

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Corso di laurea in Medicina e Chirurgia

Tesi di laurea
Le reazioni di ipersensibilità ai composti del platino

Relatore

Prof.ssa Paola Migliorini

Candidato

Alessandra Fantoni

Anno accademico 2014/2015

Riassunto

I composti del platino (cisplatino, carboplatino ed oxaliplatino) sono una categoria di chemioterapici ampiamente utilizzata nella terapia dei tumori ginecologici per la loro elevata efficacia e tollerabilità. I casi di reazioni di ipersensibilità a tali composti sono aumentati negli ultimi decenni per il loro frequente utilizzo (soprattutto del carboplatino).

Nel nostro studio abbiamo valutato: 1) la frequenza di reazioni di ipersensibilità immediate e ritardate al carboplatino e cisplatino in pazienti in terapia per tumore ginecologico; 2) l'utilità dei test cutanei nella diagnosi di tali reazioni e 3) il valore dei test nell'identificazione dei pazienti sensibilizzati prima di sviluppare la reazione. Abbiamo identificato un'alta percentuale di reazioni di ipersensibilità immediate al carboplatino, incluse reazioni severe anafilattiche. I test cutanei hanno permesso di identificare un meccanismo IgE-mediato nella maggior parte delle reazioni di ipersensibilità immediate con un alto valore predittivo positivo nei pazienti valutati entro i 6 mesi dalla reazione. Abbiamo inoltre identificato le pazienti che si sono sensibilizzate ad uno dei due composti, prevenendo successive reazioni di ipersensibilità in corso di nuovo trattamento con lo stesso chemioterapico.

In conclusione, questo studio dimostra come la diagnostica allergologica sia fondamentale per la corretta diagnosi delle reazioni di ipersensibilità immediata ai composti del platino e per identificare i pazienti sensibilizzati. Nelle pazienti che devono essere sottoposte a nuova terapia con platino è consigliabile eseguire i test entro i 6 mesi successivi all'ultima infusione, o in alternativa dopo 2-3 settimane dal primo ciclo della nuova chemioterapia.

Indice

1	INTRODUZIONE	1
1.1	COMPOSTI DEL PLATINO	1
1.2	REAZIONI AVVERSE AI FARMACI: CLASSIFICAZIONE	3
1.2.1	<i>Classificazione delle reazioni di Ipersensibilità</i>	<i>3</i>
1.2.2	<i>Manifestazioni cliniche delle reazioni di ipersensibilità ai farmaci</i>	<i>9</i>
1.3	DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA NELLE REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ AI FARMACI	10
1.3.1	<i>Test diagnostici per le reazioni immediate</i>	<i>11</i>
1.3.2	<i>Test diagnostici per le reazioni ritardate</i>	<i>13</i>
1.4	LE REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ AI COMPOSTI DEL PLATINO.....	13
1.4.1	<i>Incidenza.....</i>	<i>14</i>
1.4.2	<i>Fattori di rischio.....</i>	<i>15</i>
1.4.3	<i>Manifestazioni cliniche</i>	<i>17</i>
1.5	DIAGNOSI	19
1.5.1	<i>Test cutanei</i>	<i>19</i>
1.5.2	<i>IgE specifiche</i>	<i>21</i>
1.6	I PROTOCOLLI DI DESENSIBILIZZAZIONE	21
2	SCOPO DELLO STUDIO	24
3	PAZIENTI	25
3.1	TEST CUTANEI	27
4	RISULTATI	30
4.1	CARATTERIZZAZIONE DELLE REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ	30
4.1.1	<i>Manifestazioni cliniche</i>	<i>30</i>
4.1.2	<i>Relazione tra insorgenza della reazione di ipersensibilità e chemioterapia.....</i>	<i>31</i>
4.1.3	<i>Atopia e reazioni di ipersensibilità a farmaci e mezzi di contrasto ...</i>	<i>34</i>
4.2	I RISULTATI DEI TEST CUTANEI	36
5	CONCLUSIONI.....	41
6	BIBLIOGRAFIA	48

1 Introduzione

1.1 *Composti del platino*

I composti di coordinazione del platino sono una categoria di farmaci antineoplastici che contengono un atomo di platino. Si identificano tre diversi composti: cisplatino, carboplatino ed oxaliplatino [1], [2].

Il **cisplatino** è il capostipite della categoria essendo stato il primo ad essere sintetizzato nel 1965. Dal punto di vista strutturale tale chemioterapico è costituito da un atomo centrale di platino circondato da due atomi di cloro e due atomi di ammonio. Il cisplatino, disponibile in soluzione per infusione, viene usato da solo o in combinazione con altri farmaci per il trattamento del tumore del testicolo; carcinoma dell'ovaio; carcinoma della vescica; carcinoma a cellule squamose della testa e del collo; carcinoma polmonare non a piccole cellule; carcinoma polmonare a piccole cellule. Il cisplatino è indicato in associazione con la radioterapia nel trattamento del carcinoma del collo dell'utero.

Il **carboplatino** è un composto del platino di seconda generazione. A differenza del cisplatino può essere somministrato anche in pazienti con ridotta funzione renale.

Viene utilizzato al posto del cisplatino per il trattamento di numerosi tipi di tumore, per via della minore tossicità; nel carcinoma ovarico, la chemioterapia a base di carboplatino è utilizzata come trattamento primario standard.

L'**oxaliplatino**, rappresenta invece la terza generazione dei composti del platino, ed è utilizzato per il trattamento del carcinoma coloretale e del tumore pancreatico.

Il meccanismo d'azione dei composti del platino si basa sulla capacità di formare legami intra- o inter-catenari nel DNA cellulare e quindi di inibire la replicazione cellulare e indurre la morte delle cellule per apoptosi [2].

Sono tuttavia farmaci associati a un gran numero di effetti collaterali.

In particolare il cisplatino è il farmaco che provoca gli effetti collaterali più gravi quali:

- Emesi severa
- Tossicità ematologica, con leucopenia e piastrinopenia
- Nefrotossicità
- Neurotossicità
- Ototossicità

Gli effetti collaterali del carboplatino ed oxaliplatino sono meno gravi ma comunque presenti; di fatto non danno nefrotossicità, se non ad alte dosi, ma sono ugualmente associati ad emesi, tossicità ematologica e neurotossicità sia acuta che cronica [3].

Tra le reazioni avverse ai composti del platino sono incluse le reazioni di ipersensibilità, definite come reazioni inaspettate che non possono essere spiegate dal profilo di tossicità del farmaco [3].

1.2 **Reazioni avverse ai farmaci: classificazione**

Le reazioni avverse ai farmaci, incluse le reazioni ai composti del platino, sono classificate dalla WHO in **reazioni di tipo A** e **reazioni di tipo B** [4].

Le reazioni di tipo A sono reazioni prevedibili causate dalla struttura del farmaco e dal suo meccanismo d'azione. Tali reazioni possono scaturire inoltre dal sovradosaggio del farmaco o dall'interazione con altri farmaci.

A differenza delle reazioni di Tipo A, le reazioni di Tipo B sono causate da meccanismi indipendenti dalla tossicità del farmaco, si possono manifestare anche a basse dosi e sono spesso reazioni imprevedibili. Circa il 20% delle reazioni avverse ai farmaci sono reazioni di Tipo B e la maggior parte di tali reazioni sono il risultato dell'attivazione di meccanismi immunologici. Vi è comunque una parte di reazioni di Tipo B i cui meccanismi non sono ancora stati chiariti.

1.2.1 **Classificazione delle reazioni di ipersensibilità**

Le reazioni di ipersensibilità sono classificate tradizionalmente secondo lo schema proposto da Gell e Coombs [5].

Questo sistema divide le reazioni d'ipersensibilità in quattro tipi:

- Reazioni di Tipo I (reazioni d'ipersensibilità immediate): reazioni mediate da immunoglobuline-E (IgE) che mediano l'attivazione di mastociti e basofili e il successivo rilascio di mediatori preformati dai loro granuli.

- Reazioni di Tipo II (reazioni citotossiche): coinvolgono immunoglobuline G (IgG) o M (IgM), dirette nei confronti di antigeni della superficie cellulare, con successiva fissazione complementare.
- Reazioni di Tipo III (reazioni da immuno-complessi) coinvolgono immuno complessi circolanti antigene-anticorpo che vengono depositati nelle venule post-capillari con successiva fissazione complementare.
- Reazioni di Tipo IV (reazioni d'ipersensibilità ritardate, immunità cellulo-mediata), mediate dai linfociti T.

Un sistema di classificazione più recente è stato proposto da Sell *et al.* [6] in cui le risposte immunopatologiche vengono classificate in sette categorie come riportato nella Tabella 1. Tale classificazione si differenzia per la suddivisione delle reazioni di Tipo IV in 4 sottotipi, sulla base della natura dei linfociti T coinvolti e delle caratteristiche dell'infiltrato infiammatorio nelle lesioni.

Tabella 1

Classificazione delle reazioni di ipersensibilità				
Tipo	Tipo di risposta immune	Fisiopatologia	Manifestazioni cliniche	Tipica cronologia della reazione
I	IgE	Degranulazione di mast-cellule e basofili	Shock anafilattico Angioedema Orticaria Broncospasmo	Da 1 a 6 ore dal contatto
II	IgG e complemento	Citotossicità mediata da IgG e complemento	Citopenia	Da 5 a 15 giorni
III	IgM o IgG e complemento per FcR	Deposito di immunocomplessi	Febbre da siero Orticaria Vasculite	7-8 giorni per febbre da siero e orticaria 7-21 giorni per vasculite
IV				
IVa	Th1 (IFN γ)	Infiammazione monocitaria	Eczema	1-21 giorni
IVb	Th2 (IL-4 e IL-5)	Infiammazione eosinofila	Esantema maculopapulare DRESS: reazione con eosinofilia e sintomi sistemici	Da 1 a diversi giorni
IVc	Cellule T citotossiche	Morte dei cheratinociti mediata da CD4 o CD8	Pustolosi esantematica, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica	1-2 giorni per eritema fisso; 4-28 giorni per SJS e necrolisi tossica
IVd	Cellule T (IL-8)	Infiammazione neutrofila	Pustolosi esantematica acuta generalizzata	1-2 giorni

Tabella adattata da International Consensus on drug allergy di Demoly, Adkinson *et al.* [4]

Questa classificazione tiene conto del fatto che molteplici componenti del sistema immunitario possono essere coinvolti nei vari tipi di reazioni

d'ipersensibilità. Ad esempio, i linfociti T possono svolgere un ruolo importante anche nelle reazioni IgE-mediate [7].

Pur essendo in grado di provocare tutti i tipi di reazioni precedentemente descritte, le reazioni di ipersensibilità ai farmaci sono più comunemente mediate dalla produzione di IgE specifiche per il farmaco (Tipo I) e dall'attivazione di linfociti T (Tipo IV) [8].

