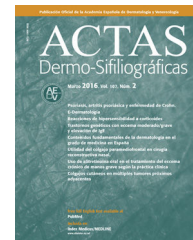




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Reacciones capilares de las nuevas terapias diana dirigidas contra el cáncer



J.F. Mir-Bonafé^{a,*}, D. Saceda-Corralo^b y S. Vañó-Galván^b

^a Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 12 de febrero de 2018; aceptado el 13 de octubre de 2018

Disponible en Internet el 2 de febrero de 2019

PALABRAS CLAVE

Tratamiento oncológico;
Tricología;
Pelo;
Alopecia;
Terapias diana;
Alteraciones capilares

KEYWORDS

Cancer treatment;
Trichology;
Hair;
Alopecia;
Targeted therapies;
Hair reactions

Resumen Las nuevas terapias inmunológicas dirigidas contra el cáncer han supuesto un cambio radical en el tratamiento y el pronóstico de muchas neoplasias. Estos medicamentos se dirigen de manera mucho más específica contra los mecanismos fisiopatogénicos del cáncer, por lo que adquieren el sobrenombre de «terapias diana». Este cambio de paradigma ha supuesto la aparición de nuevos efectos adversos dermatológicos, que afectan tanto la piel como sus anejos. Los efectos adversos en el pelo pueden manifestarse en alteraciones de su ciclo, forma, color o inmunología. Debido a que son tratamientos nuevos en su mayoría y no existe un documento que englobe todos estos efectos adversos, hemos realizado una exhaustiva revisión bibliográfica para caracterizar de manera concreta cuáles son los efectos adversos tricológicos que pueden inducir cada uno de estos fármacos.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Adverse Hair Reactions to New Targeted Therapies for Cancer

Abstract The advent of immune targeted therapies for cancer has radically changed the treatment and prognosis of many cancers. These drugs are called *targeted* therapies because they target specific pathophysiological mechanisms of cancer. This paradigm shift in cancer treatment, however, has resulted in new adverse dermatologic effects involving both the skin and its appendages. In the case of hair, targeted drugs can cause immune alterations and changes in hair growth, color, and shape. Because most targeted therapies are new, there is no single document describing all these adverse effects. We performed an exhaustive review of the literature to characterize adverse hair effects associated with the use of targeted therapies.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmirb@santpau.cat (J.F. Mir-Bonafé).

Introducción

Las terapias diana han supuesto desde su introducción una auténtica revolución en la lucha contra el cáncer. Son fármacos diseñados para interferir con moléculas específicas necesarias para el crecimiento y la progresión tumoral (tabla 1). Suponen un cambio en el paradigma de la lucha contra el cáncer, con tratamientos que actúan de forma más específica que los citotóxicos clásicos. Este proceso ha supuesto también un cambio en el manejo de estos pacientes y de los efectos adversos que presentan estas terapias. Aunque de forma general las nuevas terapias diana presentan una menor toxicidad directa contra el pelo, también presentan efectos que pueden alterarlo, ya sea en su ciclo, forma y color o provocando trastornos inmunológicos que provoquen su caída.

Inhibidores EGFR: afatinib, cetuximab, erlotinib, gefitinib, necitumumab, osimertinib, panitumumab, vandetanib

El papel que juega el epidermal growth factor receptor (EGFR, «receptor del factor de crecimiento epidérmico») en la formación tumoral y en el correcto desarrollo de la piel y sus anejos está bien establecido. Además, sabemos que juega un papel importante en el equilibrio del ciclo folicular¹. Por eso, los principales efectos adversos que presentan estos tratamientos son dermatológicos. Estos se dividen básicamente en los que afectan a la piel (reacción folicular o acneiforme, xerosis y prurito), que suelen ser precoces, y los que afectan a los anejos (paroniquia y cambios del pelo), que aparecen de forma más tardía²⁻⁴. Los cambios en el pelo afectan a prácticamente un 80% de los pacientes tras 6 meses de tratamiento. Están descritos diversos cambios del pelo: alopecia o crecimiento de pelo, cambios en la velocidad del crecimiento, grosor del pelo o, incluso, de la forma, adquiriendo forma rizada o lisa². Más raros son los cambios en la pigmentación del pelo, de los que hay descritos 2 casos: como poliosis⁵ y como repigmentación de pelo

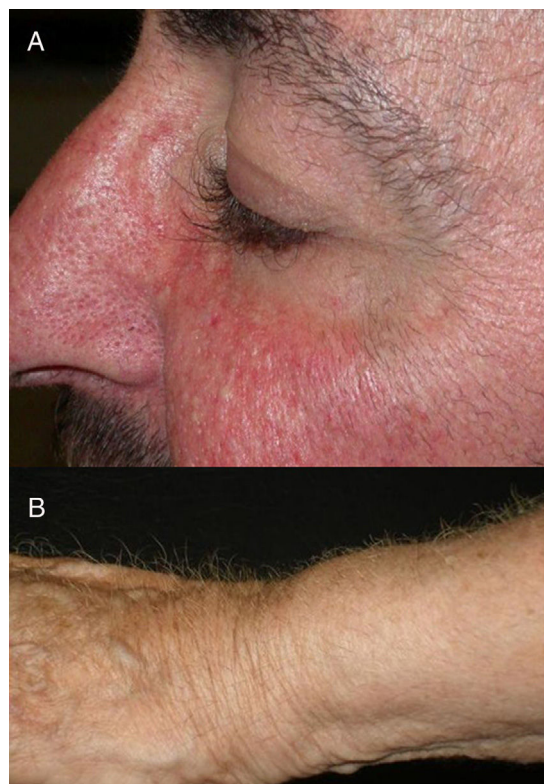


Figura 1 A) Tricomegalia de pestañas e hipertrichosis facial por erlotinib (anti-EGFR). B) Hipertrichosis en el brazo del mismo paciente. Cortesía de la Dra. M.P. García-Muret.

canoso⁶. Uno de los efectos más característicos es sin duda el crecimiento persistente o acelerado del pelo, lo que se ha llamado tricomegalia⁷. Es muy llamativa y característica la tricomegalia de las pestañas^{5,7,8}, que suele ocurrir entre los meses 2 y 5 de tratamiento (fig. 1). Este crecimiento anómalo, además del compromiso cosmético, condiciona una forma aberrante de las pestañas, pudiendo en algunos casos

Tabla 1 Principales dianas en terapia dirigida antineoplásica con sus principales fármacos

