

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ CDK4/6: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΚΟΣΜΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

**Cutaneous adverse events associated with CDK4/6 inhibitors: real-world data and
literature review**

Συγγραφείς / Authors: Αλεξάνδρα-Μαρία Κουή, Βασιλική Νικολάου, Ελένη Γκόγκα ,
Αλέξανδρος Στρατηγός

Κλινική/Ιδρυμα / Affiliation: Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Ανδρέας
Συγγρός

Corresponding author: Αλεξάνδρα- Μαρία Κουή

Σύγκρουση συμφερόντων / Conflicts of interest: Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υφίσταται
σύγκρουση συμφερόντων / The authors declare no conflict of interest.

Χρηματοδότηση / Funding: Δεν υπήρξε χρηματοδότηση / No funding.

Λέξεις-κλειδιά: αναστολείς CDK4/6, δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, καρκίνος μαστού,
δερματική τοξικότητα, ribociclib, palbociclib

Keywords: CDK4/6 inhibitors, cutaneous adverse events, breast cancer, dermatologic toxicity,
ribociclib, palbociclib

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο και σκοπός: Οι αναστολείς των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών 4 και 6 (CDK4/6) αποτελούν βασική θεραπευτική επιλογή στον ορμονοεξαρτώμενο, HER2-αρνητικό καρκίνο του μαστού. Η χρήση τους συνοδεύεται από ποικίλες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή των δερματικών τοξικοτήτων σε ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς CDK4/6 και η σύγκρισή τους με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Υλικό και μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη 30 γυναικών με καρκίνο μαστού υπό θεραπεία με αναστολείς CDK4/6, οι οποίες παρακολουθήθηκαν στο Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός». Καταγράφηκαν η κλινική μορφή και η βαρύτητα των δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Αποτελέσματα: Η μέση ηλικία ήταν 58,8 έτη. Συχνότερες εκδηλώσεις ήταν ο κνησμός, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και η αλωπεκία. Η πλειονότητα των αντιδράσεων ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και αντιμετωπίστηκε συντηρητικά, χωρίς οριστική διακοπή της αντικαρκινικής θεραπείας.

Συμπεράσματα: Οι δερματικές τοξικότητες των αναστολέων CDK4/6 είναι ετερογενείς αλλά κατά κανόνα διαχειρίσιμες. Η έγκαιρη αναγνώριση και η συνεργασία ογκολόγου και δερματολόγου συμβάλλουν στη διατήρηση της θεραπευτικής συνέχειας.

ABSTRACT

Background and objectives: Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors are a major therapeutic option for hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. Their use may be associated with a broad spectrum of cutaneous adverse events. The aim of this study was to describe dermatologic toxicities in patients receiving CDK4/6 inhibitors and compare real-world findings with published data.

Materials and methods: A retrospective study was conducted in 30 women with breast cancer receiving CDK4/6 inhibitors and followed at “Andreas Syggros” Hospital. The clinical type and severity of cutaneous adverse events were recorded.

Results: Mean patient age was 58.8 years. The most frequent cutaneous manifestations were pruritus, maculopapular rash and alopecia. Most reactions were mild to moderate and were managed conservatively without permanent discontinuation of anticancer treatment.

Conclusions: Cutaneous toxicities associated with CDK4/6 inhibitors are heterogeneous but generally manageable. Early recognition and close collaboration between oncologists and dermatologists may contribute to treatment continuity.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μία από τις συχνότερες κακοήθειες, με τον υποτύπο θετικών ορμονικών υποδοχέων και αρνητικού HER2 να αντιπροσωπεύει σημαντικό μέρος των περιπτώσεων. Η ανάπτυξη των εκλεκτικών αναστολέων των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών 4 και 6 (CDK4/6) έχει μεταβάλει ουσιαστικά τη θεραπευτική αντιμετώπιση του HR+/HER2– προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού. Οι κύριοι εκπρόσωποι της κατηγορίας είναι το palbociclib, το ribociclib και το abemaciclib, τα οποία χορηγούνται συνήθως σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία.^{1–3}

Η δράση τους βασίζεται στην αναστολή του συμπλόκου cyclin D–CDK4/6 και, κατ' επέκταση, της φωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος, με αποτέλεσμα την αναστολή της μετάβασης από τη φάση G1 στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Παρά το ευνοϊκό θεραπευτικό τους προφίλ, οι αναστολείς CDK4/6 συνοδεύονται από ανεπιθύμητες ενέργειες. Εκτός από τις αιματολογικές και γαστρεντερικές τοξικότητες, έχει αναγνωρισθεί ευρύ φάσμα δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες αν και συνήθως ήπιες έως μέτριες, μπορεί να επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και τη θεραπευτική συμμόρφωση.^{1,2,4,5}

