

Il punto su... Profilassi dell'alopecia indotta da chemioterapia

Fausto Roila

SC di Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera Universitaria
"S. Maria della Misericordia",
Perugia

Enzo Ballatori

Statistico medico,
Spinetoli (AP)

RIASSUNTO

Uno degli effetti collaterali più stressanti per le pazienti neoplastiche sottoposte a chemioterapia è l'alopecia che si verifica specie con antracicline, taxani e ciclofosfamide. Sono stati testati vari trattamenti preventivi e fra questi è stata valutata la refrigerazione del cuoio capelluto che determinando una vasocostrizione ridurrebbe l'afflusso sanguigno del farmaco antitumorale nel cuoio capelluto.

Recentemente è stato pubblicato uno studio randomizzato non in cieco effettuato in donne con carcinoma della mammella iniziale sottoposte a chemioterapia con taxani e/o antracicline. Un successo era definito come la preservazione della caduta dei capelli in più del 50% del cuoio capelluto che non richiedeva una parrucca.

Un successo era ottenuto dal 50,5% delle donne (16% di quelle trattate con antracicline) sottoposte a refrigerazione versus 0% del gruppo di controllo. Il trattamento era ben tollerato.

Le criticità dello studio sono la definizione di successo, già una perdita dei capelli < 20-30% potrebbe determinare un peggioramento della qualità di vita, e i costi elevati del dispositivo e del trattamento.

Parole chiave. Chemioterapia, alopecia, refrigerazione del cuoio capelluto.

SUMMARY

Prophylaxis of chemotherapy-induced alopecia

One of the most distressing adverse events of cancer chemotherapy is alopecia which is more frequently observed with anthracyclines, taxanes and cyclophosphamide. Several prophylactic treatments have been tested, and among them the scalp cooling, which determining a vasoconstriction, could reduce the quantity of antineoplastic agent in the scalp skin.

Recently, an open randomized study in women with early breast cancer treated with anthracyclines and/or taxanes has been published. A success was defined how hair preservation in more than 50% of scalp skin which did not require a wig. A success in 50.5% of women (16% of those treated with anthracyclines) versus 0% of the control group was observed. The treatment was well tolerated.

Limitations of this study are the definition of success, even an hair lost < 20-30% could negatively influence quality of life, and the high costs of the device and of the treatment.

Key words. Chemotherapy, alopecia, scalp cooling.

L'alopecia è uno degli effetti collaterali più traumatici della chemioterapia. Sembra che addirittura l'8% delle donne rifiuterebbe di sottoporsi a chemioterapia per evitarla. Le cellule più sensibili alla chemioterapia, oltre a quelle neoplastiche, sono quelle che crescono rapidamente come quelle dei follicoli piliferi. L'incidenza dell'alopecia varia in base al tipo di farmaco: > 80% per i farmaci antimicrotubulo (esempio, paclitaxel), 60-100% per i farmaci inibitori della topoisomerasi (esempio, adriamicina), più del 60% per gli alchilanti (esempio, ciclofosfamide) e 10-50% per gli antimetaboliti (esempio, 5-fluorouracile). La polichemioterapia induce più spesso perdita di capelli che la monochemioterapia. La perdita dei capelli indotta dalla chemioterapia è generalmente reversibile e la ricrescita avviene entro 3-6 mesi dalla fine del trattamento. La ricrescita spesso si accompagna a cambiamenti di colore e delle caratteristiche del capello (più ricciolini e più grigi). Queste differenze in ogni caso sono temporanee. Purtroppo però sono stati descritti anche dei casi di alopecia permanente.

Alcune misure preventive sono state testate per ridurre il rischio di alopecia, talune solo nel topo. Sfortunatamente ad oggi non esiste nessun trattamento che possa garantire di prevenire l'alopecia indotta da chemioterapia¹⁻³.

Fra queste, è stata valutata soprattutto la refrigerazione del cuoio capelluto (*scalp cooling*), da sola o più raramente in associazione a compressione del cuoio capelluto (un laccio comprime la arteria carotide esterna che rifornisce di sangue il cuoio capelluto; questa tecnica che induce un'ischemia del cuoio capelluto prima, durante e dopo la chemioterapia è stata però abbandonata).