Diana	Principales fármacos
EGFR	Afatinib, cetuximab, erlotinib, gefitinib, necitumumab, osimertinib, panitumumab, vandetanib
HER-2	Trastuzumab, lapatinib, neratinib
PD-1/PD-L1/CTLA-4	Nivolumab, pembrolizumab/atezolizumab, avelumab, durvalumab/ipilimumab
BRAF	Dabrafenib, vemurafenib
MEK	Trametinib, cobimetinib, binimetinib, selumetinib
KIT/BCR-ABL	Axitinib, imatinib, regorafenib/bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib
VEGF/VEGFR	Bevacizumab, pazopanib, sorafenib, sunitinib/lenvatinib, ramucirumab
Hedgehog	Vismodegib, sonidegib
Proteasoma	Bortezomib, carfilzomib, ixazomib
mTOR	Everolimus, temsirolimus, sirolimus
CD52	Alemtuzumab
ALK	Alectinib, ceritinib, crizotinib
HDAC	Belinostat, panobinostat, romidepsina, vorinostat
RANKL	Denosumab
PARP	Olaparib, rucaparib, veliparib, talazoparib, iniparib
CD30	Brentuximab



Figura 2 Reacción folicular sobre cuero cabelludo por cetuximab (anti-EGFR), que recuerda a dermatitis pustulosa erosiva del cuero cabelludo.

graves traumatizar la córnea. Por este motivo se recomienda siempre recortarlas con cuidado⁴.

La alopecia relacionada con estos fármacos se puede ver en un porcentaje variable según el fármaco: afatinib 11,9%, cetuximab y erlotinib 8,9%⁹. Además, de forma más infrecuente, los inhibidores del EGFR pueden inducir la aparición de una alopecia inflamatoria. Esta puede presentarse como alopecia inflamatoria no cicatricial¹⁰ o mediante pústulas foliculares en el cuero cabelludo, pudiendo dejar una alopecia cicatricial^{4,11}. Esta última forma podría corresponder a la afectación del cuero cabelludo de la reacción folicular típica (fig. 2). Sin embargo, algunos autores defienden que se trata de una forma de dermatitis pustulosa erosiva del cuero cabelludo debido a los hallazgos tricoscópicos encontrados, característicos de este proceso¹². En cualquier caso, el tratamiento debe realizarse con corticoides tópicos, siendo en ocasiones útil la asociación de antibióticos antiestafilocócicos, ya que en algunos casos se ha reportado el hallazgo de *Staphylococcus aureus*¹¹.

Inhibidores HER-2: trastuzumab, lapatinib, neratinib

Trastuzumab es el fármaco con mayor experiencia de este subgrupo para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama positivo para HER-2. La alopecia por este fármaco no parece ser un efecto adverso frecuente¹³. Lapatinib, en cambio, al ser un inhibidor de HER-2 pero también de EGFR, puede presentar los efectos característicos de este grupo¹⁴. Con los ensayos clínicos realizados con neratinib hasta el momento no existen reportes sobre efectos en el pelo¹⁵.

Además, de forma anecdótica, están reportados 2 casos de foliculitis en penacho inducidos por inhibidores de HER-2: uno con trastuzumab¹⁶ y otro con lapatinib¹⁷.

Anti-PD-1/PD-L1/CTLA-4: nivolumab, pembrolizumab/atezolizumab, durvalumab/ipilimumab

Los inhibidores de PD-1, PD-L1 y CTLA-4 son un grupo heterogéneo de fármacos familiares para el dermatólogo

porque se utilizan en el melanoma metastásico. Con relación al uso de ipilimumab, es frecuente la aparición de hipopigmentaciones cutáneas tipo vitiligo (sobre todo en pacientes con melanoma), y en estudios iniciales hasta un 14% de los pacientes presentaban hipopigmentaciones en el pelo del cuero cabelludo, las cejas o las pestañas^{18,19}. Posteriormente, 2 reportes hablan de poliosis por este grupo de fármacos: una con ipilimumab²⁰ y otra con pembrolizumab²¹. Sin embargo, el caso inverso parece más frecuente en los PD-1/PD-L1, ya que recientemente ha sido publicada una serie de 14 casos de repigmentación de cabello en pacientes que habían recibido tratamiento con alguno de estos fármacos PD-1/PD-L1 para una neoplasia de pulmón no microcítica (fig. 3)²². Destaca que 13 de los 14 eran hombres.

Aunque la alopecia producida por los anti-PD-1 se supone entre un 1-2%, no existe ningún estudio que la caracterice de manera adecuada²³. Con ipilimumab la proporción de alopecia está alrededor del 5,1% (desde 1,3 hasta 18,3% según las series)⁹. Recientemente se ha reportado una serie de 4 casos de pacientes que durante el tratamiento combinado PD-1/PD-L1 + ipilimumab desarrollaron cuadros indicativos de alopecia areata (AA); 3 de ellos en placas y uno universal con afectación ungueal²³. Están descritos otros 2 casos de AA relacionados con el uso de ipilimumab^{24,25}. En uno de ellos la AA se asociaba a vitiligo extenso y los autores defienden que esta presencia de fenómenos autoinmunes podría ser indicadora de una mayor supervivencia.

Otro caso anecdótico relaciona el cambio a pelo rizado de forma persistente en un paciente en tratamiento con nivolumab²⁶.

Inhibidores BRAF: vemurafenib, dabrafenib

Los inhibidores de BRAF fueron pioneros en el tratamiento dirigido para el melanoma metastásico. Son tratamientos con un perfil de seguridad complejo, que se han visto beneficiados mediante la combinación de los inhibidores de MEK²⁷. Los inhibidores de BRAF presentan múltiples y frecuentes efectos adversos sobre el pelo. La alopecia, habitualmente de carácter difuso, no cicatricial y en grados leves (I-II), es un efecto secundario frecuente, presentándose en un 8% en los primeros ensayos clínicos de vemurafenib y hasta en un 100% en un estudio prospectivo de 11 pacientes²⁸. Sin embargo, datos más fiables probablemente los podamos obtener de una cohorte de 3.219 pacientes con vemurafenib en los que hasta un 25% de los casos presentaron algún grado de alopecia²⁹, datos similares a los del metaanálisis (23,7%)⁹. Menos datos tenemos sobre la proporción de alopecia por dabrafenib. Una serie de 119 pacientes mostraba una incidencia del 14%³⁰, que según el metaanálisis aumentaría hasta el 18,9%⁹. Además, cabe destacar que este cuadro de alopecia se acompaña habitualmente de cambios en la morfología (hacia pelo rizado), el grosor o el color del pelo (típicamente aparece pelo canoso o se repigmenta en algunos casos)^{27,31}. Este hecho se produciría en un 16,7% de los pacientes con vemurafenib y en un 13-60% de aquellos con dabrafenib (de forma leve mayormente), dependiendo de las series^{30,32}. Estos conjuntos de hallazgos son lo que algunos autores han denominado alopecia RASopática³¹. Además, es característica la aparición de puntos amarillos



Figura 3 A) Paciente con el pelo canoso. B) Mismo paciente con repigmentación del pelo tras tratamiento con nivolumab (anti-PD1). Cortesía de la Dra. N. Rivera.

interfolliculares en el cuero cabelludo asociada a estos cambios³². En la mayoría de los casos estos efectos se producen al inicio del tratamiento, aunque recientemente se ha descrito un caso de aparición tardía³³.