1.2.1.1 Reazioni di ipersensibilità di Tipo I o IgE mediate

Le reazioni di ipersensibilità di Tipo I o immunoglobuline-E (IgE) mediate sono reazioni del sistema immunitario contro sostanze di norma innocue, chiamate allergeni, che si manifestano generalmente in soggetti predisposti geneticamente. Le IgE sono i principali anticorpi coinvolti nelle reazioni allergiche e sono sintetizzati dalle plasmacellule localizzate nei linfonodi drenanti il sito di ingresso dell'antigene o localmente nella sede di reazione. Una volta prodotte le IgE possono trovarsi in circolo o legate a recettori di membrana sui mastociti o sui basofili. I primi sono presenti nella sottomucosa degli apparati respiratorio ed intestinale e nella cute, i secondi sono circolanti nel sangue periferico. I recettori per le IgE possono essere espressi anche sugli eosinofili attivati [9].

I recettori cellulari per le IgE sono di 2 tipi:

- Recettore tipo I (FcεRI) o recettore ad alta affinità. Tale recettore è espresso sulla membrana di mastociti, basofili ed eosinofili attivati e trasduce un segnale di attivazione intracellulare;

- Recettore tipo II (FcεRII) o recettore a bassa affinità. Tale recettore è espresso non solo su mastociti e basofili ma anche sulla membrana di altri tipi cellulari quali linfociti, monociti, macrofagi e piastrine; l'attivazione di tale recettore amplifica la risposta IgE mediata [7].

Il legame tra allergene, IgE specifiche per l'allergene e il recettore-FcεRI sulla membrana cellulare provoca attivazione mastocitaria, con conseguente degranulazione e liberazione di mediatori preformati (istamina, prostaglandine, leucotrieni, trombossano) (fase iniziale dell'infiammazione allergica). Tali mediatori sono responsabili delle manifestazioni fisiopatologiche immediate caratteristiche delle malattie allergiche quali vasodilatazione, aumento della permeabilità capillare, contrazione della muscolatura liscia. Oltre la degranulazione dei mediatori preformati i mastociti sintetizzano *ex-novo* mediatori quali citochine e chemochine responsabili dell'amplificazione e cronicizzazione della reazione IgE-mediata [10].

Le principali caratteristiche delle reazioni di ipersensibilità immediata sono sostanzialmente due: la specificità e la velocità di reazione.

- **Specificità** – Nei soggetti allergici la reazione IgE-mediata è specifica per un determinato allergene verso il quale il soggetto è sensibilizzato; per esempio, un soggetto con un'allergia al polline del cipresso non sviluppa una reazione allergica se viene a contatto con il polline di olivo avendo quest'ultimo una struttura molecolare differente.
- **Velocità** – Le reazioni IgE-mediate sono caratterizzate da una certa rapidità. Dal momento in cui l'organismo del soggetto sensibilizzato

viene a contatto con l'allergene, si ha la manifestazione clinica entro un lasso di tempo che va dai pochi secondi alla mezz'ora/un'ora.

1.2.1.2 Reazioni di ipersensibilità di tipo IV

Le reazioni di tipo IV sono reazioni di ipersensibilità ritardata, cellulo-mediata, dove sono coinvolti linfociti T sensibilizzati in seguito al contatto con un antigene specifico (aptene).

La cute è l'organo maggiormente colpito durante le reazioni di ipersensibilità ritardate ai farmaci, ma qualsiasi organo può essere interessato.

È importante sottolineare che lo stesso farmaco può produrre diversi sintomi e segni clinici in soggetti differenti, nonostante questo sia stato somministrato allo stesso dosaggio e con le stesse modalità.

Per stimolare le cellule T naive, l'antigene viene processato dalle cellule dendritiche e successivamente internalizzato e trasportato ai linfonodi regionali. Giunto ai linfonodi, l'antigene viene presentato alle cellule T naive.

In alternativa, alcuni farmaci potrebbero essere in grado di stimolare direttamente cellule T specifiche per dei patogeni, così da saltare la fase di riconoscimento da parte delle cellule dendritiche. Tuttavia questa ipotesi, secondo alcuni autori, è in contrasto con il tempo che intercorre tra l'iniziale esposizione al farmaco e lo sviluppo di sintomatologia clinica [4], [11].

Le cellule T specifiche per l'antigene del farmaco migrano fino agli organi bersaglio e, se riesposte all'antigene, si attivano producendo citochine che inducono danno tissutale [4].

1.2.2 *Manifestazioni cliniche delle reazioni di ipersensibilità ai farmaci*

Clinicamente, le reazioni di ipersensibilità ai farmaci vengono distinte in **reazioni immediate** e **reazioni non-immediate o ritardate** a seconda del tempo che intercorre tra l'esposizione al farmaco e l'insorgenza delle manifestazioni cliniche (Figura 1).

Le reazioni immediate si manifestano entro 1 ora dalla somministrazione del farmaco; sono generalmente indotte da un meccanismo IgE-mediato e le manifestazioni cliniche possono colpire diversi organi (cute, apparato respiratorio, apparato gastro-enterico, occhi, naso) con comparsa di orticaria, angioedema, broncospasmo, sintomi gastroenterici quali nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, congiuntivite, rinite, fino a reazioni sistemiche gravi quali lo shock anafilattico [12].

Le reazioni ritardate si possono manifestare in qualsiasi momento a partire da un'ora dopo l'esposizione al farmaco. Queste reazioni sono mediate dalle cellule T e sono caratterizzate clinicamente da eruzioni maculo-papulari, eczemi e da esantemi di tipo urticarioide [13].

Bisogna ricordare che lo stesso farmaco può indurre sia reazioni immediate sia reazioni ritardate [14].

Figura 1 Tempistica delle reazioni immediate e ritardate

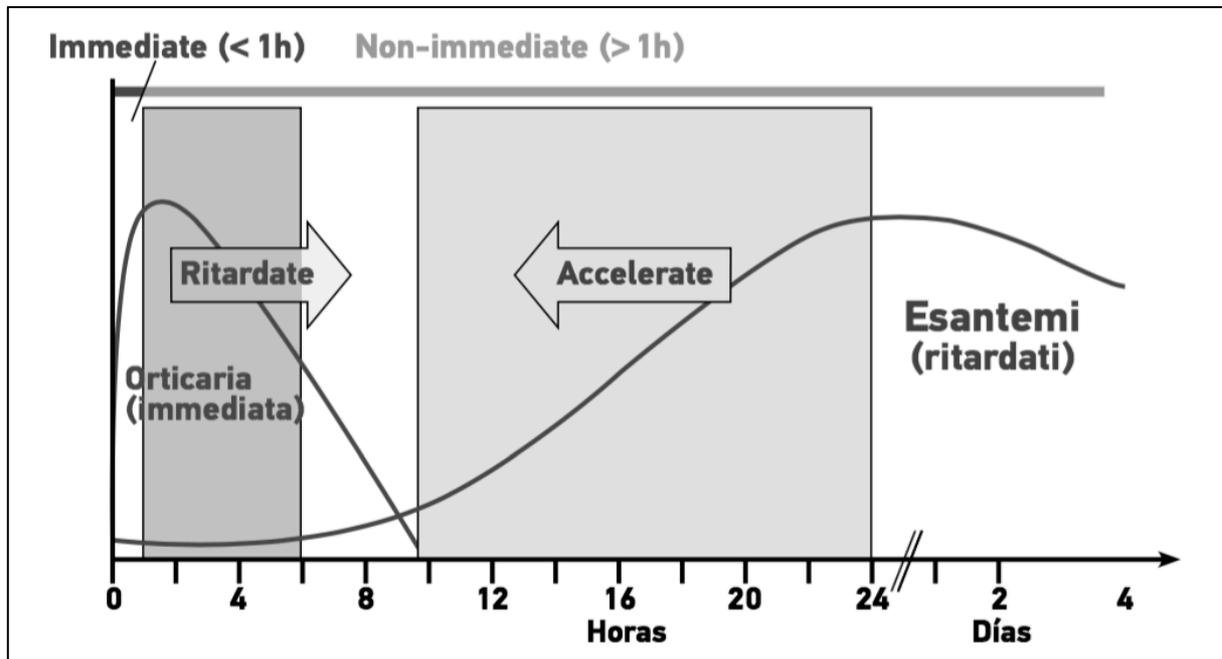


Grafico da International Consensus on drug allergy di Demoly, Adkinson *et al.* [4].

1.3 **Diagnostica allergologica nelle reazioni di ipersensibilità ai farmaci**

Le procedure diagnostiche disponibili per le reazioni di ipersensibilità ai farmaci si possono suddividere schematicamente in procedure eseguite *in-vivo* e procedure eseguite *in-vitro* (Tabella 2).

I test disponibili nella diagnostica cambiano in base al tipo di reazione immediata o ritardata, e alle caratteristiche cliniche del paziente.

Tabella 2

Test diagnostici per le reazioni di ipersensibilità ai farmaci		
Tipo di reazione	Tipo di test	
<i>Immediata</i>	In-vivo	Test cutanei Test di provocazione
	In-vitro	Dosaggio delle IgE specifiche Test di attivazione dei basofili
<i>Non immediata</i>	In-vivo	Lettura ritardata dei test intradermici Patch test
	In-vitro	LTTs o LATs ELISPOT assay per l'analisi di cellule antigene-specifiche o produttrici di citochine
Tabella adattata da Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions di Romano, Torres <i>et al.</i> [14]. LTTs: Lymphocyte Trasformation Test, test di trasformazione linfocitaria LATs: Lymphocyte Activation Test, test di attivazione linfocitaria		

1.3.1 **Test diagnostici per le reazioni immediate**

I test cutanei *in-vivo* (skin prick test e test intradermico) rappresentano lo strumento diagnostico più utilizzato e di primo approccio alle reazioni di ipersensibilità immediate. La loro lettura viene effettuata dopo 15-20 minuti dall'esecuzione del test, a differenza delle reazioni ritardate dove la lettura dei test cutanei si effettua dopo 24 e 72 ore [8].

Lo skin prick test e il test intradermico sono quindi molto importanti per la diagnosi di un meccanismo di ipersensibilità IgE-mediato, e rappresentano i test raccomandati per lo screening iniziale delle reazioni di ipersensibilità immediata, in virtù della loro semplicità, rapidità, ripetibilità, alta specificità e basso costo. I test intradermici devono essere eseguiti quando il prick test risulta negativo [4].

I test di provocazione si rendono spesso necessari quando i risultati ai test cutanei ed i test *in-vitro* sono dubbi o negativi [14].

Tali test prevedono comunque un rischio per il paziente per la probabilità di sviluppare una reazione di ipersensibilità immediata durante l'esecuzione del test. Per tale motivo il test deve essere eseguito solo da personale ben addestrato in una struttura ospedaliera attrezzata dove è possibile intervenire in caso di reazione.

Il dosaggio delle IgE specifiche è il metodo *in-vitro* più comune per valutare le reazioni immediate; si effettua su sangue venoso periferico, mediante test ImmunoCAP per la determinazione in circolo di IgE specifiche per il farmaco. Attualmente il dosaggio delle IgE specifiche per farmaci non è validato per tutti i tipi di farmaci. Attualmente si possono dosare nei presidi del SSN le IgE specifiche per gli antibiotici β -lattamici, validati ed attendibili [15],[16].

