiği ajanı tolere etmesini sağlayabilmekte ve böylece hastalara tümörlerinin duyarlı olduğu birinci basamak ajanlarla tedavi şansı verilebilmektedir (2,9-12).

Aşağıda öncelikle kemoterapötiklere bağlı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları genel başlıklar altında değerlendirilecek, daha sonra bazı kemoterapötik gruplarına bağlı reaksiyonlar ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Kemoterapötiklere Bağlı Erken Tip Aşırı Reaksiyon Mekanizmaları

Erken tip reaksiyonlar, yukarıda belirtildiği gibi, IgE aracılı anafilaktik reaksiyonlar (tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonları) ile non-immünolojik anafilaktoid reaksiyonlardan oluşmaktadır (7,8).

IgE Aracılı Anafilaktik Reaksiyonlar

İlaç antijenleri, hastalarda tekrarlayan kürler sonrasında spesifik IgE oluşumu ve onun sonucu olarak duyarlanmaya neden olabilirler (13). İlaç antijenlerinin mast hücre ve/veya bazofillerdeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (FcεR1) bağlı spesifik IgE'ye çapraz bağlanmasıyla mast hücre ve bazofillerden enflamatuar mediyatörler salınır. Bu mediyatörler vazoaaktif aminler (histamin), proteolitik enzimler (triptaz), araşidonik asit metabolitleri (prostaglandin ve lökotrienler), proteoglikanlardır (heparin) ve salınmalarıyla bazı semptomlar ortaya çıkar. Kutanöz, solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal sistem gibi organ sistemleri etkilenebilir, anafilaksiye bağlı ölümler görülebilir. (14,15).

Non-immünolojik Mekanizmalara Bağlı Erken Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Non-immünolojik mekanizmalara bağlı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları, önceden duyarlanma olmaksızın ilaç antijeni ile ilk karşılaşmada ortaya çıkabilen reaksi-

yonlardır. Bilinen bir IgE mekanizması olmaksızın mast hücre ve/veya bazofillerden mediyatör salınması gerçekleşir. Sorumlu mekanizma genellikle kompleman aktivasyonu ve/veya doğrudan mediyatör salımıdır. (1,16). Klinik semptom ve bulgular ise IgE aracılı reaksiyonlara benzer.

Risk Faktörleri

Kemoterapötiklere bağlı erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları için tanımlanmış kesin risk faktörleri yoktur. Ancak bazı çalışmalarda, geçmişte alerjik hastalık öyküsü (alerjik rinit, astım, ilaç alerjisi, venom alerjisi) bulunması, tedaviye 1-2 yıldan uzun süre ara verilmiş olması ve yaş (<60-70 yaş) gibi durumların risk faktörü olduğu bulunmuştur (17-26).

Semptom ve Bulgular

İlaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları ciltle sınırlı reaksiyonlar olarak ortaya çıkabileceği gibi, çoklu organ tutulumu ve anafilaksi ile de sonuçlanabilir (1,2). Tipik semptom ve bulgular kutanöz (palmar veya tüm vücutta eritem, kızarma, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem), kardiyovasküler (göğüs ağrısı, taşikardi, presenkop, hipotansiyon, hipertansiyon, senkop, kardiyovasküler kollaps), solunumsal (öksürük, nefes darlığı, bronkospazm, oksijen desatürasyonu, larenks ödemi), nazal (hapşırık, konjesyon), gastrointestinal (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, abdominal distansiyon), nöromusküler (baş ağrısı, görme bozukluğu, sırt ve boyun ağrısı, hissizlik, güçsüzlük) sistem tutulumu şeklinde olabilir (27-31). Kemoterapötiklere bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında hipertansiyon, sırt ile göğüs ağrısı, ateş ve titreme gibi atipik bulguların da görülebileceği unutulmamalıdır (32,33).

Reaksiyonlarda semptomlar tipik olarak ilaç infüzyonu sırasında ortaya çıkar veya maruziyet sonrası birkaç dakika içinde başlar (31,32). Ancak erken tip reaksiyonlarda semptomların oluşmasının 6 saate kadar uzayabileceği unutulmamalıdır.

Tanı

İlaça karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu tanısı öykü ve klinik bulguların değerlendirilmesiyle konulur. Mümkün olan durumlarda cilt testleri, *in-vitro* testler ve provokasyon testleri ile tanı desteklenmelidir.