Por último, no es infrecuente la aparición de dermatitis seborreica en el cuero cabelludo, que puede ser de difícil manejo³⁴, llegando en algunos casos más graves a formas tipo pitiriasis amiantácea³⁵.

Inhibidores MEK: trametinib, cobimetinib, binimetinib, selumetinib

Como ya hemos comentado, los inhibidores de MEK se utilizan habitualmente en combinación con los inhibidores de BRAF (vemurafenib y dabrafenib), no solo para aumentar la supervivencia, sino también para disminuir sus efectos secundarios^{26,27}. Por eso, no existen demasiados reportes específicos acerca de los efectos secundarios sobre el pelo de estos tratamientos en monoterapia. En uno de los ensayos clínicos fase III con 323 pacientes con trametinib, se objetivó un 19% de alopecia, siendo en su práctica totalidad de grado I³⁶. Según un metaanálisis, la proporción global con trametinib se acercaría a un 13,3%⁹. En otra pequeña serie de 11 pacientes podemos observar que selumetinib provocó alopecia en un 9% de los casos³⁷.

Sin embargo, lo más trascendente de estos fármacos es, sin duda, la capacidad de mejorar el perfil de seguridad de los inhibidores de BRAF, de los cuales van casi siempre acompañados. Los estudios comparativos entre inhibidores de BRAF en solitario y la combinación de inhibidores de BRAF y MEK muestran como la mayoría de los efectos secundarios habituales se producen con menor frecuencia en la terapia combinada^{26,30,37}. No ocurre así con la fotosensibilidad y la queratosis pilar, que incluso pueden aumentar con la terapia combinada²⁷. En cuanto al pelo, la combinación sí parece mejorar el perfil de seguridad, como muestra un estudio comparativo donde se comparaba la incidencia de

alopecia en pacientes con dabrafenib (14%) frente a aquellos con la combinación dabrafenib + trametinib (3,3%), así como la aparición de pelo rizado o canoso (12,6 vs. 3,3%, respectivamente)³⁰.

Recientemente ha sido presentado un caso de tricorrexis nudosa en una niña de 14 meses de edad, relacionada con el tratamiento con trametinib³⁸.

Inhibidores KIT/BCR-ABL: axitinib, imatinib, regorafenib/bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib

Este grupo heterogéneo de fármacos tiene propiedades inhibitorias de las tirosina cinasas producidas por c-kit, por los receptores de los factores de crecimiento plaquetarios y por la fusión de BCR-ABL. Se utilizan mayoritariamente para neoplasias de estirpe hematológica, como la leucemia mieloide crónica, aunque presentan otras múltiples indicaciones¹³. Los efectos secundarios cutáneos más característicos de este grupo se relacionan con trastornos de la pigmentación¹⁹, debido al rol de c-kit en la fisiología del melanocito¹³. Múltiples patrones de hipo/despigmentación cutánea se han descrito con imatinib¹⁹, pudiendo afectar al pelo^{39,40} (a veces en forma de pelo canoso)^{41,42}. Estos cambios son más frecuentes en pacientes de fototipos altos y suelen responder al descenso de dosis o remitir al suspender el fármaco⁴³. También se han descrito varios casos de leucotriquia por dasatinib, asociados o no a hipopigmentación cutánea^{44,46}, y por regorafenib⁴⁷. El caso inverso (repigmentación), aunque no es tan frecuente, también está descrito tanto en piel, mucosas y uñas^{19,43} como en pelo, en 2 series diferentes con imatinib: una de 9 casos sobre 133 pacientes tratados (mediana a los 5,7 meses de tratamiento)⁴⁸ y la otra de 8 casos más (sobre 58)⁴⁹.

Otro efecto adverso tricológico que podemos observar de forma frecuente es la alopecia, sobre todo en mujeres. Regorafenib es el fármaco con mayor tasa de alopecia

del grupo (23,7%)⁹. Aunque nilotinib también presenta tasas altas de alopecia (un 6-8% según los principales estudios, aunque puede aumentar hasta un 15,9% según el metaanálisis)^{43,50}, esta no está bien caracterizada¹³. En un caso sí se describe de manera exhaustiva la aparición de un cuadro de alopecia inflamatoria difusa total (afectando el cuero cabelludo y las cejas, pero respetando las pestañas, el pelo del cuerpo y las uñas) en una paciente, asociada a una erupción de múltiples pápulas foliculares color carne en el tronco, varias semanas después de iniciar nilotinib⁵¹. Además, coincidía también con un posparto reciente. Al ser un cuadro de alopecia que no se ajusta a los cuadros habituales, los autores proponen el término de alopecia inducida por nilotinib. De momento no existen más reportes sobre este tipo concreto de alopecia. Imatinib también puede producir alopecia en un 6,6%⁹, aunque la alopecia total es rara⁵². En un estudio comparativo de axitinib con sorafenib (ambos están indicados en el cáncer renal metastásico), axitinib presentó un 4% de alopecia⁵³. Dasatinib presenta una tasa de alopecia del 7,8% aproximadamente, aunque puede variar del 3 al 19,1% según las series⁹.

Además de alopecia y trastornos de la pigmentación, se pueden observar otro tipo de efectos secundarios tricológicos. La queratosis pilar por nilotinib es frecuente⁵⁴, pudiendo ser atrófica, y está descrita asociada a AA en placas⁵⁵. Hay que destacar también que las reacciones liquenoides son habituales con este grupo de fármacos y que en algunas ocasiones pueden afectar al pelo en forma de liquen plano pilar⁵⁶. Además, con algunos de estos fármacos (nilotinib, dasatinib y ponatinib) se han reportado casos donde esta clínica podría ser mixta, combinando hallazgos típicos de liquen plano pilar con erupción cutánea tipo queratosis pilar, recordando al síndrome de Graham-Little⁵⁷. Además, de forma anecdótica, imatinib ha sido relacionado con un caso de madarosis en un paciente pediátrico⁵⁸ y nilotinib, con un caso de foliculitis perforante⁵⁹.

