

# Reações de Hipersensibilidade a Citostáticos em Idade Pediátrica

## *Hypersensitivity Reactions to Cytostatics in Pediatric Patients*

Leonor Castro<sup>1</sup>, Mário Morais-Almeida<sup>2</sup>

**Autor Correspondente:**

Leonor Castro [leonor.g.castro@gmail.com]  
Avenida Luís de Camões nº 57, 9004-514, Funchal, Portugal.

### RESUMO

As reações de hipersensibilidade a antineoplásicos podem variar entre reações ligeiras a reações anafiláticas fatais e podem ser desencadeadas virtualmente por qualquer citostático. Na ausência de uma alternativa viável, a dessensibilização pode ser a única forma de prosseguir a terapêutica. Pretendeu-se com este artigo rever a literatura indexada publicada sobre este tema, de modo a caracterizar as reações de hipersensibilidade associadas aos fármacos citostáticos mais frequentemente utilizados em idade pediátrica e a sua abordagem.

**PALAVRAS-CHAVE:** Antineoplásicos/efeitos adversos; Criança; Hipersensibilidade a Medicamentos

### ABSTRACT

*Virtually any antineoplastic agents can cause hypersensitivity reactions and these can vary from mild to fatal anaphylactic reactions. In the absence of a viable alternative, desensitization can be the only way to continue the treatment. With this article we intended to review the indexed published data, in order to characterize hypersensitivity reactions related with cytostatic drugs used in paediatric age and their management.*

**KEYWORDS:** Antineoplastic Agents/adverse effects; Child; Drug Hypersensitivity

1. Serviço de Pediatria, Hospital Dr. Nélio Mendonça, SESARAM, EPE, Funchal, Portugal.

2. Centro de Alergia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal.

Recebido: 28/01/2018 - Aceite: 01/03/2018

## INTRODUÇÃO

As reações de hipersensibilidade estão descritas em associação a virtualmente qualquer fármaco antineoplásico, embora sejam especialmente frequentes com os derivados da platina, taxanos, epipodofilotoxinas e asparaginase. Estas reações infusionais (designação preferida por alguns autores) podem variar entre erupção cutânea ligeira a reação anafilática fatal. O desenvolvimento de reação alérgica significativa pode conduzir à interrupção da terapêutica com o fármaco em questão, condicionando a evicção de fármacos de primeira linha ou o uso de esquemas terapêuticos considerados de eficácia inferior ou potencialmente mais tóxicos.<sup>1-4</sup> Sendo alguns destes fármacos essenciais no tratamento efetivo de neoplasias específicas, os esforços devem ser efetuados no sentido de ultrapassar a hipersensibilidade e não recorrer à exclusão do fármaco. O uso de pré-medicação e regimes de dessensibilização permitiram, em centros especializados, ultrapassar estas barreiras, possibilitando manter o recurso a agentes de primeira linha em detrimento dos fármacos de segunda ou terceira linha.<sup>3</sup>

Em idade pediátrica existe uma escassez de orientações no que toca a reações de hipersensibilidade a citostáticos. Assume-se que os princípios gerais adotados para os adultos são também aplicáveis a crianças. Tradicionalmente são usados os mesmos algoritmos de diagnóstico e técnicas.<sup>5</sup> Pretendeu-se com este artigo realizar uma revisão da literatura indexada publicada sobre este tema. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica direcionada à idade pediátrica (0-18 anos), com as seguintes palavras-chave: *drug hypersensitivity, drug allergy, antineoplastic agents, cancer chemotherapy e desensitization*.

Foram incluídos trabalhos de revisão, estudos e relatos de casos em língua inglesa. Inicialmente descrevem-se as reações de hipersensibilidade associadas a certos grupos de citostáticos, incluídos nesta revisão quer pela elevada prevalência de reações (ex. derivados da platina e taxanos), quer pelo seu extenso uso em pediatria (ex. metotrexato e antraciclina), e posteriormente realizou-se uma breve revisão sobre dessensibilização.

