

ALOPECIA LA PACIENȚII ONCOLOGICI

ALOPECIA IN ONCOLOGY PATIENTS

Elis Curtmola*, Victoria Vîrtosu*, Mara Mădălina Mihai**, Cristina Beiu**, Florica Șandru**

Rezumat

Afectarea foliculilor de păr după expunerea la chimioterapie/radioterapie poate cauza pierderea masivă a părului, cunoscută sub numele de alopecie indusă chimioterapic (CIA) și alopecie indusă radioterapic (RIA). Alopecia indusă chimioterapic/radioterapic a fost studiată la oameni și animale din momentul în care chimioterapia a fost introdusă în practica medicală și este considerată de către practicieni ca o afecțiune „temporară” și „cosmetică” a supraviețuitorilor de cancer, deși acest efect advers al chimioterapiei este mai complex și poate fi copleșitor la nivel psihologic [2,4,13]. Opțiunile terapeutice rămân limitate ca număr și eficiență, iar cercetările suplimentare sunt necesare pentru a determina abordările terapeutice și preventive. Mecanismele de răcire a scalpului s-au dovedit a fi de succes în prevenirea și reducerea căderii părului la anumiți pacienți.

Cuvinte cheie: alopecie indusă chimioterapic, pierderea părului, mecanisme de răcire a scalpului.

Intrat în redacție: 16.07.2019

Acceptat: 26.08.2019

Abstract

Damage to hair follicles after exposure to chemotherapeutics and radiotherapy can cause substantial hair loss known as chemotherapy-induced alopecia (CIA) and radiotherapy-induced alopecia (RIA). Chemotherapy induced alopecia has been studied in human beings and animals since chemotherapy was first introduced into clinical medicine and is often considered by health care professionals as a „temporary” and “cosmetic” issue in cancer survivors, although this side-effect of chemotherapy is more complex and can be psychological overwhelming [2,4,13]. Therapeutic options remain limited in number and efficacy; additional research is needed in order to determine optimal preventive and therapeutic approaches. Scalp cooling technologies have proved successful in preventing or reducing hair loss in some patients.

Keywords: chemotherapy induced alopecia, hair loss, scalp cooling.

Received: 16.07.2019

Accepted: 26.08.2019

Introducere

Cancerul este o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial. Până în 2016 au fost raportate 1,6 milioane de cazuri noi de cancer în SUA și 32 milioane la nivel mondial; din acestea mai mult de 60% au primit terapii sistemice anticancer și 50% radioterapie [1,3].

Alopecia indusă chimioterapic (CIA) este cea mai frecventă afecțiune a părului și cel mai vizibil efect advers al tratamentelor pentru cancer, deși

Introduction

Cancer is a major public health problem worldwide. Until 2016, 1.6 million cases have been reported in USA and 32 million cases worldwide; from this number of cases more than 60% have received systemic anticancer therapies and 50% radiotherapy [1,3].

Chemotherapy-induced alopecia (CIA) is the most common hair disorder and also the most visible side-effect of cancer treatment,

* Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București
“Elias” University Emergency Hospital, Bucharest, Romania

** Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
“Elias” University Emergency Hospital, Bucharest, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

probabilitatea de a dezvolta CIA și severitatea pierderii părului este adesea dependentă de medicament sau de regimul terapeutic (incidența alopeciei induse chimioterapic este de 65%). Cu toate acestea, mai multe alte terapii anticancerigene pot cauza de asemenea alopecie, precum: radioterapia, terapiile țintite molecular, imunoterapia, transplantul de celule stem, agenții endocrini. Acestea pot cauza de asemenea și alte tulburări precum hirsutismul, hipertricoza, modificările de textură și pigmentare ale părului [2].

Alopecia este de regulă observată la aproape fiecare pacient supus radioterapiei fotonice (radioterapie tradițională) sau radioterapiei cu protoni, iar intensitatea și incidența cresc proporțional cu dozele [2,5].

În acest articol ne vom concentra în mod special pe alopecia indusă chimioterapic și vom rezuma ultimele actualizări privind caracteristicile clinice, factorii de risc, clasificarea în funcție de severitate, mecanismele patologice și încheiem prin a discuta opțiunile terapeutice implicate în CIA focusându-ne special pe mecanismele de răcire a scalpului.

Caracteristici clinice

1. Alopecia indusă chimioterapic (CIA) este definită ca fiind creșterea incompletă sau pierderea totală a părului la șase luni după terminarea terapiei la pacienții care au primit chimioterapie citotoxică, de tipul efluvium anagen difuz, cu predispoziție pe zonele de frecare (zona temporo-occipilă și frontală). Poate fi asociată cu alopecie la nivel pubian, axilar, deși incidența alopeciei persistente la nivelul altor părți ale corpului nu este cunoscută [2,6].