Il test di Attivazione dei Basofili (BAT) è un ulteriore test *in-vitro* che rileva l'espressione di particolari molecole di superficie (CD63/CD203c) del basofilo dopo che questo è stato attivato dall'esposizione al farmaco potenzialmente responsabile della reazione di ipersensibilità [14].

Viene eseguito incubando i basofili purificati o il sangue intero con diverse diluizioni del farmaco. La lettura del test viene eseguita mediante citometria a flusso. Tale test presenta il vantaggio di non eseguire i test *in-vivo* in quei soggetti ad alto rischio di reazione di ipersensibilità immediata durante l'esecuzione del test. Attualmente il test non è ancora validato nella diagnostica allergologica e quindi non ancora disponibile nelle strutture sanitarie. L'alta variabilità dei risultati del test rappresenta un limite nella validazione [17].

1.3.2 **Test diagnostici per le reazioni ritardate**

Per quanto riguarda i test *in-vivo* disponibili per la diagnostica delle reazioni di ipersensibilità ritardate, ci si può affidare alla lettura ritardata dei test cutanei (skin prick test ed intradermoreazioni), e ai patch test [14].

Nelle reazioni di ipersensibilità ritardate ai farmaci sono disponibili diversi test *in-vitro* per valutare l'attivazione delle cellule T, responsabili della comparsa delle reazioni ritardate; molti di questi test sono per ora utilizzabili solo a fini di ricerca e non ancora validati nella diagnostica allergologica.

Questi comprendono :

- il test di trasformazione linfocitaria (Lymphocyte Transformation Test, LTT), che valuta l'attivazione dei T linfociti dopo contatto *in-vitro* con allergene;
- la valutazione della espressione del CD 69 sulla superficie dei T linfociti tramite citometria a flusso (Lymphocyte Activation Test, LAT);
- lo studio della sintesi e della produzione di citochine nei linfociti attivati (IL 2, IL 5, IL 13, IFN γ) [14].

1.4 **Le reazioni di ipersensibilità ai composti del platino**

Le reazioni di ipersensibilità ai composti del platino sono reazioni avverse potenzialmente letali che spesso richiedono l'interruzione del trattamento o la sostituzione del regime terapeutico con un altro agente chemioterapico, con

possibili conseguenze negative sulla qualità di vita del paziente e sulla sua sopravvivenza [18].

1.4.1 **Incidenza**

Le reazioni di ipersensibilità ai composti del platino stanno aumentando sia perché questi farmaci sono ampiamente utilizzati nel trattamento di una grande varietà di neoplasie, sia perché l'incremento dell'aspettativa di vita dei pazienti oncologici fa sì che lo stesso paziente vada incontro a ripetute esposizioni al farmaco.

Conoscere l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità ai composti del platino e i fattori di rischio associati è essenziale per la diagnosi e per evitare reazioni severe.

L'incidenza di queste reazioni aumenta in funzione dell'esposizione, come riportato in numerosi dati di letteratura [2].

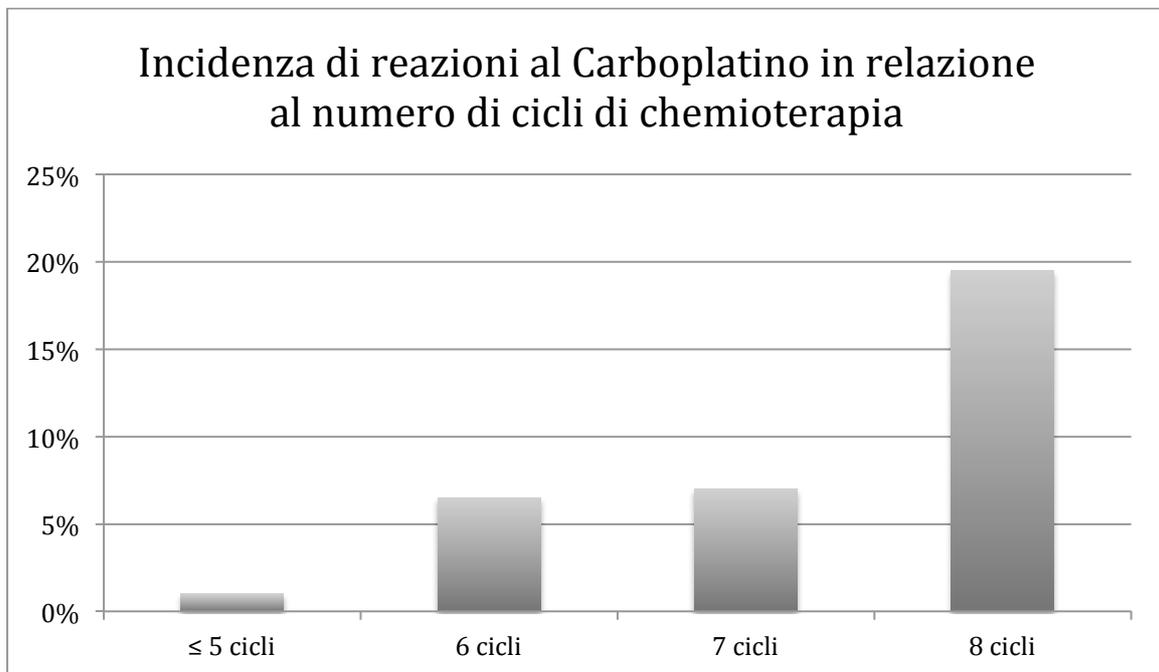
Il carboplatino è il composto del platino associato alla più alta incidenza di reazioni di ipersensibilità immediata; l'incidenza dipende dal numero di cicli di chemioterapia a base di carboplatino cui il paziente è stato sottoposto, passando da un'incidenza dell'1% per chi ha ricevuto 5 o meno cicli, al 6,5% per chi ha ricevuto 6 cicli, al 7% per chi ha ricevuto 7 cicli fino al 19,5% per chi ha ricevuto 8 cicli di chemioterapia (Figura 2) [19].

L'incidenza complessiva di reazioni di ipersensibilità immediata al carboplatino è del 4,6% ma raggiunge valori del 16% nella popolazione di pazienti con carcinoma ovarico.

L'incidenza di reazioni al cisplatino è riportata in letteratura con un valore intorno al 5%, probabilmente per via del minore utilizzo di tale composto come terapia di prima linea.

L'incidenza di reazioni all'oxaliplatino risulta intorno al 13%, di cui lo 0,5% sono reazioni definite gravi [20]. Tuttavia, si riconosce una certa difficoltà nel valutare la reale prevalenza delle reazioni all'oxaliplatino per via della variabilità delle sue presentazioni cliniche [2].

Figura 2



1.4.2 **Fattori di rischio**

Numerosi studi hanno cercato di identificare potenziali fattori di rischio per lo sviluppo delle reazioni di ipersensibilità immediata ai composti del platino.

Di certo emerge che il rischio di sviluppare una reazione di ipersensibilità immediata aumenta, come già anticipato, consensualmente al numero di esposizioni del paziente al composto del platino.

Per carboplatino e cisplatino la sensibilizzazione avviene dopo una media di 8 cicli di chemioterapia [21].

Altro fattore di rischio è rappresentato da un precedente trattamento con un diverso composto del platino: è stato infatti riportato in letteratura che tra le donne con carcinoma ovarico trattate con carboplatino, il 22,2% delle pazienti che hanno sviluppato una reazione di ipersensibilità immediata al carboplatino hanno successivamente presentato una reazione di ipersensibilità immediata anche al cisplatino [19].

Altri fattori di rischio sono l'atopia (predisposizione genetica allo sviluppo di malattie allergiche) e una precedente storia di reazioni di ipersensibilità durante terapia con altri farmaci. È stato inoltre riportato che le mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 presentano un fattore di rischio di sviluppare reazioni di ipersensibilità nelle pazienti con neoplasie ginecologiche ricorrenti sottoposte a regimi a base di carboplatino.

Infine, anche l'età (pazienti più giovani mostrano un rischio più elevato) e un'alta dose cumulativa di carboplatino sono stati identificati da alcuni studi come fattori di rischio per lo sviluppo di reazioni di ipersensibilità immediata al carboplatino [2].

1.4.3 **Manifestazioni cliniche**

La maggior parte delle reazioni di ipersensibilità indotte dai composti del platino si verificano durante o immediatamente dopo la somministrazione del farmaco e sono classificate come reazioni di ipersensibilità di tipo I od IgE-mediate.

Le manifestazioni cliniche presentate durante le reazioni di ipersensibilità immediate sono la conseguenza dell'attivazione IgE-mediata di mastociti e/o basofili. Tale meccanismo è supportato dall'esordio immediato dei sintomi durante la somministrazione del farmaco o poco tempo dopo (entro 1 ora dalla somministrazione); dalla precedente esposizione al farmaco (sensibilizzazione); e dalla eventuale positività dei test cutanei. L'attivazione di mastociti e/o basofili può essere supportata dal riscontro di elevati valori di triptasi, serina-proteasi preformata nei granuli di tali cellule e rilasciata dopo la loro attivazione. Per la breve emivita di tale mediatore, la sua presenza in circolo può essere valutata entro le 2 ore circa dalla somministrazione del farmaco. È importante inoltre tener presente che l'attivazione dei mastociti e/o dei basofili può presentarsi anche in seguito ad un meccanismo non IgE-mediato e le manifestazioni cliniche possono essere simili a quelle delle reazioni IgE mediate. Se la reazione si presenta comunque durante la prima somministrazione è verosimile che il meccanismo di attivazione di tali cellule sia stato causato da un meccanismo non IgE mediato poiché il soggetto non è stato precedentemente sensibilizzato al farmaco [7],[22].

I sintomi e segni più frequenti durante tali reazioni immediate sono manifestazioni cutanee: comparsa di eritema e prurito palmare, orticaria e rash (99%). I sintomi respiratori sono anch'essi molto frequenti (tosse, dispnea,

broncospasmo) (30%). A seguire, come frequenza delle manifestazioni, abbiamo sintomi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea) (26%), sensazione di chiusura alla gola, ipotensione (11%) o ipertensione (11%) e dolore (addominale 20% toracico 23% o alla schiena) [2], [12].

Le reazioni di tipo IV ai composti del platino sono rare, con pochi casi riportati in letteratura [2].

L'epidemiologia, i fattori di rischio e le manifestazioni cliniche delle reazioni di ipersensibilità immediate ai componenti del platino sono riassunte nella tabella di seguito (Tabella 3).