### DERIVADOS DA PLATINA

Os compostos derivados da platina (cisplatina, carboplatina, oxaliplatina) causam habitualmente reações imediatas IgE mediadas, após vários ciclos de quimioterapia.<sup>1,3,6</sup> A carboplatina é usada em pediatria no tratamento de tumores sólidos, nomeadamente neuroblastoma, retinoblastoma, hepatoblastoma, tumores de células germinativas e tumores do sistema nervoso central. Em idade pediátrica, a hipersensibilidade à carbo-

platina é descrita maioritariamente em séries de glioma de baixo grau, com incidências variáveis entre os 7% e os 78%.<sup>1,7</sup> As reações de hipersensibilidade à carboplatina surgem habitualmente uma hora após a administração, com sintomas cutâneos, cardiorrespiratórios e gastrointestinais.<sup>3</sup> Numa série canadiana de crianças com glioma de baixo grau, a reação ocorreu tendencialmente ao 10º ciclo (3-39 ciclos), estando aparentemente relacionado com o número de infusões e não com a dose cumulativa.<sup>8</sup> Outros trabalhos reportam reação inicial após uma mediana de sete a nove administrações de carboplatina.<sup>7</sup>

Os testes cutâneos por picada e os testes intradérmicos para os derivados da platina apresentam elevado valor preditivo negativo (92% a 99%), sendo úteis na identificação dos doentes que podem prosseguir a quimioterapia sem necessidade de dessensibilização.<sup>1</sup> Alguns autores recomendam, em adultos, a realização por rotina de testes cutâneos após a realização do sexto ciclo de carboplatina, de modo a identificar os doentes em risco de reação com os ciclos subsequentes.<sup>3</sup> Em caso de positividade dos testes cutâneos, cabe ao clínico considerar a utilização de fármacos alternativos ou, na sua ausência, proceder à dessensibilização. Está descrita reatividade cruzada entre carboplatina e cisplatina, pelo que a substituição mútua em caso de reação prévia não está recomendada.<sup>3</sup> O pré-tratamento com corticosteroide e/ou anti-histamínico não demonstrou utilidade nas reações de hipersensibilidade às platinas, condicionando frequentemente reações de gravidade igual ou superior,<sup>7,9,10</sup> e não é recomendado por rotina.<sup>3</sup>

Com o objetivo de evitar a descontinuação do tratamento com carboplatina, vários protocolos de dessensibilização e/ou pré-medicação foram propostos.<sup>8,10-13</sup> Os diferentes protocolos de dessensibilização (7 a 15 passos) demonstraram resultados divergentes, com percentagens de sucesso na reexposição à carboplatina entre 20% e 73%.<sup>14</sup> Em 2008, Castells *et al* publicou um estudo com 212 casos de dessensibilização à carboplatina em que foi aplicado um protocolo de 12 passos (pré-medicação com difenidramina ou hidroxizina e famotidina ou ranitidina) que se verificou seguro e eficaz, com reações ligeiras a ausentes em 94% dos casos.<sup>9</sup> No entanto, este estudo foi limitado a mulheres com tipos específicos de neoplasia, pelo que mais estudos são necessários para definir o protocolo ótimo de dessensibilização em idade pediátrica.<sup>2</sup>

### ASPARAGINASE

A asparaginase é um componente essencial na terapêutica da leucemia linfoblástica aguda. Estão disponíveis atualmente três formulações de asparaginase derivadas de bactérias. As preparações derivadas de *Escherichia*

*coli* incluem a asparaginase nativa *E. coli* e a formulação peguilada (pegaspargase), em que a asparaginase nativa é modificada por uma ligação covalente de polietileno-glicol. As preparações derivadas de *Erwinia chrysanthemi* (Erwinase) são antigenicamente distintas das derivadas de *E. coli*.<sup>15</sup>

As reações de hipersensibilidade são comuns com asparaginase embora heterogêneas, podendo variar de reação ligeira no local da injeção intramuscular até reações sistêmicas graves com urticária, broncospasmo, angioedema e anafilaxia, quer após injeção endovenosa, quer intramuscular.<sup>15,16</sup> Estão descritas reações de hipersensibilidade com *E. coli*-asparaginase com frequência entre os 30% e os 70%, sendo que as reações com pegaspargase surgem com menor frequência. Existem casos descritos de indução rápida de tolerância a asparaginase ou readministração com recurso a pré-tratamento.<sup>6,17,18</sup> No entanto, sabe-se atualmente que o aparecimento de reação de hipersensibilidade é um indicador fortemente sugestivo da presença de anticorpos neutralizadores da asparaginase e, como tal, de redução da sua atividade. Sendo assim, a continuação da terapêutica com a mesma formulação, com recurso a pré-medicação, redução do ritmo de perfusão ou indução de tolerância pode ser potencialmente perigosa e ineficaz, contribuindo para um pior resultado clínico.<sup>15</sup> Em caso de reação de hipersensibilidade a *E. coli*-asparaginase nativa, a mudança para Erwinase ou pegaspargase permite completar o tratamento,<sup>6</sup> sendo a escolha do fármaco de segunda linha dependente das especificações do protocolo e da disponibilidade do fármaco. Os doentes sob terapêutica inicial com pegaspargase apenas podem completar a terapêutica com Erwinase (a mudança para *E. coli*-asparaginase não deve ser considerada uma opção).<sup>15</sup> No entanto, pode surgir alergia subsequente a Erwinase em até 37% dos doentes com alergia prévia a preparações derivadas de *E. coli*.<sup>19,20</sup> Em dez dos onze casos de reação de hipersensibilidade à Erwinase reportados por Vrooman *et al*, foi necessário proceder à descontinuação da terapêutica com asparaginase, embora tenham sido identificados anticorpos anti-asparaginase em apenas quatro doentes.<sup>20</sup>