Öyküde reaksiyonun gelişme zamanı (kaçıncı dozda ve ilacın verilmeye başlanma-

sından ne kadar sonra reaksiyonların geliştiği), semptomların ilaç alerjisi ile uyumlu olup olmadığı dikkatle değerlendirilmelidir. Örneğin taksanlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları genellikle ilk dozlarda gözlenmekteyken, platin tuzlarına karşı reaksiyonlar 6-7. dozdan sonra ortaya çıkar (9).

Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısı, *in-vivo* olarak cilt testleri veya *in-vitro* olarak ilaca spesifik IgE antikorlarının gösterilmesiyle desteklenmeye çalışılabilir. Kemoterapötikler arasında spesifik IgE oluşumunu indüklediği en iyi bilinen grup platin tuzlarıdır ve platin tuzlarına bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında cilt testleri (prik-intradermal) tanıda yardımcı olabilir. Bazı hastalarda paklitaksel (34,35), siklofosamid (36,37), L-asparajinaz (38), prokarbazin (39), etoposid (40,41) ile de cilt testi pozitifliği bildirilmiştir ama bu ajanlarla cilt testi yapılmasının tanı ve tahmin değeri henüz net olarak bilinmemektedir. Cilde temasla ağır lokal kutanöz reaksiyon yaratan ilaçlar (antrasiklin, vinblastin, vinkristin, mitomisin C, mekloretoamin, lipozomal doksorubusin) ile cilt testleri uygulanmamalıdır.

In-vitro olarak spesifik IgE varlığının gösterilmesinin tanıdaki yeri daha az bilinmektedir. Son zamanlarda platin tuzlarına karşı serum spesifik IgE varlığı bildirilen bazı çalışmalar yayınlanmıştır (42-44). Ancak henüz rutin kullanıma geçmiş bir uygulama değildir.

Taksanlara Bağlı Erken Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Paklitaksel, dosetaksel ve diğer taksanlar kanser tedavisinde sık kullanılan ajanlardır ve taksanlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları sıktır. Paklitaksel ve dosetaksel ile yapılan ilk dönem çalışmalarında hastalarda %30'a varan reaksiyonlar bildirilmiştir. Antihistaminik (H1 ve H2 histamin reseptör antagonistleri) ve kortikosteroid premedikasyonu ve yavaş infüzyon hızları, ağır reaksiyonların oranını %10'un altına düşürmüştür (34,45-49). Ancak premedikasyona rağmen hem paklitaksel hem de dosetaksel ile ağır aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görülebildiği unutulmamalıdır (1,2).

Semptomlar tipik olarak infüzyonun ilk birkaç dakikasında başlar ve genellikle ilacın ilk veya ikinci uygulanmasında ortaya çıkar. Dispne, ürtiker, kızarma, sırt veya göğüste ciddi ağrı, gastrointestinal semptomlar, hipo veya hipertansiyon, kas-iskelet ağrısı, parestezi ve bilinç kaybı gibi semptomlar görülebilir. Ölüm bildirilen olgular da vardır (1,32,34,47).

Taksan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının mekanizması tam olarak bilinmemektedir; reaksiyonların önemli bir kısmının IgE duyarlanması olmaksızın, non-immünolojik mekanizmalar (direkt mast hücre ve/veya bazofil aktivasyonu veya kompleman aktivasyonu) ile gerçekleştiği düşünülmektedir (1,50,51,52). Reaksiyonların büyük

çoğunluğunun daha ilk veya ikinci karşılaşmada ortaya çıkması ve cilt testlerinin negatif olması bu reaksiyonların IgE aracılı olmadığını düşündürmektedir (34).

Taksanların kendilerinin veya seyreltilerinin (paklitaksel için kremofor dosetaksel için polisorbitat 80) reaksiyona neden olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (34,50,53-55). Kremoforun bazofilleri direkt aktive edebilme özelliği bilinmektedir (53) Ancak paklitaksel ile reaksiyonu olup dosetaksele geçilenlerde de aşırı duyarlılık reaksiyonu görülmesi kremoforun tek başına sorumlu olamayacağının göstergesidir (1,56-59).

Gerçekten de paklitaksel alerjisi olanlarda dosetaksel ile %90'a varan çapraz reaktivite bildirilmiştir (58). Bu nedenle, genel olarak, bir taksana alerjisi gelişen hastada başka bir taksan ile tedaviye devam edilmesi önerilmemektedir (9). Bu hastalarda hızlı desensitizasyon seçeneği mutlaka değerlendirilmelidir.