Tabella 3

Epidemiologia e clinica delle reazioni di ipersensibilità ai composti del platino – sintesi	
Incidenza complessiva	<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatino 5-16% • Cisplatino ≈ 5% • Oxaliplatino ≈ 10%
Fattori di rischio	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple esposizioni precedenti • Lungo intervallo tra i trattamenti • Atopia/storia di allergia ai farmaci • Giovane età • Alta dose cumulativa • Mutazioni di BRCA1/2 (per carboplatino)
Presentazioni cliniche (con incidenza complessiva)	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito, eritema, orticaria 99% • Tosse, dispnea, broncospasmo 30% • Nausea, vomito, diarrea 26% • Ipotensione 11% • Ipertensione 11% • Dolore addominale 20% • Dolore toracico 23%
Tabella adattata da Diagnostic Tools for Hypersensitivity to Platinum Drugs and Taxanes di Caiado e Picard [23].	

1.5 **Diagnosi**

1.5.1 **Test cutanei**

I test cutanei (skin prick test ed intradermoreazione) sono lo strumento ideale per la diagnosi delle reazioni di ipersensibilità immediate ai composti del platino.

Complessivamente, la sensibilità dei test cutanei per la diagnosi delle reazioni di ipersensibilità immediata al carboplatino è intorno all'80%.

Tuttavia, il tasso di falsi negativi per i test cutanei per il carboplatino varia, in letteratura, dall'8% all'8,5%; pazienti la cui storia clinica sia suggestiva per reazione di ipersensibilità immediata risalente però a più di 6 mesi rispetto alla data di esecuzione dei test cutanei spesso convertono da test cutanei negativi a test cutanei positivi dopo la riesposizione al farmaco [24].

Pertanto è necessario essere cauti nell'interpretare un test cutaneo negativo in pazienti che non sono stati esposti al platino per più di 6 mesi poiché la sensibilità potrebbe essere inferiore al 36% rispetto all'83% di sensibilità che ha il test cutaneo quando la reazione allergica è recente (inferiore ai 6 mesi) [23], [25].

I test cutanei possono essere utilizzati per identificare preventivamente i pazienti a rischio di sviluppare una reazione di ipersensibilità ai composti del platino. Per il carboplatino, buoni valori predittivi negativi sono stati dimostrati in diversi studi: valori dal 99% al 92% quando venivano valutati pazienti che avevano ricevuto almeno 6 precedenti trattamenti con il carboplatino [23], [26].

I test cutanei dovrebbero essere eseguiti almeno 2 settimane dopo il manifestarsi della reazione di ipersensibilità.

Il controllo tramite test cutanei dovrebbe iniziare con uno skin prick test eseguito sulla superficie volare dell'avambraccio con i farmaci non diluiti nelle dosi:

- 1-10 mg/ml per carboplatino
- 1-5 mg/ml per oxaliplatino
- 1 mg/ml per cisplatino

L'istamina viene utilizzata come controllo positivo, mentre una soluzione salina viene utilizzata come controllo negativo.

Il test viene considerato positivo quando si determina un pomfo di almeno 3 mm dopo 20 minuti dall'esecuzione. Inoltre, il test viene esaminato anche dopo 6, 24 e 48 ore [23], [25], [27].

I test intradermici vengono eseguiti utilizzando una soluzione sterile di ogni farmaco, diluita sequenzialmente (10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1}) in una soluzione salina allo 0,9%, quindi utilizzando una concentrazione fino a un massimo di:

- 10 mg/ml per carboplatino
- 5 mg/ml per oxaliplatino
- 1 mg/ml per cisplatino

Per i test intradermici è considerato positivo un aumento di due volte del diametro del pomfo iniziale dopo 20 minuti dall'iniezione intradermica. Il pomfo viene esaminato anche dopo 6, 24, 48 e 72 ore [27], [28].

In base alla letteratura, i patch test non sembrano avere un valore diagnostico nelle reazioni di ipersensibilità ritardata ai composti del platino [23], [27].

1.5.2 ***IgE specifiche***

IgE specifiche per il platino possono essere misurate in pazienti esposti a trattamento con i composti del platino tramite il sistema ImmunoCAP.

Uno studio di *Pagani et al.* ha descritto in tre pazienti con una storia positiva di ipersensibilità al carboplatino e test cutanei positivi il riscontro di IgE specifiche per il carboplatino, e in uno di questi pazienti anche il riscontro di IgE specifiche per il cisplatino, che non era tuttavia mai stato somministrato a tali pazienti, dimostrando quindi la possibile cross-reattività tra i due composti [29], [30].

Tuttavia il dosaggio delle IgE specifiche non è un test eseguito di routine nella gestione dei pazienti con ipersensibilità ai composti del platino perché non è ancora stato validato [23].

1.6 ***I protocolli di desensibilizzazione***

La desensibilizzazione farmacologica è l'induzione di uno stato temporaneo di insensibilità clinica/tolleranza nei confronti di un farmaco responsabile di una reazione di ipersensibilità.

La desensibilizzazione dovrebbe essere presa in considerazione quando il farmaco responsabile della reazione di ipersensibilità è essenziale per il trattamento di una patologia. Talvolta si rende necessaria anche nei trattamenti con i composti del platino quando, per le caratteristiche del paziente e della patologia neoplastica, non ci sono alternative terapeutiche valide [4].

Nella procedura di desensibilizzazione, la concentrazione del farmaco antineoplastico, che agisce da antigene per lo sviluppo dell'ipersensibilità,

viene incrementata lentamente e in maniera graduale per indurre uno stato di temporanea tolleranza nei confronti del farmaco stesso, fino a che la dose target non viene raggiunta.

Non esiste, attualmente, un protocollo standardizzato, per questo le linee guida raccomandano di fare riferimento ai protocolli esistenti già applicati con successo [1],[31].

Uno dei protocolli più usati e validati è il protocollo in 12-step, che è stato applicato per la desensibilizzazione di diversi farmaci antineoplastici, tra cui i composti del platino, e descritto da *Castells et al.* [32].

In questo studio, la maggior parte dei pazienti (65 su un totale di 98) erano donne con carcinoma ovarico, e di esse 59 furono desensibilizzate per il carboplatino. Il protocollo prevede la somministrazione di tre differenti concentrazioni della soluzione contenente il farmaco in 12-step diversi entro un giorno, con un intervallo di tempo di 15 minuti da una somministrazione all'altra, ad eccezione dello step finale che viene effettuato dopo 3 ore.

Come risultato della desensibilizzazione, una reazione di ipersensibilità immediata si è verificata nel 33% dei casi, ciononostante la gravità di queste reazioni è risultata essere minore delle precedenti reazioni verificatesi durante il trattamento con il farmaco [1], [32].

Un altro protocollo disponibile è quello in 4-step descritto da *Li et al.* [33].

In questo protocollo, applicato in pazienti con neoplasie ginecologiche trattate con carboplatino, si utilizza un protocollo più rapido, che prevede solo 4-step, schematizzati nella Tabella 4. Tale protocollo presenta il vantaggio di essere più rapido rispetto al precedente.

Tabella 4

Protocollo per la desensibilizzazione al carboplatino (dose target 600 mg)						
Step	Velocità di infusione (mL/h)	Tempo (minuti)	Tempo totale (ore)	Volume infuso per step (mL)	Dose somministrata (mg)	Dose cumulativa (mg)
1	50	0	0,25	12,5	13,4	13,4
2	150	15	0,50	37,5	40,2	51,6
3	300	15	0,75	75	80,4	134
4	600	Per completare la dose target	1,50	435	464	600
Tempo totale 1 ora e 30 minuti per 600 mg di carboplatino.						
Tabella adattata da Li, Cohn et al. Outpatient rapid 4-step desensitization for gynecologic oncology patients [33].						

2 Scopo dello studio

Lo studio si propone di valutare:

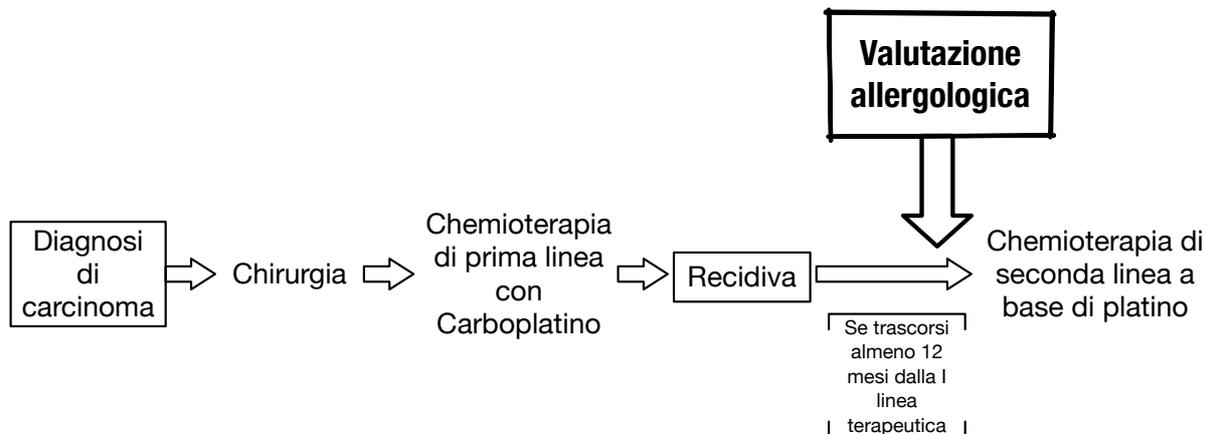
- la frequenza di reazioni di ipersensibilità (immediata e ritardata) al carboplatino e cisplatino in pazienti in terapia per tumore ginecologico;
- l'utilità dei test cutanei (skin prick test, intradermoreazione e Patch Test) nella diagnostica delle reazioni di ipersensibilità al carboplatino e cisplatino in pazienti in terapia per tumore ginecologico;
- Il valore predittivo dei test cutanei nell'identificazione dei pazienti sensibilizzati al composto del platino.

3 Pazienti

Lo studio è stato svolto presso l'ambulatorio di allergologia dell'UO di Immunoallergologia (AOUP). Dal 2013 al 2015 abbiamo valutato 81 donne (età media 62 anni, range 32-79) con tumore ginecologico, provenienti dall'unità di Ginecologia Oncologica (AOUP). Delle 81 pazienti valutate 66 presentavano un carcinoma ovarico, 11 carcinoma dell'utero, 1 carcinoma mammario e 3 carcinoma mammario ed ovarico; tutte trattate in precedenza con carboplatino e 9 di queste anche con cisplatino. Dopo intervento chirurgico le pazienti sono state sottoposte alla prima chemioterapia con carboplatino (denominata linea terapeutica) composta da 6-8 cicli. Le pazienti che presentavano recidiva del tumore venivano sottoposte ad una nuova linea terapeutica di carboplatino sempre composta da 6-8 cicli. Tra una linea terapeutica a base di platino e la successiva dovevano passare almeno 12 mesi. Nel caso le pazienti presentassero una reazione avversa o di ipersensibilità al carboplatino venivano sottoposte a terapia con cisplatino.