L'applicazione locale di vasocostrittori (adrenalina e noradrenalina) nei topi può impedire l'alopecia da radio e chemioterapia. Mancano però dati nell'uomo.

Ci sono studi che hanno testato il minoxidil in formulazione topica al 2%; uno studio in pazienti con carcinoma della mammella sottoposte a chemioterapia adiuvante in cui il farmaco, pur non determinando una riduzione dell'incidenza dell'alopecia, favoriva una precoce ripresa della crescita dei capelli; un secondo studio con minoxidil in pazienti con carcinoma ginecologico sottoposte a chemioterapia è risultato negativo.

Il calcitriolo (1,25-diidrossivitamina D3), arrestando la progressione del ciclo cellulare, ha vari effetti sui cheratinociti. Nel ratto ha determinato una prevenzione della caduta dei peli. Sfortunatamente nell'uomo non è stato descritto alcun effetto protettivo sulla caduta dei capelli.

La melatonina ed altri antiossidanti, nonché diversi fattori di crescita, hanno dimostrato in modelli sperimentali un pos-

sibile beneficio nella prevenzione dell'alopecia. Mancano dati nell'uomo.

Infine gli agonisti dell'ormone paratiroideo, che modulano la risposta del follicolo pilifero dei capelli, sembrano essere efficaci nella prevenzione della alopecia indotta da chemioterapia. Anche in questo caso, però, i dati si riferiscono a topi, mentre non ci sono dati nell'uomo.

Quindi non rimane altro che discutere del ruolo dello *scalp cooling* nella prevenzione dell'alopecia indotta da chemioterapia. È stato ipotizzato che lo *scalp cooling* causi una vasocostrizione dei capillari che, riducendo l'afflusso sanguigno al cuoio capelluto nel 20-40% dei casi, riduce la quantità di farmaco antitumorale che entrerà nelle cellule; in questo modo si dovrebbe ridurre il rischio di alopecia. Si è anche ipotizzato che lo *scalp cooling* induca una diminuzione dell'attività metabolica delle cellule del cuoio capelluto che potrebbe rendere il follicolo pilifero meno sensibile al danno prodotto dalla chemioterapia.

Lo *scalp cooling*, eseguito in modo molto artigianale con una cuffia ghiacciata, è stato usato, a partire da metà degli anni '70, in Europa e quindi anche in Italia; poi è stata gradualmente abbandonato in quanto ritenuto poco efficace e fastidioso per le pazienti. Ciò nonostante numerosi studi, di cui 7 randomizzati, conclusero che lo *scalp cooling* fosse efficace. Erano però studi di bassa qualità, con pochi pazienti peraltro difficili da confrontare⁴. Negli Stati Uniti la tecnica non era stata invece introdotta a causa della mancanza dell'autorizzazione della FDA, dovuta alla preoccupazione circa il rischio teorico di metastasi al cuoio capelluto e anche di potenziale riduzione della sopravvivenza delle pazienti con carcinoma della mammella (rischi non confermati da studi recenti).

Moderni metodi di refrigerazione del cuoio capelluto sono stati sviluppati e testati; sono dispositivi (PAXMAN e DIGNI-CAP ambedue approvati dalla FDA) contenenti un refrigerante che viene fatto circolare attraverso cuffie refrigeranti adattabili al cuoio capelluto. Tale dispositivo garantisce che la temperatura del cuoio capelluto venga mantenuta uniforme e costante.

Recentemente sono stati pubblicati sul JAMA due studi importanti su questi dispositivi. Il primo, uno studio osservazionale in 122 pazienti affette da carcinoma della mammella operato stadi I e II sottoposte a chemioterapia neoadiuvante o adiuvante con antracicline o taxani escludendo regimi sequenziali o di combinazione⁵. Delle 122 pazienti 106 erano sottoposte a *scalp cooling* con il dispositivo DIGNI-CAP e 16 costituivano il gruppo di controllo bilanciato per età e tipo di chemioterapia.