Platin Tuzlarına Bağlı Erken Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Platin içeren bileşenlerin kullanımının artmasına bağlı olarak aşırı duyarlılık reaksiyonu görülme sıklığı da artmaktadır. Sisplatin ile %5-%10, karboplatin ile %9-%27, oksaliplatin ile %10-%19 arasında aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (22,60,61). Taksanlardan farklı olarak platin aşırı duyarlılık reaksiyonu sıklıkla IgE aracılı duyarlanma ile ilişkilidir, bu nedenle de öncesinde tekrarlayan maruziyetler gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda platinlere bağlı reaksiyonların daha çok 4. kür ve sonrasında geliştiği, 7.-8. kürden sonra ise reaksiyon riskinin hızla arttığı gösterilmiştir (32,61,62).

Platin aşırı duyarlılık reaksiyonları tipik tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu semptomları ile karakterizedir ve kutanöz semptomlar (avuç içi veya yüzde kızarma, ürtiker, kaşıntı), nefes darlığı, bronkospazm, göğüs ağrısı, bulantı, kusma, diyare şeklinde olabilir. Hipotansiyon, kardiyak arrest ve ölüme kadar gidebilen ağır reaksiyonlar da bildirilmiştir (32,62-64). Sırt ağrısı da dahil kas iskelet sistemi ağrıları taksanlara göre daha azdır (1). Oksaliplatin reaksiyonlarında ağır anafilaksi, karboplatin ve sisplatinine göre daha az görülmüştür ancak bu yazının konusu olmamakla birlikte oksaliplatinlere bağlı tip 2 ve 3 aşırı duyarlılık reaksiyonlarının, diğer platinlere göre, daha sık ortaya çıkabileceği bilinmelidir (65-67).

Platinlere bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının IgE aracılı olması, bu hastalarda reaksiyonların değerlendirilmesinde cilt testlerinin kullanımına olanak sağlamıştır. Platinlerle yapılan cilt testlerinin duyarlılığı %75-%100 arasındadır (32,64,68-72). Bu nedenle şüpheli alerjik reaksiyonların değerlendirilmesinde cilt testleri yararlı olabilir ama yine de pratik olmaması nedeniyle, öyküsü olmayan hastalarda reaksiyonları önceden tahmin etme amaçlı cilt testi yapılması rutinde önerilmez.

Cilt testi pozitif olgularda ağır reaksiyon riski yüksektir; bu hastalarda ilacın tekrar kullanımından kaçınılmalıdır. Platinler arasında önemli oranda çapraz duyarlılık (karboplatin ve sisplatin arasında %25-%30) bildirilmiştir (61,73). Bu nedenle aşırı duyarlılık gelişen hastalarda farklı bir platinli ajan denemek önemli reaksiyonlara neden olabilir. Örneğin, karboplatinin sisplatine değiştirildiği 7 hastalık bir seride, 1 hastada anafilaksi nedeniyle ölüm görülmüştür (74). Aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiş olgularda alternatif ajan kullanımı düşünülmeli, platin kullanımı gerekli ise hasta desensitizasyon açısından değerlendirilmelidir (1,2).

Epipodofilotoksinlere (Teniposid, Etoposid) Bağlı Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Bu ilaçların da seyrelticileri taksanlara benzer şekilde kremofor ve polisorbata 80 olup aşırı duyarlılık reaksiyonlarının büyük ölçüde bu seyrelticilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Her ne kadar polisorbata 80 içermeyen etoposidin oral formunun genellikle iyi tolere edildiği bilinse de, aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen olgular da bildirilmiştir (75,76). Bu ilaçlarla hipotansiyon ve anafilaksiye yol açabilecek kadar ağır reaksiyonlar olabilir. Premedikasyon ve yavaş infüzyon hızları, taksanlara benzer şekilde bazı hafif ve orta reaksiyonları azaltabilir ancak anafilaksiyi önlemez; ağır olgularda desensitizasyon yapılması önerilir (77,78).

Hızlı Desensitizasyon

Hızlı desensitizasyon, ilaç antijenlerine karşı saatler içinde geçici bir yanıtızlık oluşturulmasıdır. Reaksiyon gelişen ilacın küçük dozlarından başlanarak tedavi edici tam doza ulaşılan kadar yavaş ve kademeli olarak artan dozlarda uygulanması esasına dayanır. Böylelikle hastanın aşırı duyarlılık geliştirdiği ilacı güvenle kullanabilmesi sağlanabilmektedir (75,79-81).