Le pazienti venivano inviate dall'UO di Ginecologia Oncologia per effettuare diagnostica allergologica (skin prick test, intradermoreazione e Patch test) prima di iniziare la nuova terapia per la recidiva (12 mesi dopo il termine della linea terapeutica precedente), indipendentemente dalla presenza o meno di una reazione di ipersensibilità al platino durante la chemioterapia precedente, come indicato nello schema seguente (Figura 3).

Figura 3 Percorso diagnostica allergologica



Tutte le pazienti sono state quindi sottoposte ad approfondita anamnesi allergologica. In particolare abbiamo valutato:

- La presenza di eventuale storia di atopia (rinite allergica, congiuntivite, asma, dermatite atopica, allergia alimentare) o reazioni di ipersensibilità ad altri farmaci o mezzi di contrasto (mdc).
- Reazioni di ipersensibilità durante le precedenti linee terapeutiche con carboplatino o cisplatino. In particolare, il tipo di reazione di ipersensibilità (immediata o ritardata), le manifestazioni cliniche della reazione, quando la reazione si è manifestata in rapporto alla linea terapeutica e al numero di cicli del composto del platino a cui la paziente è stata sottoposta.

3.1 *Test cutanei*

Le pazienti sono state sottoposte a skin prick test, intradermoreazioni e Patch test secondo il protocollo riportato di seguito.

Protocollo per l'esecuzione dei test di ipersensibilità ai composti del platino.

AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA

**U.O. IMMUNO-ALLERGOLOGIA
AMBULATORIO DI ALLERGOLOGIA**

Tel. 050/992684-992687
Ambulatorio Tel e FAX 050 992702

COGNOME NOME.....

DATA.....

TEST CUTANEI CARBOPLATINO

H:..... Controllo neg:.....

	Lettura immed	lettura 6 H	lettura 24 H	lettura 48 H	lettura 72 H
SPT 10 mg/ml					
IDT 10 ⁻³					
IDT 10 ⁻²					
IDT 10 ⁻¹					

TEST CUTANEI CISPLATINO

	Lettura immed	lettura 6 H	lettura 24 H	lettura 48 H	lettura 72 H
SPT 1 mg/ml					
IDT 10 ⁻³					
IDT 10 ⁻²					
IDT 10 ⁻¹					

Patch test

Carboplatino 10 mg/ml diluito 10%

lettura 48 H.....; lettura 72 H.....

Cisplatino 1 mg/ml diluito 10%

lettura 48 H.....; lettura 72 H.....

Sono stati testati contemporaneamente sia il carboplatino che il cisplatino, utilizzando la forma indiluita del composto per lo skin prick test, diluizioni crescenti per l'intradermoreazione e la diluizione al 10% per il Patch test.

I test sono stati valutati dopo 10 minuti per lo skin prick test, dopo 15 minuti per le intradermoreazioni (lettura immediata) e dopo 6, 24, 48 e 72 ore (lettura ritardata).

I risultati degli skin prick test e intradermoreazioni sono stati confrontati con i risultati del controllo positivo (istamina) e con il controllo negativo (soluzione salina) e attribuito un punteggio arbitrario sulla base delle dimensioni del pomfo.

4 Risultati

4.1 ***Caratterizzazione delle reazioni di ipersensibilità***

Delle 81 pazienti valutate, 29 (35,8%) hanno riferito all'anamnesi una reazione di ipersensibilità al composto del platino, mentre 52 (64,2%) non hanno presentato reazioni di ipersensibilità.

Delle 29 pazienti:

- 25 (86,2%) hanno presentato una reazione al carboplatino
- 5 (17,2%) al cisplatino
- 2 (6,9%) al carboplatino e successivamente al cisplatino

Le reazioni erano di tipo immediato (entro 20 minuti) in 26 (89,6%) pazienti e di tipo ritardato in 3 (10,3%). Delle 3 reazioni ritardate tutte si sono manifestate durante terapia con carboplatino.

4.1.1 ***Manifestazioni cliniche***

Abbiamo inoltre classificato le reazioni di ipersensibilità immediata in base alla severità della reazione (lieve, moderata o severa). Delle 26 reazioni:

- 18 (69%) reazioni sono risultate severe con sintomi di anafilassi (14 al carboplatino e 4 al cisplatino) e tra queste 4 hanno presentato perdita di coscienza (con carboplatino);

- 5 sono risultate moderate con comparsa di orticaria (tutte con il carboplatino);
- 2 sono risultate lievi con comparsa di prurito (in 1 paziente a livello plantare ed in un altro a carico di mani ed occhi) (con il carboplatino).

Le 3 reazioni ritardate al carboplatino si sono manifestate con un rash cutaneo diffuso comparso in 2 casi dopo 2 giorni dall'infusione, e in un caso dopo una settimana: tutte e 3 le reazioni si sono risolte con terapia corticosteroidica sistemica nell'arco di 2-3 giorni dall'insorgenza.

4.1.2 *Relazione tra insorgenza della reazione di ipersensibilità e chemioterapia*

Abbiamo valutato in 28/29 pazienti la linea terapeutica e il ciclo durante i quali si sono presentate le reazioni di ipersensibilità (Tabella 5), perché in una paziente non è stato possibile ottenere le necessarie informazioni sui cicli di terapia effettuati.

Tra le pazienti che hanno presentato una reazione immediata anafilattica durante terapia con il carboplatino, 10 hanno presentato la reazione durante la seconda linea terapeutica, solo 1 paziente alla prima linea, 1 alla terza e un'altra alla quarta. Tra le pazienti che hanno presentato invece una reazione immediata ma senza anafilassi (orticaria) 4 pazienti alla seconda linea, 1 alla prima ed 1 alla terza. Solo 1 paziente ha manifestato reazione immediata al carboplatino durante la prima linea terapeutica e tale reazione non era anafilattica, ma orticaria, manifestata durante il quinto ciclo di terapia.

In tutte le altre 16 pazienti che hanno manifestato una reazione immediata al carboplatino dalla seconda linea terapeutica in poi, tale reazione si è manifestata in media intorno al terzo ciclo (range 1-7).

Tabella 5 Pazienti con reazione di ipersensibilità al platino

Nome	CARBO	Linea terapia	Ciclo	CIS	Linea terapia	Ciclo	Reazione di ipersensibilità
AnG	Si	1	?	Si	1	2	Immediata (anafilassi)
ArG	Si	1	5				Immediata (orticaria)
AE	Si	2	1				Immediata (prurito)
BA	Si	2	3				Immediata (anafilassi)
BeA	Si	3	3				Immediata (orticaria)
BN	Si	2	2				Immediata (anafilassi)
BAM	No			Si	1	3	Immediata (anafilassi)
CV	No			Si	2	1	Immediata (anafilassi)
CCM	Si	2	4				Immediata (anafilassi)
CT	Si	2	1				Ritardata (rash cutaneo)
CM	Si	2	2				Immediata (orticaria)
CF	Si	2	2				Immediata (orticaria)
CS	Si	2	3				Immediata (anafilassi)
DM	Si	3	4				Immediata (anafilassi)
FC	Si	2	2				Immediata (anafilassi)
GM	Si	3	3				Immediata (anafilassi)
GI	Si	2	2				Immediata (orticaria)
MM	No			Si Si	1 2	6 2	Immediata (eritema/bruciore) Immediata (anafilassi)
PME	Si	2	4	Si	1	5	Immediata (anafilassi)
RF	Si	3	1				Ritardata (rash)
RM	Si	2	1				Ritardata (rash)
RL	Si	2	2				Immediata (anafilassi)
RI	Si	2	6				Immediata (prurito)
TMC	Si	2	2				Immediata (anafilassi)
TR	Si	2	3				Immediata (anafilassi)
TAM	Si	4	3				Immediata (anafilassi)
TA	Si	2	7				Immediata (orticaria)
VS	Si	3	4				Immediata (orticaria)

4.1.3 *Atopia e reazioni di ipersensibilità a farmaci e mezzi di contrasto*

Quando abbiamo valutato la possibile relazione tra reazione di ipersensibilità al composto del platino e storia di atopia (Figure 4 e 5), 10 delle 81 pazienti studiate hanno riferito storia di atopia (rinite, congiuntivite ed asma). Di queste 10 pazienti, 2 hanno presentato reazione di ipersensibilità al carboplatino ed 1 al cisplatino.

Nell'anamnesi allergologica abbiamo inoltre indagato su pregresse reazioni di ipersensibilità ad altri farmaci o mdc. Tra le 81 pazienti, 16 hanno riferito una pregressa reazione di ipersensibilità ad altri farmaci e/o ai mdc, in particolare:

- 9 pazienti ai FANS o antibiotici (β -lattamici)
- 7 pazienti a mdc
- 2 pazienti ad entrambi (FANS o antibiotici e mdc)

Tra le pazienti che hanno riferito una reazione di ipersensibilità a FANS o antibiotici o mdc, 8 hanno presentato una reazione di ipersensibilità a carboplatino o cisplatino.

Figura 4 Relazione tra fattori di rischio e reazioni di ipersensibilità al platino