## METOTREXATO

O metotrexato é amplamente usado em oncologia pediátrica no tratamento de neoplasias hematológicas e não-hematológicas. As reações de hipersensibilidade ao metotrexato são raras mas estão descritas.<sup>21,22</sup> Independentemente da dose usada, associa-se a reações de hipersensibilidade que variam desde reações ligeiras a reações quase fatais.<sup>2</sup> As reações surgem habitualmente após várias administrações, embora estejam descritas

reações graves com a administração da primeira dose de metotrexato.<sup>21,23,24</sup> Os testes cutâneos são frequentemente negativos e não são indicados nem realizados por rotina.<sup>2</sup>

A abordagem descrita nos relatos de casos de hipersensibilidade ao metotrexato inclui a exclusão deste fármaco do protocolo terapêutico, embora com potencial limitação do sucesso terapêutico, a readministração após pré-medicação (anti-histamínico, corticosteroide, antagonistas dos recetores dos leucotrienos) e o recurso a protocolos de dessensibilização.<sup>25</sup> O uso isolado de pré-medicação não é consensual, tendo em conta os resultados divergentes, com casos publicados em que foi possível a infusão do fármaco com sucesso e casos em que se verificou recorrência dos sintomas.<sup>21,23</sup> A necessidade de manter terapêutica com metotrexato levou a que vários autores recorressem a protocolos de dessensibilização com pré-medicação (hidrocortisona, difenidramina/clemastina e ranitidina) e ritmos de infusão mais longos (entre 3 e 5 passos), estando descritos vários casos de sucesso na re-administração do fármaco após indução de tolerância.<sup>21,25-27</sup>

## ETOPOSIDO (VP-16)

O etoposido é um derivado das epipodofilotoxinas e é um dos citotóxicos mais usados em oncologia. É utilizado sobretudo no tratamento de tumores ósseos, sarcomas e tumores do sistema nervoso central e é um fármaco habitualmente bem tolerado. As reações de hipersensibilidade ao etoposido podem surgir em até 51% dos doentes tratados com este fármaco, com manifestações do tipo imediato (*flushing*, dispneia, urticária, angioedema, hipotensão e reação anafilática). As manifestações surgem habitualmente após múltiplas administrações, embora estejam descritos casos de reação após a primeira administração. A formulação endovenosa de etoposido contém polisorbato 80, um composto que parece induzir libertação de histamina nos modelos animais e que tem sido implicado como o possível desencadeante da reação. A formulação oral não está associada a reações de hipersensibilidade, o que parece favorecer a ideia de ser aquele o composto responsável pela reação.<sup>2</sup>

O etoposido fosfato é uma formulação endovenosa solúvel em água e portanto sem necessidade de excipientes como o polisorbato 80. Tem sido usado como substituto em diversos casos de hipersensibilidade prévia ao etoposido, com sucesso.<sup>28</sup> No entanto, estão já descritos casos de hipersensibilidade ao etoposido fosfato, após reação prévia ao etoposido, em crianças<sup>29</sup> e em adultos,<sup>30</sup> mas também sem exposição prévia ao etoposido.<sup>31</sup> Outras abordagens possíveis em caso de hipersensibilidade ao etoposido consistem na exclusão deste fármaco

do protocolo terapêutico, com os riscos inerentes de insucesso terapêutico,<sup>2</sup> ou a re-infusão após pré-tratamento com anti-histamínico e/ou corticosteroide e ritmo de infusão mais lento.<sup>3,2</sup>