Lo *scalp cooling* era iniziato 30 minuti prima di ogni ciclo di chemioterapia e mantenuto fino a 90-120 minuti dopo la fine della chemioterapia. L'endpoint primario era la prevenzione della caduta dei capelli 4 settimane dopo la fine di tutti i cicli di chemioterapia. Gli investigatori fotografavano i capelli di tutte le pazienti prima dell'inizio di ogni ciclo di chemioterapia e dopo 3 e 6 settimane dall'ultimo ciclo. Le pazienti sottoposte a paclitaxel settimanale invece erano sottoposte a fotografia nelle settimane 1, 2, 4, 6, 8, 10 e 12 e

poi 3 e 6 settimane dopo la fine della chemioterapia. Il punteggio veniva attribuito dalle stesse pazienti con lo score di Dean che classifica la caduta dei capelli nel modo seguente: 0 = nessuna caduta di capelli, 1 = caduta ≤ 25% dei capelli, 2 = caduta ≤ 50% dei capelli, 3 = caduta ≤ 75% dei capelli e 4 = caduta > 75% dei capelli. Un punteggio ≤ 2 era considerato un successo. La valutazione veniva eseguita anche da un panel indipendente che validava quella effettuata dalla paziente. L'endpoint secondario era la tollerabilità dello *scalp cooling* definita come la percentuale di pazienti che hanno completato tutti i cicli pianificati di terapia usando la refrigerazione del cuoio capelluto. In più veniva valutata la qualità di vita con il questionario EORTC specifico per il carcinoma della mammella, somministrato in basale, al termine dell'ultimo ciclo di terapia e 1 mese dopo.

Cinque pazienti del gruppo *scalp cooling* sono state escluse dai risultati in quanto 4 avevano effetti collaterali da chemioterapia e 1 non aveva uno stadio I e II di carcinoma della mammella. Nessuna paziente del gruppo sottoposto a *scalp cooling* aveva ricevuto un'antracicline. Si è osservato un successo in 67/101 (66,3%) delle pazienti del gruppo sottoposto a *scalp cooling* versus 0/16 (0%) del gruppo di controllo.

Effetti correlati allo *scalp cooling* sono stati riscontrati in 4 pazienti che riferivano cefalea (1), prurito (1), dolore cutaneo (1) e fastidio al capo (1). Nessuno di questi effetti collaterali era severo e solo 1 (cefalea) era moderato.

Per quanto riguarda la qualità di vita, un mese dopo la fine della chemioterapia, 3 di 5 sottoscale del questionario davano un punteggio superiore nel gruppo trattato con *scalp cooling*.

Questo studio presenta importanti limiti: è uno studio osservazionale di limitate dimensioni in pazienti con cancro della mammella non sottoposte ad antracicline.

Il secondo studio è uno studio randomizzato non in cieco effettuato in donne con carcinoma della mammella stadi I e II sottoposte a chemioterapia neoadiuvante o adiuvante con almeno 4 cicli di taxani e/o antracicline⁶. Erano escluse donne con alopecia > 0 (secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) precedente la chemioterapia; anamnesi positiva per emicrania, ipotiroidismo, epatite, diabete scompensato, anemia grave e anoressia.

Lo *scalp cooling* era eseguito con il dispositivo ORBIS PAXMAN a partire da 30 minuti prima fino a 90 minuti dopo la fine della chemioterapia.

L'alopecia veniva misurata al basale e dopo ogni ciclo di chemioterapia, in cieco da un ricercatore. Era considerato un successo la preservazione della caduta dei capelli di grado 1 secondo il CTCAE (< 50% di caduta e non richiedente una parrucca) che è comparabile al grado 2 del punteggio di Dean usato nello studio precedente. La qualità di vita era valutata con il questionario dell'EORTC, con l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) e con il Body Image Scale (BIS) in basale e dopo 4 cicli di chemioterapia.