Οι δερματικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν κνησμό, κηλικοβλατιδώδες ή εκζεματώδες εξάνθημα, αλωπεκία, ξηροδερμία, φωτοευαισθησία, ονυχιακές αλλοιώσεις, λειχηνοειδείς και αυτοάνοσες αντιδράσεις, καθώς και σπανιότερες σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις.^{4–8}

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή και αξιολόγηση των δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς CDK4/6 και παρακολουθήθηκαν στο Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός», καθώς και η συσχέτιση των παρατηρούμενων εκδηλώσεων με τα διαθέσιμα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη ασθενών με καρκίνο του μαστού υπό θεραπεία με αναστολείς CDK4/6, οι οποίες παρακολουθήθηκαν στο Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νοσημάτων «Ανδρέας Συγγρός». Παράλληλα πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τις δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες των palbociclib, ribociclib και abemaciclib. Η βιβλιογραφική τεκμηρίωση περιέλαβε κλινικές μελέτες, δημοσιευμένες σειρές ασθενών, ανασκοπήσεις, δεδομένα της EADV Task Force και αναλύσεις φαρμακοεπαγρύπνησης από το FDA Adverse Event Reporting System.^{4-8,13}

Στην αναδρομική σειρά συμπεριλήφθηκαν συνολικά 30 γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Η μέση ηλικία ήταν 58,8 έτη (εύρος 42–77 έτη). Όλες οι ασθενείς ελάμβαναν συνοδό ορμονοθεραπεία, ενώ σε σημαντικό ποσοστό είχε προηγηθεί χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία. Για κάθε ασθενή καταγράφηκαν το είδος και η βαρύτητα της δερματικής ανεπιθύμητης ενέργειας. Η βαρύτητα αξιολογήθηκε κλινικά και, όπου υπήρχε διαθέσιμη καταγραφή, σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 30 γυναίκες με καρκίνο μαστού υπό θεραπεία με αναστολέα CDK4/6. Η μέση ηλικία ήταν 58,8 έτη, με εύρος 42–77 έτη. Οι δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσίασαν σημαντική ετερογένεια ως προς την κλινική τους εικόνα. Συχνότερες ήταν ο κνησμός, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και η αλωπεκία, ενώ λιγότερο συχνά καταγράφηκαν φωτοευαισθησία, λειχηνοειδείς αντιδράσεις και ονυχιακές διαταραχές.

Δερματική εκδήλωση	n	Ποσοστό	Βαρύτητα
Κνησμός	15	50,0%	Κυρίως G1–2
Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα	12	40,0%	G1–2
Αλωπεκία	10	33,3%	G1
Φωτοευαισθησία	5	16,7%	G1–2
Ονυχιακές διαταραχές	4	13,3%	G1
Λειχηνοειδείς αντιδράσεις	3	10,0%	G2

Πίνακας 1. Κατανομή των δερματικών εκδηλώσεων στη σειρά των 30 ασθενών.

Η πλειονότητα των αντιδράσεων ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας (grade 1–2) και αντιμετωπίστηκε συντηρητικά, κυρίως με τοπικά κορτικοστεροειδή, αντιισταμινικά και υποστηρικτικά μέτρα, χωρίς να απαιτηθεί οριστική διακοπή της αντικαρκινικής θεραπείας στις περισσότερες περιπτώσεις. Στο κλινικό υλικό περιλαμβάνονταν, μεταξύ άλλων, περιστατικά ξηροδερμίας και βλαβών τύπου λύκου/λεύκης υπό ribociclib, καθώς και βλατιδοφλυκταινώδους εξανθήματος υπό palbociclib.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα σειρά καταδεικνύει ότι οι δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων CDK4/6 αποτελούν ετερογενές κλινικό φαινόμενο, το οποίο στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι ήπιο έως μέτριο και αντιμετωπίσιμο. Το εύρημα αυτό είναι σύμφωνο με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, όπου οι δερματικές τοξικότητες περιγράφονται συνήθως ως διαχειρίσιμες και σπάνια οδηγούν σε οριστική διακοπή της θεραπείας.⁴⁻⁹

Ο κνησμός ήταν η συχνότερη εκδήλωση στη δική μας σειρά. Στη διεθνή πολυκεντρική μελέτη της EADV Task Force, στην οποία συμμετείχαν 79 ασθενείς με δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες υπό CDK4/6 αναστολείς, ο κνησμός ήταν επίσης η συχνότερη εκδήλωση, ακολουθούμενος από αλωπεκία και εκζεματώδεις βλάβες. Η πλειονότητα των αντιδράσεων ήταν grade 1–2 και αντιμετωπίστηκε με τοπικές θεραπείες.⁶