Inhibidores VEGF/VEGFR: bevacizumab, pazopanib, sorafenib, sunitinib/lenvatinib, ramucirumab

Los fármacos que pertenecen a este grupo también son llamados inhibidores multikinásas porque, aparte de inhibir la actividad de la porción intracelular del receptor de VEGF, actúan sobre otras muchas tirosinas cinasas de manera directa e indirecta¹³. Es por esto que presentan múltiples efectos adversos y que muchos de ellos coinciden con efectos adversos característicos de otros grupos farmacológicos.

El efecto adverso tricológico más frecuente es la alopecia¹³. Numerosos estudios avalan estos datos: diferentes metaanálisis cifran la proporción de alopecia en un 6% (5-21%) con sunitinib⁶⁰, un 10% (3,3-26,8%) con bevacizumab⁹, un 12,3% (9-16%) con pazopanib⁹ y un 25,5-29% con sorafenib⁶¹, el fármaco con porcentajes más elevados. Además, la alopecia asociada a sorafenib presenta algunas características propias. Suele aparecer entre la semana 3 y 15 de tratamiento y en algunas ocasiones puede acompañarse de un lento crecimiento de la barba⁶². En otro estudio se objetivó que hasta un 19% de los pacientes presentaron pérdida de vello corporal, no siempre asociada a alopecia del cuero cabelludo⁶³. El manejo es complejo,

ya que no existe un tratamiento específico, pero el trastorno habitualmente es temporal y el paciente recupera la densidad capilar al completar el tratamiento (en algunos casos incluso antes de finalizarlo). Al recuperarse, el pelo puede crecer quebradizo y rizado⁶⁴. Otros autores defienden que algunos casos podrían tener características superponibles a la AA⁶⁵. En cuanto a los inhibidores VEGFR, lenvatinib y ramucirumab, son fármacos con pocos datos hasta el momento. Ramucirumab, según un metaanálisis sobre 6 ensayos clínicos aleatorizados, no presenta un aumento en la proporción de alopecia respecto a placebo⁶⁶, mientras que lenvatinib presenta un 11% de alopecia en un ensayo clínico fase III con 261 pacientes⁶⁷.

Por la actividad directa e indirecta que tienen sobre c-kit, estos fármacos también presentan con cierta asiduidad trastornos de la pigmentación tanto sobre la piel como sobre el pelo¹³. En este caso, sunitinib es el fármaco más típicamente implicado⁶², llegando a producir despigmentación del pelo, las cejas o las pestañas hasta en un 8-14% de los casos^{42,68-70}. Este efecto suele aparecer sobre las 5-6 semanas de tratamiento, adquiriendo un color grisáceo de aspecto canoso. Esto suele revertirse a las 2-3 semanas de haber finalizado el tratamiento, con lo que se pueden dar casos de despigmentación «intermitente» según la periodicidad del tratamiento (por una inhibición transitoria de c-kit)^{62,69}. Aunque este efecto se atribuye clásicamente a sunitinib, según algunas series la proporción de despigmentación de pelo de pazopanib sería incluso más alta, llegando hasta un 38%⁷¹ a dosis altas, pudiéndose desarrollar de forma rápida⁷² y con un riesgo relativo de 4,54⁷³.

Inhibidores de la vía Hedgehog: vismodegib, sonidegib, erismodegib

Están principalmente indicados en el carcinoma basocelular avanzado y metastásico³¹. En este caso la alopecia es, sin duda, el efecto adverso más frecuente sobre el pelo (fig. 4). Las tasas son muy altas, hasta del 63% en los primeros ensayos clínicos de vismodegib⁷⁴. De hecho, vismodegib aparece como el fármaco diana antineoplásico con mayor índice de alopecia según un metaanálisis comparativo⁹. Además, cabe destacar que un porcentaje del 10-14% presentaba alopecia en grado II (> 50% de pérdida de cabello)⁷⁴. En otro importante estudio recientemente publicado de 694 pacientes con carcinoma basocelular avanzado y metastásico tratados con vismodegib la proporción de alopecia fue del 62%, sucediendo casi de forma constante en los primeros 12 meses de tratamiento y siendo causa de abandono del tratamiento en un 3% de los casos⁷⁵. Es de destacar que aunque esta alopecia se recupera de manera espontánea al cesar el tratamiento (habitualmente durante el primer año)⁷⁵, han sido descritos 4 casos de alopecia persistente (seguimiento medio de 15 meses)⁷⁶. Además, algunos autores exponen 2 casos donde la mejoría espontánea de este proceso durante el tratamiento se acompañaba de un fallo de este, y se cuestionan si este hecho podría ser un marcador precoz de fracaso terapéutico y progresión de la neoplasia⁷⁷. La alopecia asociada a sonidegib, aunque no es tan frecuente, se presenta en más del 10% de los casos⁷⁸. La vía Hedgehog muestra niveles altos de señalización en los folículos en crecimiento, lo que explicaría las altas tasas de alopecia al inhibir esta



Figura 4 Alopecia difusa por vismodegib (inhibidor de la vía Hedgehog) en pacientes incluidos en el estudio STEVIE. A) Paciente varón antes de empezar el tratamiento. B) A los 8 meses de tratamiento. C) A los 3 meses de la suspensión del tratamiento. D) Paciente mujer antes de empezar el tratamiento. E) A los 9 meses de tratamiento. F) A los 3 meses de finalizar el tratamiento. Cortesía de la Dra. V. Ruiz-Salas.

vía⁷⁹. De hecho, agonistas de la vía Hedgehog habían sido estudiados como potenciales tratamientos de la alopecia androgenética (siendo descartados por sus numerosos efectos adversos)⁸⁰. Un estudio reciente caracteriza de manera exhaustiva el patrón de alopecia que se presenta asociada a estos fármacos en 5 pacientes (4 con vismodegib y uno con sonidegib/erismodegib)⁸¹. Los autores la describen en todos los casos como una alopecia de patrón difuso (sin patrón androgénico), no inflamatoria, que se presenta de manera lenta y gradual, volviéndose el cabello cada vez más fino y débil. Este proceso se desarrolló entre los 2 y 9 meses (mediana de 3,1) y afectó de forma frecuente al pelo del cuerpo y las cejas (en 4 de los 5 casos), y a las uñas (3/5). En ningún caso se observaron signos de AA. Los hallazgos histopatológicos solo objetivaron un aumento en la ratio telógeno/anágeno, siendo compatibles con efluvio telogénico.

Otro efecto curioso asociado al tratamiento con vismodegib de manera anecdótica es la tricodisplasia espinulosa, de la cual hay un caso reportado⁸².

Inhibidores del proteasoma: bortezomib, carfilzomib, ixazomib

Representan fármacos utilizados principalmente para el tratamiento de neoplasias hematológicas. La alopecia por

bortezomib está catalogada como rara⁹, con datos que varían entre 0,4 y 10,9%^{83,84}.