Alopecia indusă chimioterapic a fost de cele mai multe ori raportată în cazul supraviețuitoarelor de cancer de sân tratate cu taxani (paclitaxel, docitaxel) și ciclofosamidă, cu o incidență de 30% la 36 luni de la terminarea chimioterapiei [2,7].

Au fost descrise mai multe forme clinice pentru alopecia indusă chimioterapic, iar cea mai comună este forma non-cicatricială, difuză (53% cazuri) și o formă similară alopeciei androgenetice (46% cazuri) [8,9,10]. Caracteristicile clinice ale alopeciei induse de terapiile anticancer pot varia în funcție de terapia anticancer urmată, de doză, de timpul de înjumătățire, de modul de

although the likelihood of developing CIA and the severity of hair loss is often drug or regimen dependent (Incidence of CIA 65%). However, several other anticancer therapies may also be related to alopecia, such as radiation, targeted therapies, immunotherapies, stem cell transplant and endocrine agents. These can also cause other disorders such as hirsutism, hypertrichosis, textural and pigmentation changes [2].

Alopecia is typically observed in almost every patient undergoing photon radiotherapy (traditional radiotherapy) or proton radiotherapy and intensity and rate both increase as the dose exceeds the threshold [2,5].

In this paper we will focus in particular about chemotherapy induced alopecia and we will summarise the latest updates regarding clinical characteristics, risk factors, the classification according to severity, pathogenic mechanisms and we close by discussing therapeutic options used to treat this condition focusing on scalp cooling mechanisms.

Clinical characteristics

1. Chemotherapy induced alopecia (CIA) is defined as the total or incomplete hair regrowth six months following therapy completion in patients who received cytotoxic chemotherapy, diffuse anagen effluvium like, with predominance on areas of increased friction (temporo-occipital and frontal areas). It can be associated with alopecia of other body areas like pubic, axillary, although the incidence of persistent alopecia of other body areas is unknown [2,6].

Chemotherapy induced alopecia it has been most often reported in the case of cancer survivors treated with taxanes (paclitaxel, docitaxel) and cyclophosphamide, with a 30% incidence at 36 months after chemotherapy completion [2,7].

Multiple clinical features have been described for CIA and the most common is a non-scarring, diffuse alopecia (53% cases) and a pattern similar to androgenetic alopecia has been reported (46% cases) [8,9,10,]. Clinical features of hair disorders induced by anticancer therapies vary depending on the anticancer therapy given, its half-life, dose, rate

administrare, dacă este administrată singură sau în combinație cu alte terapii anticancer [11].

Chimioterapiile citotoxice cu busulfan, ciclofosfamidă, doxorubicină, paclitaxel, vincristină, vinblastină, epirubicină determină o alopecie severă, necicatricială, în petice, anagen difuz distrofic sau efluviu catagen pe zonele de fricțiune crescută (zona temporo-occipitală și frontală) și sunt printre tratamentele cu cele mai severe și frecvente efecte adverse. De regulă recuperarea apare la 2–6 luni după terminarea chimioterapiei. Reversibilitatea alopeciei depinde de gradul de afectare a celulelor stem a foliculului de păr [2,6,11,12,13].

Părul pubian, axilar, al genelor și sprâncenelor pot fi afectate (recuperare mai rapidă decât în alopecia scalpului). La tricoscopie sunt prezente puncte negre, puncte galbene, puncte în semn de exclamare, pot exista modificări de culoare și textură de-a lungul firului de păr [2,14].

Fluorouracilul, hidroxycarbamida, metotrexatul induc alopecie mai puțin frecvent și efectele sunt în general moderate [2].

Cazuri de alopecie permanentă indusă chimioterapic au fost descrise mai rar, în care creșterea părului este afectată sever sau nu are loc, dar sunt în creștere ca și frecvență. Ele sunt frecvent asociate dozelor crescute de chimioterapice înainte de transplantul de măduvă osoasă [2,17].

2. Alopecia indusă radioterapic (RIA) reprezintă pierderea totală sau creșterea incompletă după aproximativ 4–6 luni de la terminarea radioterapiei. O placă de alopecie la nivelul zonei radiotratate este de regulă observată la 1–3 săptămâni de la prima radieră. Creșterea părului apare la un interval de 2–4 luni după radioterapia gâtului și capului [5,15,16].

Prezentarea clinică a alopeciei induse radioterapic include alopecia bine definită și atrofierea pielii de la nivelul zonei radiotratate și este în general asimptomatică [2,18].

Zonele occipitală, temporală, parietală de la nivelul scalpului sunt în general zone focale pentru radioterapie și pentru metastaze cerebrale. Dermatita radică poate de asemenea să însoțească alopecia.