Desensitizasyon için aday hastalar kemoterapötiklerin infüzyonu sırasında veya infüzyondan 1-6 saat içinde IgE (tip 1 aşırı duyarlılık) veya non-immünolojik mekanizmalar (direkt mast hücre aktivasyonu veya kompleman aktivasyonu) yoluyla erken tip alerjik reaksiyon gelişen hastalardır. Ağır reaksiyonlar desensitizasyon için kontrendikasyon oluşturmaz (10).

Kemoterapötikler ile desensitizasyon endikasyonu, ilaç alerjileri konusunda deneyimli alerji ve immünoloji uzmanlarınca belirlenmeli, işlem deneyimli personel varlığında ve anafilaksiye müdahale olanağı bulunan ortamlarda, yine alerji ve immünoloji uzmanı gözetiminde gerçekleştirilmelidir (1).

Antineoplastik ilaç desensitizasyonları için farklı protokoller tanımlanmıştır. Günümüzde kullanılan bütün protokoller ampirik olup, antibiyotik desensitizasyon protokollerine ve klinik deneyime dayanmaktadır. Diğer ilaçlarla yapılan desensitizasyonlara benzer şekilde kemoterapötiklerle yapılan desensitizasyonlarda da hedef doza ulaşılan kadar sabit zaman aralıklarında doz artışı ve hedef doza ulaşıldıktan sonra sürekli infüzyon uygulamasıyla tedavi dozunun hastaya, reaksiyona yol açmaksızın verilmesi hedeflenir. Desensitizasyon işlemi öncesinde rutin olarak özel bir premedikasyon uygulanması gerekli değildir; hastalara kemoterapi rejiminin gerektirdiği standart premedikasyon uygulanır (1). Olası bir anafilaksi tedavisinde epinefrin yanıtını azaltacağından, desensitizasyon sırasında beta-blokerlerden ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinden kaçınmak gerekir. Diğer ilaçlarla uygulanan desensitizasyon işlemlerinde geçerli olan kurallar, kemoterapötiklerle yapılan desensitizasyonlar için de geçerlidir.

Literatürde en iyi değerlendirilmiş desensitizasyon protokolü Castells ve arkadaşlarının tanımladığı desensitizasyon protokolüdür (17,63,64). Protokol üç farklı dilüsyon (1/100, 1/10 ve standart dilüsyon) ve 12 uygulama basamağı içerir: 250 ml seyreltici ile oluşturulmuş 3 solüsyon; A, B ve C solüsyonları sırasıyla 1/100 dilüsyon, 1/10 dilüsyon ve KT ajanının normal dilüsyonu. A solüsyonu 1.-4. basamaklar için, B solüsyonu 5.-8. basamaklar için, C solüsyonu ise 9.-12. basamaklar için kullanılır. Infüzyon hızı her 15 dakikada bir 2-3 kat artırılır. Son basamak, total doza ulaşmak için geriye kalan konsantrasyonun sabit hızda uygulanmasından oluşur. Bu protokolle hastanın total dozu yaklaşık 6 saatte, reaksiyon olmaksızın alması sağlanmaktadır. Geçmiş reaksiyon öyküsü ağır anafilaksi olan hastalar ile yüksek riskli hastalarda veya standart 12 basamaklı desensitizasyonun erken basamaklarında reaksiyon gelişen olgularda işlem 1/1000'lik dilüsyonun kullanıldığı 16 basamaklı modifiye bir protokol formatında uygulanabilir (17).

İlk desensitizasyonun yoğun bakım şartları sağlanmış ortamlarda yapılması düşünülebilir, daha sonraki desensitizasyonlar ayaktan yapılabilir ancak yine resüsitasyon olanaklarının uygulama alanında sağlanmış olması gerekir.