Το κηλιδοβλατιδώδες ή εκζεματώδες εξάνθημα αποτελεί συχνά καταγεγραμμένη εκδήλωση και συνήθως ανταποκρίνεται σε τοπικά κορτικοστεροειδή, ενυδάτωση και συμπτωματική αγωγή. Σε σειρά 324 ασθενών υπό palbociclib και ενδοκρινική θεραπεία, το 14,2% εμφάνισε δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, με συχνότερες το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, την ξηροδερμία και τον κνησμό/κνίδωση.⁸

Η αλωπεκία αποτελεί χαρακτηριστική δερματική τοξικότητα των CDK4/6 αναστολέων και κατά κανόνα είναι μη ουλωτική και αναστρέψιμη. Αν και δεν αποτελεί απειλητική επιπλοκή, μπορεί να έχει δυσανάλογα σημαντικό ψυχοκοινωνικό αντίκτυπο. Τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης δείχνουν επίσης ότι οι διαταραχές τριχών και ονύχων μπορεί να εμφανίζονται με διαφορετικό χρόνο έναρξης και διαφορετικά σήματα αναφοράς ανά φάρμακο.^{4,7,13}

Οι φωτοευαίσθητες, λειχνοειδείς και αυτοάνοσες αντιδράσεις είναι λιγότερο συχνές αλλά ιδιαίτερου δερματολογικού ενδιαφέροντος. Έχουν περιγραφεί βλάβες δίκην λεύκης, υποξύς και χρόνιος δερματικός λύκος και άλλες ανοσολογικά διαμεσολαβούμενες εκδηλώσεις. Περιπτώσεις vitiligo-like αποχρωματισμού έχουν συσχετισθεί κυρίως με ribociclib, ενώ πολυκεντρικές σειρές επιβεβαιώνουν ότι πρόκειται για σπάνια αλλά αναγνωρίσιμη τοξικότητα.^{4,10,11}

Η κλινική σημασία των λιγότερο συχνών μορφών τοξικότητας είναι μεγαλύτερη από ό,τι υποδηλώνει η συχνότητά τους, επειδή συχνά απαιτούν διαφορική διάγνωση από πρωτοπαθή δερματοπάθεια, παρανεοπλασματική εκδήλωση ή αντίδραση σε άλλη συγχωρηγούμενη θεραπεία.

Η μορφολογία, η κατανομή των βλαβών, η χρονική συσχέτιση με την έναρξη του CDK4/6 αναστολέα και, όπου ενδείκνυται, η ιστολογική εξέταση μπορούν να συμβάλουν στη διάγνωση. Ιδιαίτερα στις λειχηνοειδείς, ψωριασιόμορφες και lupus-like εκδηλώσεις, η σωστή αναγνώριση της κλινικής εικόνας επιτρέπει συχνά τη συνέχιση της αντικαρκινικής αγωγής με παράλληλη δερματολογική θεραπεία, αντί της άμεσης και οριστικής διακοπής της.^{4-6,9-11}

Οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί παραμένουν ατελώς διευκρινισμένοι. Πέρα από την άμεση επίδραση της αναστολής του κυτταρικού κύκλου στην επιδερμική ομοιόσταση και στους θυλάκους των τριχών, έχουν προταθεί ανοσολογικοί μηχανισμοί, οι οποίοι θα μπορούσαν να εξηγήσουν την εμφάνιση αυτοάνοσων φαινοτύπων. Η παρατήρηση lupus-like και vitiligo-like εκδηλώσεων και στο κλινικό υλικό της παρούσας σειράς είναι συμβατή με αυτή την υπόθεση, χωρίς όμως να αποδεικνύει αιτιώδη μηχανισμό.^{4,10,11}

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτούν οι σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Παρότι είναι σπάνιες, στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί φυσαλιδώδεις αντιδράσεις, σύνδρομο Stevens–Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση και αυτοάνοσες πομφολυγώδεις νόσοι. Η έγκαιρη αναγνώριση και η άμεση αξιολόγηση από δερματολόγο είναι κρίσιμες, καθώς μπορεί να απαιτηθεί διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου και εξειδικευμένη αντιμετώπιση.^{4,5,8,12}