## TAXANOS

O paclitaxel é amplamente usado em adultos no tratamento de neoplasias ginecológicas, do pulmão e da mama. Em oncologia pediátrica é usado como terceira linha em neoplasias recidivadas ou refratárias à terapêutica.<sup>2</sup> O paclitaxel e o docetaxel produzem reações não imunológicas (“anafilactoides”) em até 42% dos doentes na primeira administração, sugerindo um mecanismo não IgE-mediado. É ainda controverso se a reação é desencadeada pelo paclitaxel ou pelo seu solvente (Cremophor EL<sup>®</sup>), embora este esteja ausente na preparação de docetaxel e as reações de hipersensibilidade descritas sejam semelhantes. Os testes cutâneos apresentam baixo valor preditivo positivo nas reações induzidas por taxanos e não são recomendados por rotina.<sup>3</sup> O pré-tratamento com dexametasona, difenidramina e ranitidina/cimetidina previne esta reação na maioria dos doentes, pelo que é uma abordagem amplamente aceita.<sup>2,3,6</sup> Os doentes que apresentam novamente reação apesar do pré-tratamento habitualmente podem ser dessensibilizados com sucesso. O docetaxel pode constituir uma alternativa terapêutica nos doentes com reações de hipersensibilidade ao paclitaxel.<sup>6</sup> Apesar de a maioria das reações descritas sugerirem um mecanismo não IgE-mediado estão descritos casos de hipersensibilidade IgE-mediada com anafilaxia na segunda exposição a paclitaxel e docetaxel, com positividade dos testes intradérmicos.<sup>3</sup>

## ANTRACICLINAS

As antraciclina (daunorrubicina, doxorubicina e epirrubina) são amplamente usadas em oncologia pediátrica. As reações de hipersensibilidade são raras mas podem ocorrer durante os primeiros minutos de perfusão. Os sintomas são geralmente cutâneos e a pré-medicação habitualmente não é útil na sua prevenção. A diminuição do ritmo de infusão geralmente permite que os fármacos sejam tolerados.<sup>2</sup>

## DESSENSIBILIZAÇÃO

Os protocolos de dessensibilização rápida consistem na administração de doses sucessivamente crescentes do fármaco implicado durante um período relativamente curto de tempo, até atingir doses terapêuticas que permitam ao doente prosseguir com o regime de quimioterapia ótimo. Estes protocolos permitem indução de tolerância temporária e não a longo prazo, pelo que os doentes devem ser dessensibilizados a cada nova expo-

sição ao fármaco. Vários protocolos de indução de tolerância foram desenvolvidos ao longo dos anos para utilização em neoplasias ginecológicas, da mama, pulmão e gastrointestinais.<sup>3</sup>

A indicação para dessensibilização consiste na ausência de um fármaco alternativo viável, embora a dessensibilização seja igualmente uma opção a considerar quando a alternativa terapêutica é menos eficaz e/ou acarreta maior toxicidade. As reações passíveis de dessensibilização são habitualmente de início agudo e surgem durante ou imediatamente após a infusão do fármaco (geralmente até uma hora). Os sinais e sintomas incluem prurido, *flushing*, urticária, angioedema, dispneia, aperto torácico, sibilância, tonturas, taquicardia, hipotensão, síncope, náuseas, dor abdominal, vômitos e diarreia. Encontram-se ainda descritos, especialmente em reações anafiláticas a taxanos, quadros clínicos de lombalgia, toracalgia e “sensação de desastre iminente”.

As reações não mediadas por mastócitos habitualmente não são passíveis de dessensibilização. São contra-indicações absolutas a síndrome de Stevens-Johnson, dermatite bolhosa, necrólise epidérmica tóxica, síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e a pustulose exantemática generalizada.<sup>1</sup>

A dessensibilização é um procedimento que envolve risco de anafilaxia, devendo ser realizado apenas em meio hospitalar por alergologistas com experiência na aplicação destes protocolos, bem como no diagnóstico, avaliação e abordagem da anafilaxia.<sup>3</sup>

A pré-medicação, variável de centro para centro, tem como objetivo prevenir ou minimizar a gravidade de eventuais reações. Os anti-histamínicos (H1 e H2) devem ser usados por rotina, sendo que outros fármacos como dexametasona, ácido acetilsalicílico e montelucaste podem ser considerados caso a caso. Os anti-histamínicos de segunda geração são preferíveis pela sua semivida mais longa, eficácia e segurança. Os protocolos de dessensibilização são variáveis mas por regra incluem a administração do fármaco em questão inicialmente em doses muito baixas (diluições  $1 \times 10^{-2}$  a  $1 \times 10^{-3}$ ), que são progressivamente aumentadas até ser administrada a totalidade da dose prescrita.<sup>1</sup>