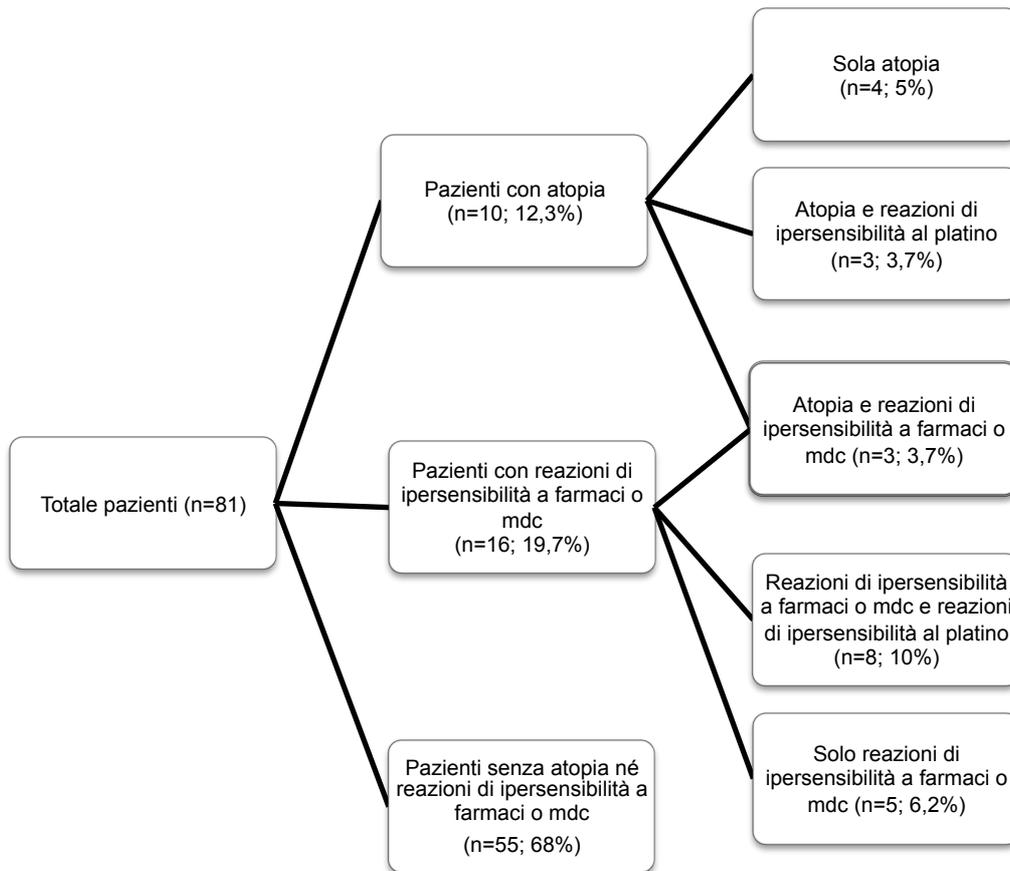
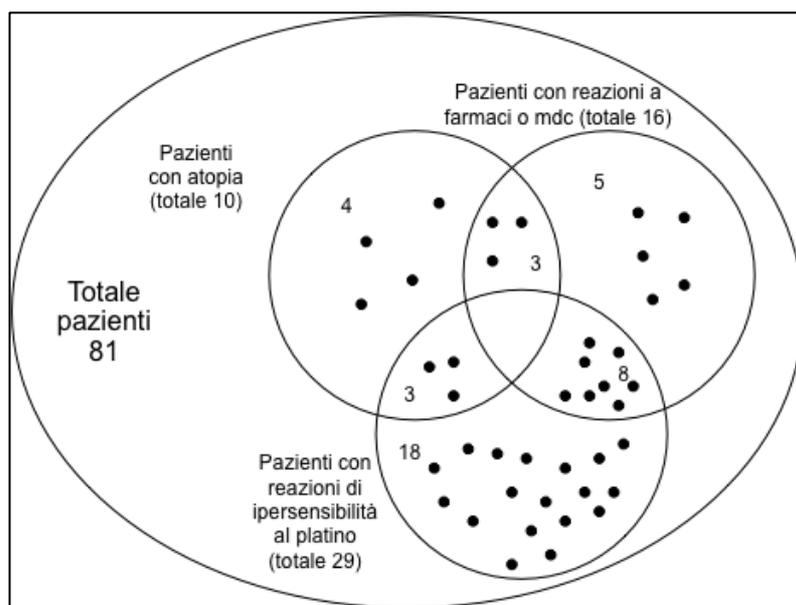


Figura 5 Diagramma riassuntivo delle relazioni tra atopia, reazioni di ipersensibilità ai farmaci/mdc e reazioni di ipersensibilità al platino



4.2 ***I risultati dei test cutanei***

Tutte le 81 pazienti valutate sono state sottoposte a test cutanei per carboplatino e cisplatino contemporaneamente. Di queste 81 pazienti 29 (35,8%) avevano presentato reazioni di ipersensibilità: 26 reazioni immediate (89,6%) e 3 (10,3%) ritardate (Tabella 6A e 6B).

Delle 29 pazienti con reazione di ipersensibilità sia immediate che ritardate ad uno dei composti del platino o ad entrambi, 18 sono risultate positive ai test cutanei (62,1%) ed 11 negative (37,9%).

Tra le pazienti con test cutanei positivi:

- 17 sono risultate positive alla lettura immediata (Skin prick test o intradermoreazione) e di queste, 1 è risultata positiva sia ai test cutanei a lettura immediata che ai Patch test;
- 1 alla lettura ritardata dei test intradermici.

Tra le 26 pazienti con **reazione di ipersensibilità al carboplatino:**

- 15 pazienti (57,7%) sono risultate positive (lettura immediata) ai test cutanei per carboplatino, e di queste 1 paziente è risultata positiva anche al cisplatino, pur non avendo avuto reazioni di ipersensibilità al cisplatino.
- 11 pazienti (42,3%) sono risultate negative sia per il carboplatino che per il cisplatino.

Tutte le 5 pazienti con reazione di ipersensibilità al cisplatino sono risultate positive ai test cutanei (lettura immediata) con tale composto.

Tra queste 5 pazienti, 3 hanno presentato reazione di ipersensibilità immediata solo al cisplatino, ma 2 di queste pazienti sono risultate positive anche per il carboplatino, con cui erano state trattate in precedenza senza però sviluppare reazione di ipersensibilità. Le 2 pazienti hanno presentato la reazione di ipersensibilità immediata durante la prima linea terapeutica con il cisplatino.

Tabella 6A Pazienti con reazioni di ipersensibilità: risultati dei test cutanei

Nome	CARBO	Linea terapia	Ciclo	CIS	Linea	Ciclo	Reazione di ipersensibilità	Data reazione	Data Test	Test cutanei	Tempo tra reazione e test
ArG	Si	1	5				Immediata (orticaria)	Settembre 2013	Dicembre 2015	Negativi	2 anni
AE	Si	2	1				Immediata (prurito)	Agosto 2015	Settembre 2015	Carbo positivo lett immediata; Cis negativo	1 mese
BeA	si	3	3				Immediata (orticaria)	Ottobre 2013	Ottobre 2015	Negativi	2 anni
BN	si	2	2				Immediata (anafilassi)	2013	Novembre 2014	Negativi	1 anno
CV	no			si	2	1	Immediata (anafilassi)	Febbraio 2014	Aprile 2014	Carbo negativo, Cis positivo lettura immediata	1 mese
CT	si	2	1				Ritardata (rash cutaneo)	Ottobre 2015	Ottobre 2015	Carbo positivo lett ritardata; Cis negativo	1 mese
CCM	si	2	4				Immediata (anafilassi)	Settembre 2014	Ottobre 2014	Carbo positivo lett immediata; Cis negativo	1 mese
DM	si	3	4				Immediata (anafilassi)	2013	Marzo 2015	Negativi	2 anni
FC	si	2	2				Immediata (anafilassi)	Dicembre 2014	Febbraio 2015	Carbo positivo lett immediata; Cis negativo	2 mesi
RF	si	3	1				Ritardata (rush)	Giugno 2015	Luglio 2015	Negativi	1 mese
RM	si	2	1				Ritardata (rush)	Aprile 2015	Maggio 2015	Negativi	1 mese
RL	si	2	2				Immediata (anafilassi)	2012	Settembre 2015	Negativi	3 anni
TMC	si	2	2				Immediata (anafilassi)	Settembre 2015	Novembre 2015	Carbo positivo lett immediata, Cis negativo	2 mesi
RI	si	2	6				Immediata (prurito)	Maggio 2014	Ottobre 2015	Negativi	1 anno

Tabella 6B Pazienti con reazioni di ipersensibilità: risultati dei test cutanei

Nome	CARBO	Linea terapia	Ciclo	CIS	Linea	Ciclo	Reazione di ipersensibilità	Data reazione	Data test	Risultati	Data test 2	Risultati 2
AnG	Si	1	/	si	1	2	Immediata (anafilassi)	Carbo 2012 Cis aprile 2015	Marzo 2015	Carbo positivo; Cis negativo	Giugno 2015	Carbo non ripetuto, Cis positivo lett immediata
BA	Si	2	3				Immediata (anafilassi)	Febbraio 2012	Marzo 2012	Carbo positivo; Cis negativo	Dicembre 2015	Carbo non ripetuto, Cis negativo
BAM	No			si	1	3	Immediata (anafilassi)	Ottobre 2015	Agosto 2015	Carbo positivo, cis negativo	Novembre 2015	Carbo non ripetuto, Cis positivo lett immediata
CF	Si	2	2				Immediata (orticaria)	Maggio 2013	Maggio 2013	Negativi	Giugno 2015	Negativi
CM	Si	2	2				Immediata (orticaria)	Luglio 2015	Giugno 2015	Negativi	Settembre 2015	Carbo positivo lett immediata, cis negativo
CS	Si	2	3				Immediata (anafilassi)	Agosto 2014	Giugno 2014	Negativi	Agosto 2014	Carbo positivo lett immediata, cis negativo
GM	Si	3	3				Immediata (anafilassi)	Novembre 2014	Settembre 2014	Negativi	Dicembre 2014	Carbo positivo lett immediata, cis negativo
GI	Si	2	2				Immediata (orticaria)	Dicembre 2014	Ottobre 2014	Negativi	Gennaio 2015	Carbo positivo lett immediata, cis negativo
MM	No			Si si	1 2	6 2	Immediata (eritema/bruciore) Immediata (anafilassi)	Aprile 2015	2012 e marzo 2015	Carbo positivo nel 2012; nel 2015 non ripetuto carbo, Cis negativo	Maggio 2015	Carbo non ripetuto, cis positivo lett immediata
PME	Si	2	4	si	1	5	Immediata (anafilassi)	Carbo 2014; Cis ottobre 2014	Luglio 2014	Carbo positivo, cis negativo	Dicembre 2015	Carbo non ripetuto, cis positivo lett immediata
TR	Si	2	3				Immediata (anafilassi)	Maggio 2014	Febbraio 2014	Negativi	Maggio 2014	Carbo positivo lett immediata, cis negativo
TA	Si	2	7				Immediata (orticaria)	2013	Aprile 2014	negativi	Dic. 2015	Negativi

TAM	Si	4	3				Immediata (anafilassi)	Ottobre 2015	2011 e agosto 2015	Negativi Negativi	Novembre 2015	Carbo positivo lett immediata, cis positivo lett immediata
VS	Si	3	4				Immediata (orticaria)	Dicembre 2012	2013	Carbo positivi	Novembre 2015	Carbo positivo lett immediata, cis negativo
SV	Si	?	?				Immediata (anafilassi)	2013	Settembre 2013	Negativi	Agosto 2015	Negativi

Tra le 81 pazienti valutate, 22 (27,2%) pazienti sono state testate entro 1 mese dall'inizio della seconda linea terapeutica con carboplatino e tra queste 8 (36,4%) pazienti che non hanno mai presentato reazioni di ipersensibilità a tale composto sono risultate positive ai test cutanei (Tabella 7).

Tabella 7 Pazienti con anamnesi negativa per reazioni di ipersensibilità e test cutanei positivi

Nome	Data test	Inizio della nuova linea di chemioterapia	Farmaco della nuova linea di chemioterapia	Risultati test	Tempo tra inizio CT e test cutanei	Precedentemente esposta a:
BL	10/06/14	13/05/14	Carboplatino	CARBO positivo lettura immediata; CIS negativo	1 mese	Carboplatino
BI	16/07/15	24/06/15	Carboplatino	CARBO positivo lettura immediata; CIS negativo	1 mese	Carboplatino
MR	05/10/15	11/09/15	Carboplatino	CARBO positivo lettura immediata; CIS negativo	1 mese	Carboplatino
MAL	09/07/15	23/06/15	Carboplatino	CARBO positivo lettura immediata; CIS negativo	15 giorni	Carboplatino
PM	01/10/15	02/09/15	Carboplatino	CARBO positivo lettura immediata; CIS negativo	1 mese	Carboplatino
PG	10/06/14	15/05/14	Carboplatino	CARBO positivo lettura immediata; CIS negativo	1 mese	Carboplatino (2012)
SC	01/09/15	04/08/15	Carboplatino	CARBO positivo lettura immediata; CIS negativo	1 mese	Carboplatino
CD	21/12/15	17/11/15	Carboplatino	CARBO positivo lettura immediata; CIS positivo lettura immediata	1 mese	Carboplatino

In tutte le 81 pazienti sono stati anche applicati patch test per la valutazione delle reazioni di ipersensibilità ritardata cellulo-mediata. Nessuna delle pazienti (incluse le 3 che avevano presentato una reazione di tipo ritardato) è risultata positiva ai patch test.