Inhibidores mTOR: everolimus, temsirolimus, sirolimus

Los inhibidores del mTOR son fármacos con múltiples y diversas indicaciones que generalmente suponen pocos efectos sobre el pelo^{31,85}. Están clasificados como infrecuentes causantes de alopecia⁹. La proporción de alopecia es del 5,3% (1,9-14,3%) con everolimus y del 5,2% (0,9-25,9%) con temsirolimus⁹. Con sirolimus la prevalencia de alopecia, habitualmente leve y de patrón difuso, es del 9%, y en algunos casos puede afectar también el pelo del cuerpo⁸⁶. Con sirolimus también están reportados: hipertrichosis (cara y cuerpo), 2 casos de AA y foliculitis de cuero cabelludo hasta en un 25%⁸⁶.

Inhibidores de la PI3K: idelalisib, copanlisib, dactolisib

Es una prometedora vía para las neoplasias hematológicas y los tumores cerebrales, con datos escasos sobre reacciones capilares. La presencia de una alta actividad de PI3K en las células del folículo piloso parecía indicar que la



Figura 5 Alopecia areata (AA) universal por alemtuzumab (anti-CD52). A) Aspecto antes del tratamiento. B) Placas iniciales de AA en piernas. C y D) Fase final de AA universal.

Fuente: Van der Zwan et al.⁹¹.

inhibición de esta vía podía relacionarse con un alto porcentaje de alopecia⁸⁷. De hecho, en modelos murinos con dactolisib, la alopecia ha sido el efecto adverso más frecuentemente observado⁸⁸. Sin embargo, los datos de que disponemos hasta la fecha con idelalisib (fármaco con mayor experiencia) indican una baja proporción de alopecia⁸⁹.

Anti-CD52: alemtuzumab

Alemtuzumab es un fármaco anti-CD52 con indicaciones muy diversas. Característicamente presenta múltiples efectos adversos autoinmunológicos⁹⁰. En este contexto, existen reportes de AA asociada a alemtuzumab, tanto en placas como universal, que pueden ir acompañadas de otros eventos autoinmunes (fig. 5)⁹¹. Además, la tasa de alopecia es del 5,3% (0,7-29,4%)⁹.

Inhibidores ALK: alectinib, ceritinib, crizotinib

Los inhibidores de ALK están indicados principalmente en el cáncer de pulmón no microcítico. La tasa de alopecia por crizotinib es del 8% (4,9-13,2%)^{9,92}. Los datos con el resto de los fármacos son escasos, aunque está descrito un caso

de alopecia difusa por alectinib en un paciente que ya había recibido crizotinib sin presentar alopecia⁹³.

Inhibidores de la HDAC: belinostat, panobinostat, romidepsina, vorinostat

Existen pocos datos sobre los inhibidores de la HDAC hasta el momento. Un estudio de 6 pacientes con linfoma T cutáneo avanzado tratados con vorinostat reveló 2 casos de alopecia leve y uno moderado, sin otros efectos relevantes sobre el pelo⁹⁴.

Inhibidores RANKL: denosumab

Denosumab es el fármaco principal de este grupo y está indicado para el tratamiento de la osteoporosis y de tumores o metástasis relacionados con el hueso. La alopecia no está registrada entre los efectos adversos frecuentes tras 10 años de uso⁹⁵. Se ha comunicado un caso de AA universal relacionado con el uso de denosumab, tras solo 2 semanas de tratamiento⁹⁶. Los autores discuten si el hecho de que RANKL sea una molécula de la familia del TNF- α podría tener relación con la aparición de este fenómeno, ya que los

Tabla 2 Los 10 fármacos con mayor incidencia de alopecia y su mecanismo de acción

Posición	Fármaco	Proporción de alopecia	Mecanismo de acción
1	Vismodegib	56,9 (5,6-63,1)	Inhibición Hedgehog
2	Sorafenib	29 (23,9-34,7)	Inhibición VEGFR
3	Vemurafenib	23,7 (9,6-47,5)	Inhibición BRAF
4	Regorafenib	23,5 (9,7-46,7)	Inhibición KIT
5	Dabrafenib	18,9 (10,5-31,5)	Inhibición BRAF
6	Nilotinib	15,9 (12,4-20,1)	Inhibición KIT
7	Brentuximab	14 (9,9-19,4)	Anti-CD30
8	Trametinib	13,3 (6,2-26,4)	Inhibición MEK
9	Pazopanib	12,3 (9-16,6)	Inhibición VEGFR
10	Afatinib	11,9 (9,1-15,4)	Inhibición EGFR

Tabla 3 Resumen de las reacciones capilares principales y secundarias de las terapias diana antineoplásicas clasificadas por grupos

Diana	Reacciones capilares principales	Reacciones capilares secundarias
EGFR	Cambios morfológicos, tricomegalia, alopecia, alopecia inflamatoria, reacción folicular del cuero cabelludo	Cambios de pigmentación
HER-2		Foliculitis en penacho
PD-1/PD-L1/CTLA-4	Cambios de pigmentación	Cambios morfológicos, AA
BRAF	Alopecia RASopática	Dermatitis seborreica
MEK	Reducción efectos adversos de los inhibidores de BRAF	Alopecia, tricorrexis nudosa
KIT/BCR-ABL	Cambios de pigmentación, alopecia inducida por nilotinib	Queratosis pilar, reacciones liquenoides, AA, madarosis, foliculitis perforante
VEGF/VEGFR	Alopecia, despigmentación del pelo	Todos los efectos de los inhibidores EGFR
Hedgehog	Alopecia	Tricodisplasia espinulosa
Proteasoma		
mTOR		Alopecia (cuero cabelludo y cuerpo), hipertrichosis, AA, foliculitis
CD52	AA	
ALK		Alopecia
HDAC		
RANKL		AA
PARP		
CD30	Alopecia	Repigmentación del pelo

anti-TNF- α sí están relacionados de forma frecuente con la aparición de AA paradójica.

Inhibidores de PARP: olaparib, rucaparib, veliparib, talazoparib, iniparib

Están en fase de investigación clínica principalmente para el cáncer de ovario metastásico. En un ensayo clínico de 306 pacientes se demostró que no existía un aumento en la proporción de alopecia con veliparib respecto a placebo⁹⁷. Otro ensayo demostraba también una disminución estadísticamente significativa de la proporción de alopecia en los pacientes que recibían veliparib/temozolomida en lugar del régimen de quimioterapia clásica con carboplatino/paclitaxel⁹⁸. Olaparib también demostró ser capaz de reducir la tasa de alopecia cuando se combina con quimioterapia clásica respecto al tratamiento exclusivo con esta⁹⁹.