Castells ve arkadaşlarının tanımladığı protokolün başarısı ve güvenliliği 98 hastada incelenmiştir. Bu çalışmada, 98 hastaya 413 desensitizasyon uygulanmıştır. Hastaların %77'sinin geçmişteki alerjik reaksiyon öyküsü ağır reaksiyon olmakla birlikte, desensitizasyon işlemi hastaların %67'sinde herhangi bir reaksiyon olmaksızın tamamlanmıştır. Hastaların %27'sinde hafif reaksiyon gözlenirken ancak %6'sında ağır reaksiyon izlenmiştir. Ağır reaksiyonların tamamı hastanın ilk reaksiyonundan daha hafif seyretmiş, infüzyona ara verilip uygun tedaviler (antihistaminik, H2 reseptör antagonisti, steroid, ara infüzyon basamakları konularak doz artırımının yavaşlatılması) ile reaksiyonlar kontrol altına alınabilmektedir. Yalnız bir hastada epinefrin uygulaması gerekmiştir. Desensitizasyon işlemi sırasında görülen reaksiyonlar dü-

zeldikten sonra işleme devam edilebilmiş ve bütün hastalar hedeflenen tam dozu alabilmiştir (32). Ancak, nadiren de olsa, desensitizasyonun başarısız kaldığı hastalar olabilir; bu durumlarda modifiye protokoller denenebilir (1).

İlk desensitizasyon işlemi sırasında reaksiyon gelişmiş olan hastalarda genel kabul gören yaklaşımlar, ek premedikasyon uygulanması veya protokole ara basamaklar eklenmesidir (82). Ek premedikasyon olarak genellikle H1 ve H2 blokerler ve/veya metilprednizolon kullanılır. Bunlar genellikle bir önceki desensitizasyonda reaksiyon gelişen basamağın en az bir tam basamak öncesinde uygulanır. Ayrıca ara basamaklar eklenerek veya basamaklar uzatılarak protokol modifikasyonu yapılabilir (2). Ek premedikasyon veya protokol modifikasyonuna rağmen reaksiyon gelişmeye devam eden hastalarda, desensitizasyondan iki gün önce ve desensitizasyon günü asetilsalisilik asit (325 mg) ve montelukast (10 mg) kullanımını içeren ek premedikasyon ile başarı bildirilmiştir (83).

Hızlı desensitizasyon işleminin ilaca karşı geçici bir yanıtızlık durumu oluşturduğu, hastaların her kürde, alerjik olduğu ilaç için tekrar desensitize edilmesi gerekliliği unutulmamalıdır (2).

Kemoterapötik ajanların desensitizasyon işlemi ile verilmesinin tedavi başarısını etkilediği düşünülmektedir (1). Ancak bu konuda daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Sonuç

Kemoterapi aşırı duyarlılık reaksiyonları önemli bir tedavi sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır, ağır reaksiyonların yaşamı tehdit edebilme potansiyeli vardır. Güvenli ve etkili olduğu gösterilen hızlı desensitizasyon, hastaların ilk basamak kemoterapi ajanlarını kullanmasına olanak vermesi nedeniyle, yaşam kalitesi ve muhtemelen sağkalımda iyileşme sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Castells MC. Hypersensitivity to antineoplastic agents. *Current Pharmaceutical Design* 2008; 14 (27):2892-901.
2. Castells M, Sancho-Serra MC, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61:1575-84.
3. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998; 316: 1511-4.
4. Zweizig S, Roman LD, Mudderspach LI. Death from anaphylaxis to cisplatin: a case report. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 121-2.
5. Goldberg A, Confino-Cohen R, Fishman A, et al. A modified, prolonged desensitization protocol

- in carboplatin allergy. J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 841-3.
6. Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA, Lachman PJ, eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford, England: Blackwell Scientific; 1975:p761-81. IV.
 7. Solensky R, Khan DA, Bernstein IL, et al. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 259-73.
 8. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-37.
 9. Baldo BA, Pagani M. Adverse events to nontargeted and targeted chemotherapeutic agents, emphasis on hypersensitivity responses. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; 34: 565-96.
 10. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 271-7.
 11. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24:253-62.
 12. Castells MC. Anaphylaxis to chemotherapy and monoclonal antibodies. *Immunol Allergy Clin N Am* 2015; 35:335-48.
 13. Solensky R. Drug hypersensitivity. *Med Clin North Am* 2006; 90: 233-60.
 14. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, et al. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987; 316:1622-6.
 15. Vadas P, Gold M, Perelman B, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008; 358: 28-35.
 16. Price KS, Castells MC. Taxol reactions. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 205-8.
 17. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 824-9.
 18. Grosen E, Sitari E, Larrison E, et al. Paclitaxel hypersensitivity reactions related to bee-sting allergy. *Lancet* 2000; 355: 288-9.
 19. Sendo T, Sakai N, Itoh Y, et al. Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 91-6.
 20. Syrigou E, Dannos I, Kotteas A, et al. Hypersensitivity reactions to docetaxel: retrospective evaluation and development of a desensitization protocol. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156 (3): 320-4.
 21. Markman M, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, Markman M. Relationship between a history of systemic allergic reactions and risk of subsequent carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncol* 2003; 89:514-6.
 22. 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; 18:615-20.
 23. 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: 81-3.
 24. Mori Y, Nishimura T, Kitano T, et al. Oxaliplatin-free interval as a risk factor for hypersensitivity reaction among colorectal cancer patients treated with FOLFOX. *Oncology* 2010; 79:136-43.
 25. Piovano E, Pivetta E, Modaffari P, et al. A search for predictive factors for hypersensitivity reactions to paclitaxel and platinum salts in chemotherapy for gynecologic pelvic neoplasms. *Gynecol Obstet Invest* 2012; 74(1):21-7.
 26. Joly F, Ray-Coquard I, Fabbro M, et al. Decreases hypersensitivity reactions with carboplatin-