Radioterapia determină alopecie necicatricială, cu forme geometrice, efluviu anagen difuz în zona iradiată. Poate coexista cu diferite grade

of administration, whether it is administered alone or in combination with other anticancer therapies [11].

Cytotoxic chemotherapies with busulfan, cyclophosphamide, doxorubicin, paclitaxel, docetaxel, vincristine, epirubicin determine a non scarring, patchy alopecia, or diffuse dystrophic anagen or catagen effluvium with predominance on areas of increased friction (frontal and temporo-occipital areas). Usually recover in 2–6 months after chemotherapy completion. Reversibility of alopecia depends on the degree of hair follicle stem-cell damage [2,6,11,12,13].

Eyelash, eyebrow, axillary, and pubic hair could be involved (recovery is generally more rapid than scalp alopecia). At the trichoscopy are present black dots, yellow dots, exclamation mark hairs, and collar and thickness changes along the hair may exist [2,14].

Fluorouracil, hydroxycarbamide, methotrexate induce alopecia much less frequently and the effects are generally mild [2].

Although rare, cases of permanent chemotherapy-induced alopecia, in which hair regrowth is severely retarded or does not occur at all, are increasingly reported. This outcome is frequently associated with high-dose chemotherapy, typically before bone-marrow transplantation [2,17].

2. Radiotherapy-induced alopecia (RIA) is defined as the total or incomplete hair regrowth six months following radiotherapy completion. An alopecia patch confined to the area of radiotherapy is usually observed 1 to 3 weeks after the first irradiation. Hair regrowth occurs within 2–4 months after radiotherapy to the head and neck [5,15,16].

Clinical presentation of RIA includes well defined alopecia and atrophic skin confined to the area of radiotherapy, and is usually asymptomatic [2,18].

Occipital, parietal and temporal scalp are commonly focal sites of radiotherapy for brain metastases. Radiation dermatitis may also accompany the alopecia.

Radiotherapy determine a nonscarring, geometric shapes alopecia, diffuse anagen effluvium is usually seen in the irradiated area. May coexist with different grades of radiation

de dermatită radică. La tricoscopie sunt prezente puncte albe și galbene, vellus scurt, semn peripilar, fire de păr rupte [2,14].

Factorii de risc

Capacitatea chimioterapiei de a cauza alopecie depinde de agentul cauzal, de modul și de frecvența administrării. Riscul diferă substanțial între agenții chimioterapici de la cei care cauzează pierdere ușoară la cei ce cauzează pierdere severă.

Regimurile chimioterapice intravenoase, intermitente și cu doze crescute sunt asociate cu o incidență crescută a alopeciei complete, iar cele cu administrare săptămânală, orală și cu doze scăzute se află la polul opus (exemplu Ciclofosfamidă cu administrare intravenoasă determină alopecie totală pe când cea cu administrare orală nu face acest lucru) [2,11].

Combinările de chimioterapice sunt mai previzibile în a determina alopecie decât administrarea unui singur chimioterapic.

Unii agenți chimioterapici pot determina alopecie permanentă sau prelungită Docetaxel la doze de peste 75 mg/cură [2].

Alți factori concomitenți care pot mări riscul de alopecie indusă chimioterapic sunt metabolizarea scăzută a medicației, vârsta înaintată, prezența alopeciei androgenetice, folosirea chimioterapiei și în antecedente [2,11].

Clasificarea gradelor de alopecie

În literatura oncologică, alopecia este clasificată în funcție de efectele adverse. Există mai multe clasificări (Scorul Dean, Criteriile terminologiei comune pentru efecte adverse CTCAE, clasificarea dată de Grupul Oncologic Cooperativ de Est etc). Din toate aceste criterii CTCAE este folosită pentru incidența și severitatea cazurilor [2,19,20,21,23]. Criteriile terminologiei comune pentru efecte adverse (NCI CTCAE), descriem doar gradele 1 și 2 pentru alopecie:

Grad 1 - Pierdere a părului <50% sub normal pentru acel individ, ce nu este vizibilă de la distanță, ci doar de la privirea mai atentă. O schimbare a coafurii poate fi necesară pentru a masca pierderea părului, dar nu necesită folosirea unei peruci sau eșarfe pentru a camufla pierderea.

dermatitis. At the trichoscopy are present yellow and black dots, short villus hair, peripilar sign and broken hair shafts [2,14].

Risk factors

The ability of chemotherapy to cause alopecia depends on the causative agent, the way and the frequency of administration.

The risk differs substantially between the chemotherapy agents from those who cause slight loss to those who cause severe loss.