Anti-CD30: brentuximab

Brentuximab es un tratamiento anti-CD30 indicado principalmente para el linfoma de Hodgkin refractario¹⁰⁰. La proporción de alopecia en los pacientes que reciben brentuximab es del 14% (9,9-19,6%)⁹. Además, de manera anecdótica existe el reporte de un caso de repigmentación completa del cabello en un varón de 72 años a los 6 meses de tratamiento con brentuximab¹⁰¹.

Conclusiones

Los efectos secundarios relacionados con el pelo son frecuentes en las nuevas terapias diana dirigidas contra el cáncer (tabla 2). Todo dermatólogo debe conocer los efectos más importantes para el correcto manejo de estos pacientes, cada día más frecuentes en nuestras consultas (tabla 3). Existen múltiples reacciones capilares diferentes

dependiendo de la familia de los fármacos implicados. Estas reacciones pueden afectar a la morfología del pelo, como la característica tricomegalia por inhibidores del EGFR. Los cambios pigmentarios también son frecuentes, y van desde la despigmentación típica de los inhibidores de c-kit o VEGF/VEGFR hasta la sorprendente repigmentación relacionada con los inhibidores de PD-1/PDL-1. Incluso las reacciones más típicas, como la alopecia que podemos encontrar especialmente con los inhibidores de la vía Hedgehog, presentan características peculiares y diferenciadas según la terapia responsable. Otros efectos reportados menos frecuentes incluyen cuadros que semejan enfermedades tricológicas «clásicas», como la AA, el liquen plano pilar o la dermatosis pustulosa erosiva del cuero cabelludo. Aunque la trepidante evolución del mundo de las terapias diana no nos permite descanso, esta revisión puede servir como una primera guía de consulta y estudio acerca de los efectos tricológicos relacionados con estos fármacos hasta el momento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mak KK, Chan SY. Epidermal growth factor as a biologic switch in hair growth cycle. *J Biol Chem*. 2003;278:26120–6.
- Chu CY, Chen KY, Wen-Cheng Chang J, Wei YF, Lee CH, Wang WM. Taiwanese Dermatological Association consensus for the prevention and management of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-related skin toxicities. *J Formos Med Assoc*. 2017;116:413–23.
- Monjazeb S, Wilson J. Epidermal growth factor receptor inhibitors: Cutaneous side effects and their management. *Skin Therapy Lett*. 2017;22:5–7.
- Chanprapaph K, Vachiramon V, Rattanakaemakorn P. Epidermal growth factor receptor inhibitors: A review of cutaneous adverse events and management. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014:734249.
- Rodriguez NA, Ascaso FJ. Trichomegaly and poliosis of the eyelashes during cetuximab treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:e532–3.
- Cheng YP, Chen HJ, Chiu HC. Erlotinib-induced hair repigmentation. *Int J Dermatol*. 2014;53:e55–7.
- Vano-Galvan S, Ríos-Buceta L, Ma DL, Fernández-Chacón C, Viera JC, Jaén P. Cetuximab-induced hypertrichosis of the scalp and eyelashes. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:531–3.
- Zheng H, Zhang H, Zhang T, Wang Q, Hu F, Li B. Trichomegaly and scalp hair changes following treatment with erlotinib in pulmonary adenocarcinoma patients: A case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2016;12:1287–92.
- Belum VR, Marulanda K, Ensslin C, Gorczy L, Parikh T, Wu S, et al. Alopecia in patients treated with molecularly targeted anticancer therapies. *Ann Oncol*. 2015;26:2496–502.
- Pongpudpunth M, Demierre MF, Goldberg LJ. A case report of inflammatory nonscarring alopecia associated with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *J Cutan Pathol*. 2009;36:1303–7.
- Yang BH, Bang CY, Byun JW, Han SH, Song HJ, In SG, et al. A case of cicatricial alopecia associated with erlotinib. *Ann Dermatol*. 2011;23 Suppl 3:S350–3.
- Fukui T, Kitamura H, Harada K, Nakano H, Sawamura D. Trichoscopic findings of erosive pustular dermatosis of the scalp associated with gefitinib. *Case Rep Dermatol*. 2017;9:44–9.
- Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:203–18.
- Lacouture ME, Laabs SM, Koehler M, Sweetman RW, Preston AJ, Di Leo A, et al. Analysis of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114:485–93.
- Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al., ExteNET Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1688–700.
- Rosman IS, Anadkat MJ. Tufted hair folliculitis in a woman treated with trastuzumab. *Target Oncol*. 2010;5:295–6.
- Ena P, Fadda GM, Ena L, Farris A, Santeufemia DA. Tufted hair folliculitis in a woman treated with lapatinib for breast cancer. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33:790–1.
- Di Giacomo AM, Biagioli M, Maio M. The emerging toxicity profiles of anti-CTLA-4 antibodies across clinical indications. *Semin Oncol*. 2010;37:499–507.
- Dai J, Belum VR, Wu S, Sibaud V, Lacouture ME. Pigmentary changes in patients treated with targeted anticancer agents: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77, 902.e2-910.e2.
- Victoria Martinez AM, Estela-Cubells JR, Cubells-Sanchez L, Oliver-Martinez V, Alegre-de-Miguel V. [Ipilimumab-induced poliosis] Spanish. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:234.
- Wolner ZJ, Marghoob AA, Pulitzer MP, Postow MA, Marchetti MA. A case report of disappearing pigmented skin lesions associated with pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *Br J Dermatol*. 2018;178:265–9.
- Rivera N, Boada A, Bielsa M, Fernández-Figueras MT, Carcereny E, Moran MT, et al. Hair repigmentation during immunotherapy treatment with an anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 agent for lung cancer. *JAMA Dermatol*. 2017;153:1162–5.
- Zarbo A, Belum VR, Sibaud V, Oudard S, Postow MA, Hsieh JJ, et al. Immune-related alopecia (areata and universalis) in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Br J Dermatol*. 2016;176:1649–52.
- Amini-Adle M, Dalle S. Alopecia areata under ipilimumab. *Ann Dermatol Venereol*. 2018;145:465–6.
- Assi H, Wilson KS. Immune toxicities and long remission duration after ipilimumab therapy for metastatic melanoma: Two illustrative cases. *Curr Oncol*. 2013;20:e165–9.
- Dasanu CA, Lippman SM, Plaxe SC. Persistently curly hair phenotype with the use of nivolumab for squamous cell lung cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23:638–40.
- Hwang SJ, Anforth R, Carlos G, Fernandez-Peñas P. Cutaneous adverse events of new anti-melanoma therapies: Classification and management. *Actas Dermosifogr*. 2017;108:6–16.
- Cebollero A, Puértolas T, Pajares I, Calera L, Antón A. Comparative safety of BRAF and MEK inhibitors (vemurafenib, dabrafenib and trametinib) in first-line therapy for BRAF-mutated metastatic melanoma. *Mol Clin Oncol*. 2016;5:458–62.
- Blank CU, Larkin J, Arance AM, Hauschild A, Queirolo P, Del Vecchio M, et al. Open-label, multicentre safety study of vemurafenib in 3219 patients with BRAF V600 mutation-positive metastatic melanoma: 2-year follow-up data and long-term responders' analysis. *Eur J Cancer*. 2017;79:176–84.
- Carlos G, Anforth R, Clements A, Menzies AM, Carlino MS, Chou S, et al. Cutaneous toxic effects of BRAF inhibitors alone and in combination with MEK inhibitors for metastatic melanoma. *JAMA Dermatol*. 2015;151:1103–9.