Em caso de reação durante a infusão, esta deve ser suspensa e a terapêutica adequada instituída de imediato (anti-histamínico, broncodilatador, corticosteroide, adrenalina). O protocolo pode ser reiniciado após a resolução dos sintomas, devendo ser ajustado nas dessensibilizações futuras, podendo passar por adicionar um passo intermédio, ajustar o ritmo de infusão ou adicionar pré-medicação antes do nível em que ocorreu a rea-

ção.<sup>1,3</sup> Em caso de persistência de reação apesar destas medidas, pode ser acrescentado ao pré-tratamento ácido acetilsalicílico ou montelucaste.<sup>1</sup>

Uma série de Boston com 413 dessensibilizações em 98 adultos demonstrou a eficácia de um protocolo de 12 passos com três soluções de diferentes concentrações, aplicável a vários tipos de fármacos, nomeadamente platinas, taxanos, antraciclina e anticorpos monoclonais. Com este protocolo, adaptável a diversas contingências (nomeadamente reforçar a dose de anti-histamínico previamente a um dos passos em que tenha ocorrido reação), foi possível atingir a dose alvo do fármaco em questão em todos os doentes (67% sem qualquer reação e 27% apenas com reação ligeira). Apenas um doente necessitou de terapêutica com adrenalina. Todos os doentes fizeram a primeira dessensibilização em unidade de cuidados intensivos, enquanto as subseqüentes foram realizadas na sua quase totalidade em regime de ambulatório.<sup>33</sup> Protocolos semelhantes a este têm sido utilizados com sucesso na população pediátrica do Boston Children's Hospital.<sup>1</sup>

## CONCLUSÃO

As reações de hipersensibilidade a citostáticos em idade pediátrica são uma realidade da prática atual e podem ser potencialmente fatais. Muita da literatura publicada discute pequenas séries ou relatos de casos, verificando-se uma relativa escassez de estudos em idade pediátrica e os protocolos utilizados têm sido adaptados de estudos com adultos. Perante uma reação de hipersensibilidade cabe ao clínico optar pela descontinuação do fármaco em questão com substituição por fármacos alternativos ou a sua reintrodução recorrendo ao uso de pré-medicação e/ou protocolos de dessensibilização. Vários autores têm vindo a demonstrar a eficácia dos diversos protocolos de dessensibilização, embora não existam ainda recomendações normalizadas em idade pediátrica. Se o fármaco em questão é o ideal e a reação for do tipo imediato, a dessensibilização pode ser a melhor opção. São necessários mais estudos para aferir a verdadeira incidência das reações de hipersensibilidade a citostáticos em idade pediátrica, que provavelmente está subestimada, bem como a definição da estratégia terapêutica mais adequada ao grupo etário pediátrico.

**CONFLITOS DE INTERESSE:** Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

**FONTES DE FINANCIAMENTO:** Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

**CONFLICTS OF INTEREST:** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**FINANCIAL SUPPORT:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

## REFERÊNCIAS

- Hong DI, Dioun AF. Indications, protocols, and outcomes of drug desensitizations for chemotherapy and monoclonal antibodies in adults and children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2:13-9.
- Ruggiero A, Triarico S, Trombatore G, Battista A, Dell'Acqua F, Rizzari C, et al. Incidence, clinical features and management of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs in children with cancer. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69:1739-46.
- Tham EH, Cheng YK, Tay MH, Alcasabas AP, Shek LP. Evaluation and management of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Postgrad Med J.* 2015; 91:145-50.
- Hsu Blatman K, Castells M. Desensitizations for chemotherapy and monoclonal antibodies: indications and outcomes. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014; 14:453.
- Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy.* 2016; 71: 149-61.
- Solensky R, Khan DA, Bernstein IL, Bloomberg GR, Castells MC, Mendelson LM, et al. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105:259-73.
- Gene DB, Canpolat C, Berrak S. Clinical features and management of carboplatin-related hypersensitivity reactions in pediatric low-grade glioma. *Support Care Cancer.* 2012; 20:385-93.
- Lafay-Cousin L, Sung L, Carret AS, Hukin J, Wilson B, Johnston DL, et al. Carboplatin hypersensitivity reaction in pediatric patients with low-grade glioma. *Cancer.* 2008; 112:892-9.
- Herrera JM, Góngora-Melendez MA, Pineda-Maldonado ML, Medina-Sanson A, Chivardi JM, Del Río-Navarro BE, et al. Carboplatin hypersensitivity and desensitization in an infant. *Ther Drug Monit.* 2010; 32:525-8.
- Shah AC, Minturn JE, Li Y, Belasco JB, Phillips PC, Kang TI, et al. Carboplatin rechallenge after hypersensitivity reactions in pediatric patients with low-grade glioma. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63:21-6.
- Sims-McCallum RP. Outpatient carboplatin desensitization in a pediatric patient with bilateral optic glioma. *Ann Pharmacother.* 2000; 34:477-8.
- Broome CB, Schiff RI, Friedman HS. Successful desensitization to carboplatin in patients with systemic hypersensitivity reactions. *Med Pediatr Oncol.* 1996; 26:105-10.
- Ogle SK, Rose MM, Wildes CT. Development and implementation of a carboplatin desensitization protocol for children with neurofibromatosis, type 1 and hypersensitivity reactions in an outpatient oncology clinic. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2002; 19:122-6.