- pegylated liposomal doxorubicin compared to carboplatin-paclitaxel combination: analysis from the GCIg, CALYPSO relapsing ovarian cancer trial. *Gynecol Oncol* 2011; 156(3):320-4.
27. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:371-376.
 28. Weiss RB, Baker JR. Hypersensitivity reaction from antineoplastic agents. *Cancer Metastasis Rev* 1987; 6 (3):413-32.
 29. Pagani M. The complex clinical picture of presumably allergic side effects to cytostatic drugs: symptoms, pathomechanism, reexposure and desensitization. *Med Clin North Am* 2010;94(4):835-52.
 30. Baldo BA, Pham NH. Adverse reactions to targeted and non-targeted chemotherapeutic drugs with emphasis on hypersensitivity responses and the invasive metastatic switch. *Cancer Metastasis Rev* 2013; 32:723-61.
 31. Hsu Blatman KS, Castells MC. Desensitizations for chemotherapy and monoclonal antibodies: indications and outcomes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14:453.
 32. 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): 574-80.
 33. Wong JT, Ling M, Patil S, et al. Oxaliplatin hypersensitivity: evaluation, implications of skin testing and desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 40-5.
 34. Weiss RB, Donehower RC, Wiernick PH, et al. Hypersensitivity reactions from Taxol. *J Clin Oncol* 1990; 8(7): 1263-8.
 35. Prieto Garcia A, Pineda de la Losa F. Immunoglobulin E-mediated severe anaphylaxis to paclitaxel. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20:170-1.
 36. Popescu NA, Shhehan MG, Kouides PA, et al. Allergic reactions to cyclophosphamide: delayed clinical expression associated with positive immediate skin tests to drug metabolites in five patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:26-33.
 37. Rosas-Vargas MA, Casas-Becerra B, Velazquez-Armenta Y, et al. Cyclophosphamide hypersensitivity in aleukemic child. *Ther Drug Monit* 2005;27:263-4.
 38. Khan A, Hill JM. Atopic hypersensitivity to L-Asparaginase: resistance to immunosuppression. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1971;40:463-9.
 39. Giguere JK, Douglas DM, Lupton GP, et al. Procarbazine hypersensitivity manifested as a fixed drug eruption. *Med Pediatr Oncol* 1988; 16:378-80.
 40. de Souza P, Friedlander M, Wilde C, et al. Hypersensitivity reactions to etoposide. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 387-9.
 41. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013 ; 68:702-12.
 42. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno NP, Angel-Pereira D, 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.
 43. Pagani M, Venemalm L, Bonadonna P, et al. An experimental biological test to diagnose hypersensitivity reactions to carboplatin: new horizons for an old problem. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:347-50.
 44. Caiado J, Venemalm L, Pereira-Santos MC, et al. 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: 494-500.
 45. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short