31. Piraccini BM, Patrizi A, Fanti PA, Starace M, Bruni F, Melotti B, et al. RASopathic alopecia: Hair changes associated with vemurafenib therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:738–41.
32. Dika E, Patrizi A, Ribero S, Fanti PA, Starace M, Melotti B, et al. Hair and nail adverse events during treatment with targeted therapies for metastatic melanoma. *Eur J Dermatol*. 2016;26:232–9.
33. Keating M, Dasanu CA. Late-onset robust curly hair growth in a patient with BRAF-mutated metastatic melanoma responding to dabrafenib. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23:309–12.
34. Macdonald JB, Macdonald B, Goltz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:221–36.
35. Bilgiç Ö. Vemurafenib-induced pityriasis amiantacea: A case report. *Cutan Ocul Toxicol*. 2016;35:329–31.
36. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012;367:107–14.
37. Balagula Y, Barth-Huston K, Busam KJ, Lacouture ME, Chapman PB, Myskowski PL. Dermatologic side effects associated with the MEK 1/2 inhibitor selumetinib (AZD6244, ARRY-142886). *Invest New Drugs*. 2011;29:1114–21.
38. Giacaman A, Quintero A, Boix-Vilanova J, Corral-Magaña O, Escalas J, del Pozo LJ, et al. Cambios en el pelo de una niña en tratamiento con trametinib. XIX Reunión del Grupo Español de Dermatología Pediátrica. Málaga, 26 y 27 de enero de 2018.
39. Huang X, Patel S, Ahmed N, Seiter K, Liu D. Severe toxicity of skin rash, fever and diarrhea associated with imatinib: Case report and review of skin toxicities associated with tyrosine kinase inhibitors. *Drug Des Devel Ther*. 2009;2:215–9.
40. Mariani S, Abruzzese E, Basciani S, Fiore D, Persichetti A, Watanabe M, et al. Reversible hair depigmentation in a patient treated with imatinib. *Leuk Res*. 2011;35:e64–6.
41. Balagula Y, Pulitzer MP, Maki RG, Myskowski PL. Pigmentary changes in a patient treated with imatinib. *J Drugs Dermatol*. 2011;10:1062–6.
42. Robert C, Spatz A, Faivre S, Armand JP, Raymond E. Tyrosine kinase inhibition and grey hair. *Lancet*. 2003;361:1056.
43. Amitay-Laish I, Stemmer SM, Lacouture ME. Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib, and dasatinib. *Dermatol Ther*. 2011;24:386–95.
44. Sun A, Akin RS, Cobos E, Smith J. Hair depigmentation during chemotherapy with dasatinib, a dual Bcr-Abl/Src family tyrosine kinase inhibitor. *J Drugs Dermatol*. 2009;8:395–8.
45. Brazzelli V, Grasso V, Barbaccia V, Manna G, Rivetti N, Zecca M, et al. Hair depigmentation and vitiligo-like lesions in a leukemic paediatric patient during chemotherapy with dasatinib. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:193–220.
46. Fujimi A, Ibata S, Kanisawa Y, Shibata T, Sakamoto H, Yamada S, et al. Reversible skin and hair depigmentation during chemotherapy with dasatinib for chronic myeloid leukemia. *J Dermatol*. 2016;43:106–7.
47. Sibaud V, Munsch C, Lamant L. Eruptive nevi and hair depigmentation related to regorafenib. *Eur J Dermatol*. 2015;25:85–6.
48. Etienne G, Cony-Makhoul P, Mahon FX. Imatinib mesylate and gray hair. *N Engl J Med*. 2002;347:446.
49. Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Bachot N, Wechsler J, Berthaud P, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI-571) in Philadelphia chromosome positive leukemias: A prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:201–6.
50. Bauer S, Buchanan S, Ryan I. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: Long-term patient care and management. *J Adv Pract Oncol*. 2016;7:42–54.
51. Hansen T, Little AJ, Miller JJ, Ioffreda MD. A case of inflammatory nonscarring alopecia associated with the tyrosine kinase inhibitor nilotinib. *JAMA Dermatol*. 2013;149:330–2.
52. Dervis E, Ayer M, Akin Belli A, Barut SG. Cutaneous adverse reactions of imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: A six-year follow up. *Eur J Dermatol*. 2016;26:133–7.
53. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: A randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1287–94.
54. Leong WM, Aw CW. Nilotinib-induced keratosis pilaris. *Case Rep Dermatol*. 2016;8:91–6.
55. Tawil MH, El Khoury R, Tomb R, Ghosn M. Nilotinib-induced keratosis pilaris associated with alopecia areata and eyebrow thinning. *Int J Trichology*. 2017;9:87–9.
56. Leitao JR, Valente NY, Kakizaki P, Veronez IS, Pires MC. Lichen planopilaris-like eruption during treatment with tyrosine kinase inhibitor nilotinib. *An Bras Dermatol*. 2016;91 5 Suppl 1:45–7.
57. Patel AB, Solomon AR, Mauro MJ, Ehst BD. Unique cutaneous reaction to second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. *Dermatology*. 2016;232:122–5.
58. Geoerger B, Morland B, Ndiaye A, Doz F, Kalifa G, Geoffroy A, et al. Innovative Therapies for Children with Cancer European Consortium. Target-driven exploratory study of imatinib mesylate in children with solid malignancies by the Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC) European Consortium. *Eur J Cancer*. 2009;45:2342–51.
59. Llamas-Velasco M, Steegmann JL, Carrascosa R, Fraga J, García Díez A, Requena L. Perforating folliculitis in a patient treated with nilotinib: A further evidence of c-kit involvement. *Am J Dermatopathol*. 2014;36:592–3.
60. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Cherpelis BS. Advances in the management of cutaneous toxicities of targeted therapies. *Semin Oncol*. 2012;39:227–40.
61. Zhang L, Zhou Q, Ma L, Wu Z, Wang Y. Meta-analysis of dermatological toxicities associated with sorafenib. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36:344–50.
62. Arria M, Pastushenko E. Antiangiogenic agents and the skin: Cutaneous adverse effects of sorafenib, sunitinib, and bevacizumab. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:900–12.
63. Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multitargeted kinase inhibitor. *Arch Dermatol*. 2008;144:886–92.
64. Grothey A. Recognizing and managing toxicities of molecular targeted therapies for colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2006;20 14 Suppl 10:21–8.
65. Tanaka Y, Sugawara K, Shimizu N, Mizukami Y, Tsuruta D. Case of alopecia induced by sorafenib, possible mechanism similar to alopecia areata. *J Dermatol*. 2018;45:e78–9.
66. Arnold D, Fuchs C, Tabernero J, Ohtsu A, Zhu AX, Garon EB, et al. Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. *Ann Oncol*. 2017;28:2932–42.
67. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:621–30.
68. Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, Kuzel T, Lacouture ME. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Support Care Cancer*. 2008;16:557–66.