5 Conclusioni

Nel nostro studio abbiamo riportato la frequenza delle reazioni di ipersensibilità ai composti del platino (carboplatino e cisplatino) in donne con tumori ginecologici quali carcinoma ovarico, carcinoma della mammella e carcinoma dell'utero. In particolare, ci siamo focalizzati sull'utilità dei test cutanei nelle reazioni di ipersensibilità ai composti del platino e il loro valore predittivo positivo nei soggetti sensibilizzati a tali composti prima di intraprendere i successivi trattamenti in caso di recidiva di malattia.

I casi di reazioni di ipersensibilità ai composti del platino sono aumentati negli ultimi decenni per il loro frequente utilizzo (soprattutto per quanto riguarda il carboplatino) nella terapia dei tumori ginecologici. Tale farmaco è ampiamente utilizzato nel trattamento del carcinoma ovarico per la sua elevata efficacia e tollerabilità [1]. Bisogna inoltre tener presente che l'incremento dell'aspettativa di vita dei pazienti oncologici, incluso le donne con carcinoma ovarico, fa sì che lo stesso paziente vada incontro a ripetute esposizioni al farmaco. Le reazioni di ipersensibilità ai composti del platino sono reazioni avverse potenzialmente letali che spesso richiedono l'interruzione del trattamento o la sostituzione del regime terapeutico con un altro agente chemioterapico, con possibili conseguenze negative sulla qualità di vita del paziente e sulla sua sopravvivenza [18].

Dal 2013 al 2015 abbiamo sottoposto a valutazione allergologica (test cutanei per carboplatino e cisplatino) 81 donne con tumore ginecologico (provenienti dall' UO di Ginecologia Oncologica), che dovevano ricominciare una nuova linea di terapia con un composto del platino per recidiva di malattia. In particolare, abbiamo valutato 66 donne con carcinoma ovarico, 11 con carcinoma

dell'utero, 1 con carcinoma mammario e 3 con carcinoma mammario ed ovarico. La casistica studiata è quindi molto più omogenea dal punto di vista della malattia di base rispetto alle altre descritte in letteratura, per l'elevata prevalenza del carcinoma ovarico.

In letteratura sono stati identificati fattori di rischio per lo sviluppo di reazioni di ipersensibilità ad un composto del platino, per esempio atopia, pregressa reazione di ipersensibilità ad altro farmaco o mdc [2]. Nella nostra casistica tali fattori di rischio non sembrano aver influito sullo sviluppo della reazione di ipersensibilità al composto del platino. Non abbiamo infatti riscontrato nessuna relazione tra reazione al carboplatino o cisplatino e dati anamnestici di altre patologie allergiche concomitanti o pregresse o reazioni di ipersensibilità ad altri farmaci o mdc. In letteratura viene inoltre riportato come fattore di rischio una pregressa reazione di ipersensibilità ad un altro composto del platino [19]. Nella nostra casistica tale dato viene confermato: il 25% delle pazienti sottoposte a trattamento con cisplatino, dopo una reazione di ipersensibilità al carboplatino, hanno sviluppato una reazione di ipersensibilità al nuovo chemioterapico.

Il carboplatino è il composto del platino associato alla più alta incidenza di reazioni di ipersensibilità immediata [3]. Su un totale di 29 reazioni abbiamo riscontrato 23 (79,3%) casi di reazione di ipersensibilità immediata al carboplatino, 3 al cisplatino e 2 ad entrambi. Delle 23 pazienti con reazione di ipersensibilità immediata al carboplatino ben 14 (61%) hanno presentato una reazione severa (anafilassi), mentre solo 5 (22%) una reazione moderata (orticaria) e 2 (9%) lieve (prurito), confermando l'alta probabilità di reazioni di ipersensibilità potenzialmente letali in donne trattate con carboplatino. In linea

con i dati già riportati in letteratura [2], [19], la probabilità di sviluppare una reazione di ipersensibilità immediata verso il carboplatino aumenta con il numero di cicli di chemioterapia. Studi statistici hanno dimostrato un'incidenza dell'1% per chi ha ricevuto 5 o meno cicli di carboplatino, 6,5% per chi ha ricevuto 6 cicli, 7% per chi ha ricevuto 7 cicli e del 19,5% per chi ha ricevuto 8 cicli. Nella nostra casistica abbiamo riscontrato un aumento dell'incidenza di reazioni di ipersensibilità immediata con l'aumentare delle linee terapeutiche. Infatti 16 (62%) delle 26 pazienti con reazione di ipersensibilità immediata al carboplatino (anafilassi, orticaria, prurito) hanno sviluppato la reazione dalla seconda linea terapeutica in poi, supportando un meccanismo IgE-mediato alla base della reazione di ipersensibilità che prevede una pregressa sensibilizzazione al chemioterapico (prima linea di terapia).

Nella diagnostica delle reazioni di ipersensibilità immediate (IgE-mediate) i test cutanei *in-vivo* (skin prick test e test intradermico) rappresentano lo strumento di prima scelta, raccomandati per lo screening iniziale, in virtù della loro semplicità, rapidità, ripetibilità, alta specificità e basso costo. Tali test devono però essere eseguiti solo da personale esperto e in strutture dove sia possibile intervenire in caso di reazioni anafilattiche. Secondo le linee guida internazionali [4] sulle reazioni di ipersensibilità ai farmaci i test intradermici devono essere eseguiti quando lo skin prick test risulta negativo. Complessivamente, la sensibilità dei test cutanei per la diagnosi delle reazioni di ipersensibilità immediata al carboplatino è intorno all'80% [23].

Nel nostro studio i test cutanei hanno dimostrato un alto valore predittivo positivo nella diagnosi delle reazioni di tipo immediato ad entrambi i composti del platino, in particolare nelle reazioni di tipo anafilattico. Infatti, su 14 pazienti con reazioni di ipersensibilità severe (anafilassi) al carboplatino, 10

(71%) pazienti sono risultate positive alla lettura immediata dei test cutanei per tale composto. L'alto valore predittivo del test è stato inoltre confermato quando abbiamo analizzato tutte le reazioni di ipersensibilità immediate (anafilassi, orticaria, prurito). Infatti su 23 pazienti, 14 (61%) sono risultate positive ai test cutanei per carboplatino alla lettura immediata. Tra i pazienti con reazione di ipersensibilità immediata, 9 (39%) sono risultati negativi ai test cutanei. Nei pazienti con test cutanei negativi dove la reazione presenta le caratteristiche di una reazione IgE-mediata per tempistica, manifestazione clinica e pregressa sensibilizzazione, bisogna considerare quando è stato eseguito il test rispetto alla manifestazione clinica. In tutti i pazienti con reazione di ipersensibilità immediata risultati negativi ai test cutanei il tempo trascorso tra la reazione e l'esecuzione dei test era superiore ad un anno. È stato riportato in letteratura che se i test cutanei vengono eseguiti entro 6 mesi dalla reazione di ipersensibilità immediata ad un composto del platino la probabilità di trovare positivi i test cutanei per il composto colpevole era del 83%, mentre se il tempo è superiore a 6 mesi, la probabilità di trovare positivi i test scende al 36% [8], [23]. Pertanto è necessario essere cauti nell'interpretare un test cutaneo negativo e bisogna sempre valutare il periodo che intercorre tra manifestazione clinica ed esecuzione della diagnostica allergologica.

I test cutanei trovano la loro applicazione non solo nella diagnosi di una sospetta reazione IgE-mediata, ma anche nella identificazione dei soggetti sensibilizzati al composto del platino utilizzato in terapia. Questo permetterebbe di prevenire eventuali reazioni di ipersensibilità durante la successiva linea terapeutica. Sottoporre quindi i pazienti ai test cutanei per i composti del platino ad intervalli regolari di circa 1 mese dalla conclusione della prima linea terapeutica o a breve distanza dai primi cicli della seconda linea,

troverebbe la sua applicazione nella prevenzione delle reazioni di ipersensibilità ai composti del platino. Questa ipotesi viene supportata dai nostri risultati: infatti, su 22 pazienti che non hanno presentato reazioni di ipersensibilità al carboplatino durante la prima linea terapeutica e che sono state testate entro 1 mese dall'inizio della nuova chemioterapia, 8 (36,4%) sono risultate positive ai test cutanei. Questo ha permesso di identificare le pazienti sensibilizzate evitando di trattarle con il composto del platino a cui sono risultate sensibilizzate, con il pericolo di sviluppare una eventuale reazione di ipersensibilità.

L'utilizzo dei test cutanei trova un'ulteriore applicazione durante desensibilizzazione ad un composto del platino dove tale chemioterapico risulta necessario e non sostituibile nella terapia tumorale nonostante la paziente abbia sviluppato una reazione di ipersensibilità immediata per tale composto. Eseguire quindi i test cutanei ad intervalli regolari dopo la desensibilizzazione potrebbe consentire di monitorare l'induzione di tolleranza verso il composto del platino. Purtroppo, l'efficacia delle procedure di desensibilizzazione non è ancora dimostrata in modo incontrovertibile: sono infatti riportati in letteratura casi di reazioni di ipersensibilità immediata anche nelle pazienti desensibilizzate [32].

Attualmente i test cutanei per i composti del platino sono validati ed utilizzabili in strutture allergologiche con esperienza in tale campo. Al contrario, la diagnostica *in-vitro* (dosaggio delle IgE specifiche per il platino) non è ancora stata validata e quindi ancora non accessibile nelle strutture sanitarie [17].

La validazione del dosaggio delle IgE specifiche per diversi composti del platino potrebbe trovare la sua applicazione anche nella diagnosi di possibili cross-reattività tra tali composti, prima di sottoporre le pazienti ai test cutanei.

Nel nostro studio abbiamo identificato una paziente che si era sottoposta a test cutanei per carboplatino e cisplatino prima dell'inizio della nuova chemioterapia a base di carboplatino, risultando negativa ai test cutanei, ma che ha sviluppato al terzo ciclo della nuova linea terapeutica una reazione di ipersensibilità immediata di tipo anafilattico al carboplatino. I test eseguiti dopo 1 mese da tale reazione erano risultati positivi alla lettura immediata sia per carboplatino che per cisplatino anche se quest'ultimo non è mai stato utilizzato in terapia. Questo caso indicherebbe quindi una possibile cross-reattività tra carboplatino e cisplatino, come già riportato in letteratura [27].