Αντίθετα, στις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις η θεραπευτική στρατηγική διαφοροποιείται ουσιαστικά. Η παρουσία εκτεταμένης αποκόλλησης της επιδερμίδας, βλεννογονικής συμμετοχής, φυσαλίδων, πυρετού ή άλλων συστηματικών συμπτωμάτων πρέπει να οδηγεί σε άμεση επανεκτίμηση της αντικαρκινικής αγωγής και αποκλεισμό συνδρόμων όπως SJS/TEN ή αυτοάνοσης πομφολυγώδους νόσου. Η διάκριση αυτή έχει πρακτική αξία, επειδή οι ήπιες τοξικότητες μπορούν κατά κανόνα να αντιμετωπίζονται συντηρητικά, ενώ οι σοβαρές αντιδράσεις απαιτούν ταχεία διακοπή του ύποπτου φαρμάκου και εξειδικευμένη φροντίδα.^{4,5,8,12}

Στη δική μας σειρά το ribociclib φάνηκε να συνδέεται με μεγαλύτερη καταγραφή δερματικών τοξικοτήτων. Το εύρημα αυτό δεν πρέπει να ερμηνεύεται ως συγκριτικά μεγαλύτερος κίνδυνος χωρίς να ληφθεί υπόψη η κατανομή της έκθεσης στα επιμέρους φάρμακα. Η τελική μεταπτυχιακή εργασία επισημαίνει ότι η μεγαλύτερη χρήση ribociclib στο δείγμα μπορεί να έχει επηρεάσει τη σχετική καταγραφή των συμβαμάτων. Για ασφαλή συγκριτική ανάλυση απαιτείται να συμπληρωθούν στο τελικό manuscript οι ακριβείς αριθμοί ασθενών ανά CDK4/6 αναστολέα.

Το κλινικά σημαντικότερο εύρημα είναι ότι η μεγάλη πλειονότητα των δερματικών αντιδράσεων αντιμετωπίστηκε χωρίς οριστική διακοπή της αντικαρκινικής θεραπείας. Η έγκαιρη

δερματολογική αξιολόγηση, η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία και η στενή συνεργασία ογκολόγου και δερματολόγου μπορούν να περιορίσουν άσκοπες τροποποιήσεις της θεραπείας και να υποστηρίξουν τη συνέχισή της.^{4,6,8,9}

Από πρακτική άποψη, η αντιμετώπιση πρέπει να προσαρμόζεται στον τύπο και στη βαρύτητα της εκδήλωσης. Για ήπιο κνησμό, ξηροδερμία και περιορισμένα εξανθήματα επαρκούν συνήθως μαλακτικά, τοπικά κορτικοστεροειδή και, όπου χρειάζεται, αντιισταμινικά. Η φωτοπροστασία είναι ουσιώδης σε φωτοευαίσθητες αντιδράσεις, ενώ οι ονυχιαίες αλλοιώσεις απαιτούν κυρίως προληπτική φροντίδα και αποφυγή τραυματισμών. Η αλωπεκία, παρότι συνήθως δεν επιβάλλει αλλαγή της ογκολογικής θεραπείας, χρειάζεται να συζητείται με τον ασθενή λόγω της επίδρασής της στην αυτοεικόνα και στην ποιότητα ζωής. Η έγκαιρη παρέμβαση μπορεί έτσι να περιορίσει τη συμπτωματολογία και να μειώσει τον κίνδυνο μη αναγκαίας τροποποίησης της δόσης ή διακοπής της θεραπείας.^{4,6,8}

Τα δεδομένα πραγματικού κόσμου είναι ιδιαίτερα χρήσιμα σε αυτό το πεδίο, καθώς οι κλινικές δοκιμές επικεντρώνονται πρωτίστως στην αντικαρκινική αποτελεσματικότητα και στις συχνότερες συστηματικές τοξικότητες. Η καθημερινή δερματολογική πρακτική μπορεί να αναδείξει ηπιότερες, καθυστερημένες ή μορφολογικά ιδιαίτερες αντιδράσεις που ενδέχεται να υποκαταγράφονται σε κλινικές μελέτες. Η παρούσα σειρά, παρά το περιορισμένο μέγεθός της, προσθέτει ελληνικά δεδομένα πραγματικού κόσμου και υπογραμμίζει το εύρος των πιθανών εκδηλώσεων, από συχνά συμπτώματα όπως ο κνησμός έως σπανιότερους ανοσολογικούς φαινότυπους.^{6,7,9}