Lo studio prevedeva l'arruolamento di 235 pazienti per avere un 85% di potenza per evidenziare un 20% di differenza assoluta di preservazione della caduta dei capelli con

lo *scalp cooling* (ad esempio dal 15 al 35% delle pazienti). Un'analisi ad interim era stata prevista per stoppare l'arruolamento in caso di efficacia dopo 95 pazienti trattati con *scalp cooling* e 47 pazienti no.

Al tempo dell'analisi ad interim erano state randomizzate (2:1) 182 pazienti, di queste 142 erano valutabili per l'endpoint primario. Ricevevano una chemioterapia a base di antracicline il 36% delle pazienti, mentre il 64% era sottoposto ad una chemioterapia a base di taxani. Ottenevano un successo 48/95 (50,5%) delle pazienti sottoposte a *scalp cooling* versus 0/47 (0%) del gruppo di controllo. Lo studio è stato pertanto interrotto per superiorità. Vi erano differenze sostanziali in termini di successo tra i vari centri dove lo studio è stato eseguito e in base alla chemioterapia ricevuta. In particolare la percentuale di successi variava dallo 0% al 68,6% nei vari centri e dal 16% in pazienti sottoposte ad antracicline al 59% in quelle trattate con taxani. Una parrucca è stata utilizzata dal 63% delle pazienti. nel gruppo sottoposto a *scalp cooling* e dal 100% di quelle del gruppo di controllo. Non vi erano differenze statisticamente significative nei cambiamenti in ognuna delle scale della qualità di vita dalla valutazione basale a quella dopo i 4 cicli di chemioterapia. Sono stati riportati 54 eventi avversi tutti di grado 1 e 2: brividi, vertigini, cefalea, nausea, parestesie, prurito, lesioni della cute e del tessuto sottocutaneo fino ad ulcerazioni.

Anche questo studio presenta limiti fra cui la variabilità del risultato nei vari centri (che potrebbe essere anche attribuita alla scarsa abilità del centro nell'usare ottimamente il dispositivo), nel valutare i risultati solo dopo i 4 cicli di chemioterapia e dalla diminuita potenza dello studio che è stato interrotto dopo l'analisi ad interim.

Con ambedue gli studi è in ogni caso necessario attendere i risultati del follow-up che avrà durata di 5 anni e permetterà di osservare l'eventuale insorgenza di metastasi al cuoio capelluto e di valutare il tempo alla recidiva e la sopravvivenza globale delle pazienti.

Il costo del trattamento dello *scalp cooling* negli Stati Uniti è di circa 1500-3000 dollari totali per paziente in rapporto al numero di cicli di terapia eseguiti.

Il problema maggiore dei due studi è la definizione di successo del trattamento. Siamo sicuri che perdere meno del 50% dei capelli sia un reale vantaggio per la paziente? Se perdiamo dal 20 al 30% dei capelli è possibile che si vedano aree coperte e aree non coperte dai capelli lasciando l'immagine corporea deformata allo stesso modo se non peggio che con la totale alopecia. Potrebbe essere questa la ragione per cui nello studio randomizzato non si evidenzia alcun impatto del trattamento sulla qualità di vita? Crediamo sia necessario discutere questo problema con le pazienti analizzando l'impatto sull'immagine corporea di differenti percentuali di perdite di capelli prima di trarre conclusioni circa l'utilità dei dispositivi di *scalp cooling*. •

Bibliografia

1. Trüeb RM. *Chemotherapy-induced alopecia. Curr Opin Support Palliat Care* 2010; 4: 281-4.
2. Falto-Aizpurua L, Choudhary S, Tosti A. *Emerging treatments in alopecia. Expert Opin Emerg Drugs* 2014; 19: 545-56.
3. Shin H, Jo SJ, Kim DH, et al. *Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer* 2014; 136: 432-54.
4. Grevelman EG, Breed WPM. *Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. Ann Oncol* 2005; 16: 352-8.
5. Rugo HS, Klein P, Melin SA, et al. *Association between use of a scalp cooling device and alopecia after chemotherapy for breast cancer. JAMA* 2017; 317: 606-14.
6. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. *Effect of a scalp cooling device on alopecia in women undergoing chemotherapy for breast cancer. The SCALP randomized clinical trial. JAMA* 2017; 317: 596-605.