69. Hartmann JT, Kanz L. Sunitinib and periodic hair depigmentation due to temporary c-KIT inhibition. *Arch Dermatol*. 2008;144:1525–6.
70. Huang X, Patel S, Ahmed N, Seiter K, Liu D. Severe toxicity of skin rash, fever and diarrhea associated with imatinib: Case report and review of skin toxicities associated with tyrosine kinase inhibitors. *Drug Des Devel Ther*. 2009;2:215–9.
71. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:1061–8.
72. Šeparović R, Pavlović M, Silovski T, Tečić Vuger A. Rapid hair depigmentation in patient treated with pazopanib. *BMJ Case Rep*. 2018;2018, pii: bcr-2018-224209.
73. Elhalawani H, Heiba M, Abdel-Rahman O. Risk of distinctive hair changes associated with pazopanib in patients with renal cell carcinoma (RCC) versus patients without RCC: A comparative systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:e325–35.
74. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366:2171–9.
75. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Hansson J. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*. 2017;86:334–48.
76. Alkeraye S, Maire C, Desmedt E, Templier C, Mortier L. Persistent alopecia induced by vismodegib. *Br J Dermatol*. 2015;172, 1671- C 1672.
77. Soura E, Plaka M, Dessinioti C, Syrigos K, Stratigos AJ. Can hair re-growth be considered an early clinical marker of treatment resistance to Hedgehog inhibitors in patients with advanced basal cell carcinoma? A report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1726–9.
78. Rodon J, Tawbi HA, Thomas AL, Stoller RG, Turtischi CP, Baselga J, et al. A phase I, multicenter, open-label, first-in-human, dose-escalation study of the oral smoothened inhibitor sonidegib (LDE225) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2014;20:1900–9.
79. Dessinioti C, Antoniou C, Stratigos AJ. From basal cell carcinoma morphogenesis to the alopecia induced by Hedgehog inhibitors: Connecting the dots. *Br J Dermatol*. 2017;177:1485–94.
80. Paladini RD, Saleh J, Qian C, Xu GX, Rubin LL. Modulation of hair growth with small molecule agonists of the Hedgehog signaling pathway. *J Invest Dermatol*. 2005;125:638–46.
81. Ferguson JS, Hannam S, Toholka R, Chong AH, Magee J, Foley P. Hair loss and Hedgehog inhibitors: A class effect? *Br J Dermatol*. 2015;173:262–4.
82. Richey JD, Graham TA, Katona T, Travers JB. Development of trichodysplasia spinulosa: Case report of a patient with Gorlin syndrome treated with vismodegib. *JAMA Dermatol*. 2014;150:1016–8.
83. Fanucchi MP, Fossella FV, Belt R, Natale R, Fidijs P, Carbone DP, et al. Randomized phase II study of bortezomib alone and bortezomib in combination with docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:5025–33.
84. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hajek R, Spencer A, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: Combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 2007;25:3892–901.
85. Alamo JM, Barrera L, Casado MD, Bernal C, Marin LM, Suarez G, et al. Efficacy, tolerance, and safety of mammalian target of rapamycin inhibitors as rescue immunosuppressants in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41:21813.
86. Mahe E, Morelon E, Lechaton S, Sang KH, Mansouri R, Ducasse MF, et al. Cutaneous adverse events in renal transplant recipients receiving sirolimus-based therapy. *Transplantation*. 2005;79:476–82.
87. Wen PY, Lee EQ, Reardon DA, Ligon KL, Alfred Yung WK. Current clinical development of PI3K pathway inhibitors in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2012;14:819–29.
88. Netland IA, Førde HE, Sleire L, Leiss L, Rahman MA, Skeie BS, et al. Dactolisib (NVP-BE235) toxicity in murine brain tumour models. *BMC Cancer*. 2016;16:657.
89. Greenwell IB, Ip A, Cohen JB. PI3K inhibitors: Understanding toxicity mechanisms and management. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31:821–8.
90. Van der Zwan M, Baan CC, van Gelder T, Hesselink DA. Review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of alemtuzumab and its use in kidney transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:191–207.
91. Zimmermann J, Buhl T, Müller M. Alopecia universalis following alemtuzumab treatment in multiple sclerosis: A barely recognized manifestation of secondary autoimmunity-Report of a case and review of the literature. *Front Neurol*. 2017;8:569.
92. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385–94.
93. Koizumi T, Fukushima T, Gomi D, Kobayashi T, Sekiguchi N, Sakamoto A, et al. Alectinib-induced alopecia in a patient with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Case Rep Oncol*. 2016;9:212–5.
94. Duvic M, Olsen EA, Breneman D, Pacheco TR, Parker S, Vonderheid EC, et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:412–6.
95. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:513–23.
96. Lyakhovitsky A, Oshinsky S, Gilboa S, Barzilai A. Alopecia areata after denosumab treatment for osteoporosis. *JAAD Case Rep*. 2016;2:298–300.
97. Chabot P, Hsia T, Ryu T, Gorbunova V, Belda-Iniesta C, Ball D, et al. Veliparib in combination with whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small cell lung cancer: Results of a randomized, global, placebo-controlled study. *J Neurooncol*. 2017;131:105–15.
98. Han HS, Diéras V, Robson M, Palácová M, Marcom PK, Jager A, et al. Veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with BRCA1/2 locally recurrent/metastatic breast cancer: Randomized phase II study. *Ann Oncol*. 2018;29:154–61.
99. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RH, Sonke GS, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:87–97.
100. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, Vose JM, Ramchandren R, Feldman TA, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131:1183–94.
101. Penzi LR, Manatis-Lornell A, Saavedra A, Fisher D, Senna MM. Hair repigmentation associated with the use of brentuximab. *JAAD Case Rep*. 2017;3:563–5.