- infusion. *J Clin Oncol* 1994; 12:2654-66.
46. Kwon JS, Elit L, Finn M, et al. A comparison of two prophylactic regimens for hypersensitivity reactions to paclitaxel. *Gynecol Oncol* 2002; 84:420-5.
 47. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000; 18:102-5.
 48. Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. *Cancer Res* 1987; 47:2486-93.
 49. Schrijvers D, Wanders J, Dirix L, et al. Coping with toxicities of docetaxel (Taxotere). *Ann Oncol* 1993; 4:610-1.
 50. Szebeni J, Muggia FM, Alving CR. Complement activation by Cremophor EL as a possible contributor to hypersensitivity to paclitaxel: an in vitro study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:300-6.
 51. Hesterberg PE, Banerji A, Oren E, et al. Risk stratification for desensitization of patients with carboplatin hypersensitivity: clinical presentation and management. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:1262-7.
 52. Banerji A, Lax T, Guyer A, et al. Management of hypersensitivity reactions to carboplatin and paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5 year review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2:428-33.
 53. Decorti G, Bartoli Klugmann F, et al. Effect of paclitaxel and Cremophor EL on mast cell histamine secretion and their interaction with adriamycin. *Anticancer Res* 1996; 16:317-20.
 54. Eschaliel A, Lavarenne J, Burtin C, et al. Study of histamine release induced by acute administration of antitumor agents in dogs. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 21:246-50.
 55. Essayan DM, Kagey-Sobotka A, Colarusso PJ, et al. Successful parenteral desensitization to paclitaxel. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:42-6.
 56. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 824-9.
 57. Deman JP, Gilbar PJ, Abdi EA. Hypersensitivity reaction (HSR) to docetaxel after a previous HSR to paclitaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20:2760-1.
 58. Dizon DS, Schwartz J, Rojan A, et al. Cross sensitivity between paclitaxel and docetaxel in a women's cancer program. *Gynecol Oncol* 2006; 100:149-51.
 59. Sanchez-Munoz A, Jimenez B, Garcia-Tapiador A, et al. Cross-sensitivity between taxanes in patients with breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2011; 13:904-6.
 60. Gomez R, Harter P, Luck HJ, et al. Carboplatin hypersensitivity: does introduction of skin test and desensitization reliably predict and avoid the problem? A prospective single-center study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:1284-7.
 61. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, et al. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs* 2010; 20:70-84.
 62. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17:1141.
 63. 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: 370-6.
 64. 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: 393-9.
 65. Maindrault-Goebel F, Andre T, Tournigand C, et al. Allergic-type reactions to oxaliplatin:

- retrospective analysis of 42 patients. *Eur J Cancer* 2005; 41:2262-7.
66. Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience. *Oncology* 2009; 76:36-41.
 67. Sakaeda T, Kadoyama K, Yabuuchi H, et al. Platinum agent-induced hypersensitivity reactions: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system, AERS. *Int J Med Sci* 2011; 8:332-338.
 68. Leguy-Sequin V, Jolimaı , Coudert B, et al. Diagnosis and predictive value of skin testing in platinum salts hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:726-30.
 69. Pagani M, Bonadonna P, Senna GE, Antico A. Standardization of skin test for diagnosis and prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 145:54-7.
 70. Garufi C, Cristaudo A, Vani B, et al. Skin testing and hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Ann Oncol* 2003;14:497-502.
 71. Meyer L, Zuberbier T, Worm M, et al. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: cross reactivity to carboplatin and the induction of a desensitization schedule. *J Clin Oncol* 2002;20:1146-7.
 72. Goldberg A, Altaras MM, Mekori YA, et al. Anaphylaxis to cisplatin: diagnosis and value of pretreatment in prevention of recurrent allergic reactions. *Ann Allergy* 1994; 73:271-2.
 73. Callahan MB, Lachance JA, Stone RL, et al. Use of cisplatin without desensitization after carboplatin hypersensitivity reaction in epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:1-4.
 74. 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; 84:378-82.
 75. Siderov J, Prasad P, De Boer R, Desai J. Safe administration of etoposide phosphate after hypersensitivity reaction to intravenous etoposide. *Br J Cancer* 2002; 86(1): 12-3.
 76. Lidsay H, Gaynon P. Anaphylactic reaction to etoposide phosphate. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59(4):765.
 77. Weiss RB. Hypersensitivity reactions. *Semin oncol* 1992; 19:458-77.
 78. O' Dwyer PJ, Weiss RB. Hypersensitivity reactions induced by etoposide. *Cancer Treat* 1984; 68:959-61.
 79. Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, et al. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 312: 1229-32.
 80. Sullivan TJ. Antigen-specific desensitization of patients allergic to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 500-8.
 81. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:476-81.
 82. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, et al. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitization in 23 patients from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1259-66.
 83. Breslow RG, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:155-60.