14. Lafay-Cousin L. Carboplatin rechallenge after hypersensitivity reactions in pediatric patients with low-grade glioma: how far should we push? *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63:9-10.
15. Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, Baruchel A, Escherich G, Goulden N, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica*. 2016; 101:279-85.
16. Stock W, Douer D, DeAngelo D, Arellano M, Advani A, Damon L, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52:2237-53.
17. Akbayram S, Dogan M, Akgün C, Caksen H, Oner A. A desensitization protocol in children with L-asparaginase hypersensitivity. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 32:e187-91.
18. Soyer OU, Aytac S, Tuncer A, Cetin M, Yetgin S, Sekerel BE. Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123:895-9.
19. Henriksen L, Harila-Saari A, Ruud E, Abrahamsson J, Pruunsild K, Vaitkeviciene G, et al. PEG-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62:427-33.
20. Vrooman LM, Kirov II, Dreyer ZE, Kelly M, Hijiya N, Brown P, et al. Activity and toxicity of intravenous Erwinia asparaginase following allergy to E. coli-derived asparaginase in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63:228-33.
21. MacGinnitie AJ, Walensky LD, Turvey SE, Orange JS, Bonilla FA, Silverman LB, et al. Management of an anaphylactoid reaction to methotrexate with a stepwise graded challenge. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003; 14:409-11.
22. Scott JR, Ward DA, Crews KR, Panetta JC, Navid F. Hypersensitivity reaction to high-dose methotrexate and successful rechallenge in a pediatric patient with osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61:373-5.
23. Postovsky S, Elhasid R, Ben-Barak A, Levin K, Ben Arush MW. Allergic reaction to high-dose methotrexate. *Med Pediatr Oncol*. 2000; 35:131-2.
24. Pugi A, Benemei S, Vietri M, Tondo A, Calvani AM, Mugelli A, et al. Anaphylaxis during the first course of high-dose methotrexate: a case report and literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2012; 37:245-8.
25. Caldeira T, Costa V, Silva I, Oliva T, Norton L. Anaphylactoid reaction to high-dose methotrexate and re-administration after a successful desensitization. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 25:131-4.
26. Scott JR, Ward DA, Crews KR, Panetta JC, Navid F. Hypersensitivity reaction to high-dose methotrexate and successful rechallenge in a pediatric patient with osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61:373-5.
27. Kohli A, Ferencz TM, Calderon JG. Readministration of high-dose methotrexate in a patient with suspected immediate hypersensitivity and T-cell acute lymphoblastic lymphoma. *Allergy Asthma Proc*. 2004; 25:249-52.
28. Collier K, Schink C, Young AM, How K, Seckl M, Savage P. Successful treatment with etoposide phosphate in patients with previous etoposide hypersensitivity. *J Oncol Pharm Pract*. 2008; 14:51-5.
29. Lindsay H, Gaynon P. Anaphylactic reaction to etoposide phosphate. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59:765.
30. Sambasivan K, Mahmoud S, Kokache A, Seckl M, Savage P. Hypersensitivity reactions to etoposide phosphate. *J Oncol Pharm Pract*. 2014; 20:158-60.
31. Leguay Z, Bourneau-Martin D, Pellier I, Le Louet H, Drablier G, Lagarce L, et al. Successful treatment with etoposide base after an acute hypersensitivity reaction to etoposide phosphate. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63:571.
32. Hudson MM, Weinstein HJ, Donaldson SS, Greenwald C, Kun L, Tarbell NJ, et al. Acute hypersensitivity reactions to etoposide in a VEPA regimen for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1993; 11:1080-4.
33. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122:574-80.