Per quanto riguarda le reazioni di ipersensibilità ritardate, nelle 3 reazioni di tipo ritardato al carboplatino, solo 1 (33%) è risultata positiva alla lettura ritardata dei test cutanei (intradermoreazione) e nessuna ai patch test, supportando l'ipotesi che altri meccanismi possano essere coinvolti nelle reazioni ritardate ai composti del platino [34].

In conclusione, questo studio dimostra come la diagnostica allergologica sia fondamentale per la corretta diagnosi delle reazioni di ipersensibilità immediata ai composti del platino e per l'identificazione dei pazienti sensibilizzati a tali composti. Gli studi finora pubblicati sono stati condotti in pazienti che hanno presentato reazioni di ipersensibilità alla terapia mentre nel nostro studio abbiamo valutato le pazienti sottoposte a chemioterapia indipendentemente da eventuali reazioni avverse. Abbiamo così potuto

identificare pazienti sensibilizzate, potenzialmente a rischio di sviluppare reazioni al farmaco. Sulla base dei nostri risultati possono essere quindi formulate alcune raccomandazioni.

La procedura deve essere standardizzata in modo che l'esecuzione dei test venga effettuata in un intervallo di tempo non superiore a 6 mesi dalla manifestazione della reazione di ipersensibilità immediata. Non c'è invece alcuna evidenza dell'utilità di applicare patch test.

Nelle pazienti con recidiva tumorale che devono essere sottoposte a nuova chemioterapia a base di platino è consigliabile testare le pazienti entro i 6 mesi successivi all'ultima infusione, o in alternativa dopo 2-3 settimane dal primo ciclo della nuova chemioterapia per recidiva tumorale.

Con questo tipo di approccio è ragionevole attendersi una drastica riduzione delle reazioni di ipersensibilità durante chemioterapia con i composti del platino.

6 Bibliografia

- [1] S. Miyamoto, R. Okada, and K. Ando, "Platinum hypersensitivity and desensitization.," *Jpn. J. Clin. Oncol.*, vol. 45, no. 9, pp. 795–804, 2015.
- [2] J. Caiado and M. Castells, "Presentation and Diagnosis of Hypersensitivity to Platinum Drugs," *Curr. Allergy Asthma Rep.*, vol. 15, no. 4, p. 15, 2015.
- [3] N. Makrilia, E. Syrigou, I. Kaklamanos, L. Manolopoulos, and M. W. Saif, "Hypersensitivity Reactions Associated with Platinum Antineoplastic Agents: A Systematic Review," *Met. Based. Drugs*, vol. 2010, pp. 1–11, 2010.
- [4] P. Demoly, N. F. Adkinson, K. Brockow, M. Castells, A. M. Chiriac, P. A. Greenberger, D. A. Khan, D. M. Lang, H.-S. Park, W. Pichler, M. Sanchez-Borges, T. Shiohara, and B. Y.-H. Thong, "International Consensus on drug allergy," *Allergy*, vol. 69, no. 4, pp. 420–437, 2014.
- [5] G. Pgh, C. Rra, I. Oxford, and E. Blackwell, "1. Gell PGH, Coombs RRA, eds.," p. 1963, 1963.
- [6] S. Sell, R. Rr, F. Ta, I. Principles, and P. St, "Sell S, Rich RR, Fleisher TA, et al, eds.," p. 1996, 1996.
- [7] B. Buelow and J. M. Routes, "Immediate Hypersensitivity Reactions," *Medscape from WebMD*, pp. 1–7, 2015.
- [8] K. Brockow, a Romano, M. Blanca, J. Ring, W. Pichler, and P. Demoly, "General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity.," *Allergy*, vol. 57, no. 1, pp. 45–51, 2002.
- [9] "HOLGATE ST, CHURCH MK, LICHTENSTEIN L M (Eds) Allergy 2006 Third Edition 2006 157-66."
- [10] H. J. Gould, B. J. Sutton, A. J. Beavil, R. L. Beavil, N. McCloskey, H. A. Coker, D. Fear, and L. Smurthwaite, "THE BIOLOGY OF IGE AND THE BASIS OF ALLERGIC DISEASE," *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 21, no. 1, pp. 579–628, Apr. 2003.
- [11] "Park BK, Naisbitt DJ, Demoly P. Drug hypersensitivity. In: Holgate S, Church M Broide D, Martinez F, editors. Allergy. New York: Elsevier Ltd, 2012: 321–330," p. 2012, 2012.
- [12] "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;17:1141–5.,” p. 1999, 1999.
- [13] “Adam J, Pichler WJ, Yerly D (2011) Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation: mechanisms of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 71:701–707,” p. 2011, 2011.
- [14] A. Romano, M. J. Torres, M. Castells, M. L. Sanz, and M. Blanca, “Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions.,” *J Allergy Clin Immunol*, vol. 127, no. 3 Suppl, pp. S67–73, 2011.
- [15] R. Mirakian, P. W. Ewan, S. R. Durham, L. J. F. Youlten, P. Dugué, P. S. Friedmann, J. S. English, P. a J. Huber, and S. M. Nasser, “BSACI guidelines for the management of drug allergy.,” *Clin. Exp. Allergy*, vol. 39, no. 1, pp. 43–61, 2009.
- [16] “Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W, et al. Di- agnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58:961-72.,” p. 2003, 2003.
- [17] E. A. Mangodt, A. L. Van Gasse, I. Decuyper, A. Uyttebroek, M. A. Faber, V. Sabato, C. H. Bridts, M. M. Hagendorens, and D. G. Ebo, “In vitro Diagnosis of Immediate Drug Hypersensitivity: Should We Go with the Flow?,” *Int. Arch. Allergy Immunol.*, vol. 168, no. 1, pp. 3–12, 2015.
- [18] L. a M. Ferrari, G. Fanetti, F. G. Rossi, M. C. Brambilla, B. Re, and R. Buzzoni, “Are antineoplastic drug acute hypersensitive reactions a submerged or an emergent problem? Experience of the Medical Day Hospital of the Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori.,” *Tumori*, vol. 100, no. 1, pp. 9–14, 2014.
- [19] A. Gadducci, R. Tana, G. Teti, G. Zanca, A. Fanucchi, and A. R. Genazzani, “Analysis of the pattern of hypersensitivity reactions in patients receiving carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer,” pp. 615–620, 2008.
- [20] E. H. Tham, Y. K. Cheng, M. H. Tay, A. P. Alcasabas, and L. P.-C. Shek, “Evaluation and management of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents.,” *Postgr. Med J*, vol. 91, no. 1073, pp. 145–150, 2015.
- [21] J. Boulanger, J. N. Boursiquot, G. Cournoyer, J. Lemieux, M. S. Masse, K. Almanric, and M. P. Guay, “Management of hypersensitivity to platinum-

- and taxane-based chemotherapy: cepto review and clinical recommendations.," *Curr. Oncol.*, vol. 21, no. 4, pp. e630–41, 2014.
- [22] T. Iwamoto, H. Hirai, N. Yamaguchi, N. Kobayashi, H. Sugimoto, T. Tabata, and M. Okuda, "Carboplatin-induced severe hypersensitivity reaction: Role of IgE-dependent basophil activation and FcεRI," *Cancer Sci.*, vol. 105, pp. 1472–1479, 2014.
- [23] J. Caiado and M. Picard, "Diagnostic tools for hypersensitivity to platinum drugs and taxanes: skin testing, specific IgE, and mast cell/basophil mediators.," *Curr. Allergy Asthma Rep.*, vol. 14, no. 8, p. 451, 2014.
- [24] A. L. Wang, S. U. Patil, A. A. Long, and A. Banerji, "Risk-stratification protocol for carboplatin and oxaliplatin hypersensitivity: repeat skin testing to identify drug allergy," *Ann. Allergy, Asthma Immunol.*, vol. 115, no. 5, pp. 422–428, 2015.
- [25] S. U. Patil, A. a Long, M. Ling, M. T. Wilson, P. Hesterberg, J. T. Wong, and A. Banerji, "A protocol for risk stratification of patients with carboplatin-induced hypersensitivity reactions.," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 129, no. 2, pp. 443–7, 2012.
- [26] "Markman M, Zanotti K, Peterson G, Kulp B, Webster K, Belinson J. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity.," p. 4611, 2003.
- [27] V. Leguy-Seguin, G. Jolimoy, B. Coudert, C. Pernot, S. Dalac, P. Vabres, and E. Collet, "Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 119, no. 3, pp. 726–730, 2007.
- [28] K. Brockow, L. H. Garvey, W. Aberer, M. Atanaskovic-Markovic, A. Barbaud, M. B. Bilo, A. Bircher, M. Blanca, B. Bonadonna, P. Campi, E. Castro, J. R. Cernadas, A. M. Chiriach, P. Demoly, M. Grosber, J. Gooi, C. Lombardo, P. M. Mertes, H. Mosbech, S. Nasser, M. Pagani, J. Ring, A. Romano, K. Scherer, B. Schnyder, S. Testi, M. Torres, A. Trautmann, and I. Terreehorst, "Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper," *Allergy*, vol. 68, no. 6, pp. 702–712, 2013.
- [29] M. Pagani, L. Venemalm, P. Bonnadonna, P. P. Vescovi, C. Botelho, and J. R. Cernadas, "An Experimental Biological Test to Diagnose Hypersensitivity

- Reactions to Carboplatin: New Horizons for an Old Problem.," *Jpn. J. Clin. Oncol.*, vol. 42, no. February, pp. 347–350, 2012.
- [30] "Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, Hensley ML, Spriggs DR. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy.," p. 2002, 2002.
- [31] N. Takase, K. Matsumoto, T. Onoe, A. Kitao, M. Tanioka, Y. Kikukawa, S. Yamaguchi, K. Fujiwara, and S. Negoro, "4-Step 4-H Carboplatin Desensitization Protocol for Patients With Gynecological Malignancies Showing Platinum Hypersensitivity: a Retrospective Study.," *Int. J. Clin. Oncol.*, pp. 566–573, 2014.
- [32] M. C. Castells, N. M. Tennant, D. E. Sloane, F. Ida Hsu, N. A. Barrett, D. I. Hong, T. M. Laidlaw, H. J. Legere, S. N. Nallamshetty, R. I. Palis, J. J. Rao, S. T. Berlin, S. M. Campos, and U. A. Matulonis, "Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 122, no. 3, pp. 574–580, 2008.
- [33] Q. Li, D. E. Cohn, A. G. Rhoades, F. J. Backes, L. J. Copeland, J. M. Fowler, R. Salani, and D. M. O'Malley, "Outpatient rapid desensitization for gynecologic oncology patients with moderate to severe hypersensitivity reactions to platinum. Poster.," *Gynecol. Oncol.*, vol. 137, no. 2015, p. 147, 2015.
- [34] R. Schrijvers, L. Gilissen, A. M. Chiriach, and P. Demoly, "Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back," *Clin. Transl. Allergy*, vol. 5, no. 1, p. 31, 2015.