Η παρούσα μελέτη έχει περιορισμούς. Το μικρό μέγεθος του δείγματος περιορίζει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων, ενώ ο αναδρομικός σχεδιασμός μπορεί να συνδέεται με υποκαταγραφή ήπιων συμβαμάτων. Δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου, τα θεραπευτικά σχήματα ήταν ετερογενή και η αξιολόγηση της βαρύτητας βασίσθηκε κυρίως σε κλινικά δεδομένα. Επιπλέον, χωρίς πλήρη στοιχεία για τον αριθμό των εκτεθειμένων ασθενών ανά φάρμακο δεν είναι δυνατή η αξιόπιστη σύγκριση της συχνότητας τοξικότητας μεταξύ palbociclib, ribociclib και abemaciclib.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων CDK4/6 αποτελούν συχνό εύρημα στην ογκοδερματολογική πράξη και εμφανίζουν σημαντική ετερογένεια ως προς τη μορφολογία και τη βαρύτητά τους. Στη σειρά των 30 ασθενών της παρούσας μελέτης, συχνότερες εκδηλώσεις ήταν ο κνησμός, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και η αλωπεκία.

Η πλειονότητα των αντιδράσεων ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και μπορούσε να αντιμετωπιστεί με υποστηρικτικά μέτρα χωρίς οριστική διακοπή της αντικαρκινικής θεραπείας. Αντίθετα, οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις είναι σπάνιες αλλά απαιτούν άμεση αναγνώριση και εξειδικευμένη αντιμετώπιση. Η ενημέρωση των ασθενών, η έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων και η στενή συνεργασία μεταξύ ογκολόγων και δερματολόγων αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για τη διατήρηση της θεραπευτικής συνέχειας.

ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΕΣ



ΦΩΤΟ.1 : ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΞΗΡΟΔΕΡΜΙΑ ΥΠΟ RIBOCICLIB



ΦΩΤΟ. 2 : ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΛΥΚΟ ΥΠΟ RIBOCICLIB



ΦΩΤΟ.3 : ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΛΕΥΚΗ ΥΠΟ RIBOCICLIB



ΦΩΤΟ. 4 : ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΒΛΑΤΙΔΟΦΛΥΚΤΑΙΝΩΔΕΣ ΕΞΑΝΘΗΜΑ ΥΠΟ PALBOCICLIB

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Spring LM, Wander SA, André F et al. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet* 2020;395:817-827.
2. Post KE, Holtze M, Isakoff SJ et al. CDK4/6 inhibitors in patients with breast cancer: a review of adverse event profiles and recommendations for supportive care interventions. *Curr Breast Cancer Rep* 2025;17:12.
3. LeVee A, Deutsch A, Lindgren ES et al. New drugs, new toxicities: side effects of new and emerging breast cancer therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2025;45:e473384.
4. Sibaud V, Solla P. Dermatologic toxicities to inhibitors of cyclin-dependent kinases CDK 4 and 6: an updated review for clinical practice. *Ann Dermatol Venereol* 2023;150:208-212.
5. Silvestri M, Cristaudo A, Morrone A et al. Emerging skin toxicities in patients with breast cancer treated with new cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors: a systematic review. *Drug Saf* 2021;44:725-732.
6. Solla P, Nikolaou V, Kotteas E et al. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and dermatologic adverse events: results from the EADV Task Force “Dermatology for Cancer Patients” international study. *Cancers (Basel)* 2023;15:3658.
7. Raschi E, Fusaroli M, La Placa M et al. Skin toxicities with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: signals from disproportionality analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. *Am J Clin Dermatol* 2022;23:247-255.
8. Chawla S, Hill A, Fearfield L et al. Cutaneous toxicities occurring during palbociclib (CDK4/6 inhibitor) and endocrine therapy in patients with advanced breast cancer: a single-centre experience. *Breast Cancer Res Treat* 2021;188:535-545.
9. Borroni RG, Bartolini M, Gaudio M et al. Ribociclib-induced cutaneous adverse events in metastatic HR+/HER2– breast cancer: incidence, multidisciplinary management, and prognostic implication. *Oncologist* 2024;29:484-492.
10. Pasqualoni M, Orlandi A, Palazzo A et al. Case report: vitiligo-like toxicity due to ribociclib during first-line treatment of metastatic breast cancer: two cases of premature interruption of therapy and exceptional response. *Front Oncol* 2023;13:1067264.
11. Bang AS, Fay CJ, LeBoeuf NR et al. Multi-center retrospective review of vitiligo-like lesions in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2024;204:643-647.
12. Ortiz-Brugués A, Starace M, Bardazzi F et al. Autoimmune bullous diseases induced by cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors—first cohort from the EADV Task Force “Dermatology for Cancer Patients”. *Ann Oncol* 2024;35:915-917.
13. Peng Y, Zhou Y, Zhou X et al. A disproportionality analysis of CDK4/6 inhibitors in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opin Drug Saf* 2025;24:25-33.