Intravenous chemotherapy regimens, intermittent and with high dose are associated with increased incidence of complete alopecia and those with weekly, oral and low doses administration are at the opposite pole (example Intravenous Cyclophosphamide determine total alopecia, while oral Cyclophosphamide doesn't do the same thing) [2,11].

The combination of chemotherapies are more predictable in determining alopecia than single administration of chemotherapy.

Some agents can determine permanent and extended alopecia Docetaxel for more than 75 mg/therapy doses [2].

Other concomitant factors may increase the risk of chemotherapy induced alopecia such as slow metabolism of the medication, old age, the presence of androgenetic alopecia, chemotherapy used before [2,11].

Severity grading of alopecia

In the oncology literature, alopecia is graded following adverse effects. There are many grading adverse effects instruments (Dean scale, The Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE, the Eastern Cooperative Oncology Group etc). Of these grading instruments, the CTCAE it is used for the severity and the incidence of the cases [2,19,20,21,23]. Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), we will describe only the grades 1 and 2 for alopecia:

Grade 1 - Hair loss of <50% of normal for that individual that is not obvious from a distance but only on close inspection; a different hairstyle may be required to cover the hair loss but it does not require a wig or hairpiece to camouflage.

Grad 2 - Pierdere a părului >50% din normalul pentru acel individ ce este ușor vizibilă pentru toți ceilalți din jur, o perucă sau o eșarfă sunt necesare pentru camuflare. Pierderea părului are impact psihologic.

O clasificare mai detaliată folosită pentru a evalua eficacitatea strategiilor de prevenție este Scorul Dean:

- Grad 0 - fără pierdere a părului
- Grad 1 - <25% păr pierdut
- Grad 2 - <25% și >50% păr pierdut
- Grad 3 - <50% și >75% păr pierdut
- Grad 4 - >75% păr pierdut [2,19,20,21,23].

Mecanismele patologice

Mecanismele patogene ale alopeciei induse prin tratament anticancerigen pot varia în funcție de terapia cauzală. Foliculii de păr sunt compuși dintr-o serie de straturi de keratinocite concenrice și funcționează pentru a produce un fir de păr central. Foliculul de păr matur se poate divide într-o porțiune superioară (fără ciclu de creștere) și una inferioară (care este într-o continuă remodelare în timpul ciclului firului de păr) [13,14].

Pe parcursul vieții fiecare fir de păr va trece prin cicluri continue de involuție și regenerare.

Ciclu firului de păr poate fi împărțit în 3 faze: 1. anagen (de creștere), 2. catagen (de involuție), 3. telogen (de pauză) [24].

Chimioterapia citotoxică atacă în mod rapid celulele matricei firului de păr. Aceasta determină pierderea părului prin 2 mecanisme: 1. Dacă proliferarea keratinocitelor matricei foliculului de păr este inhibată sever, firul de păr se separă la bulb, proces numit efluviu anagen. Depinzând de gradul de toxicitate asupra keratinocitelor matricei, de agenții cauzali și de numărul de cure de chimioterapie cu toxicitate redusă, va determina un efluviu anagen distrofic determinând o alopecie mai puțin severă, dar cu o întârziere a creșterii părului. La polul opus, chimioterapia cu toxicitate crescută determină alopecie mai severă, dar creșterea mai rapidă a părului ulterior. 2. Subțierea firului de păr are loc în faza de efect maximal al chimioterapiei și ca rezultat firul de păr se poate rupe la nivelul orificiului folicular [13,14,24].

În urma chimioterapiei ciclu de creștere normală a părului este afectat și duce la 2 căi distincte: 1. anagen distrofic sau 2. catagen distrofic.

Grade 2 - hair loss > 50% normal for that individual that is readily apparent for others; a wig or hair piece is necessary if the patient desires to completely camouflage the hair loss; associated with psychological impact.

A more detailed classification used to evaluate the efficacy of strategies it is Dean scale:

- Grade 0 - no hair loss
- Grade 1 - <25% hair loss
- Grade 2 - >25% and < 50% hair loss
- Grade 3 - >50% and <75% hair loss
- Grade 4 - >75% hair loss [2,19,20,21,23].

Pathogenic mechanisms

The pathogenic mechanisms of anticancer therapy-induced alopecia varies depending on casual therapy. The hair follicles are composed of a series of layers of concentric keratinocytes and they function to produce one central hair shaft. The mature hair follicle can be divided into an upper section (no growth cycle) and a lower section (which is continuously remodeling during the hair cycle) [13,14].

Throughout life, each hair follicle undergoes continuous cycles of involution and regeneration.

The hair cycle can be divided into 3 phases: 1. anagen (growth), 2. catagen (involution), 3. telogen (rest) [24].

Cytotoxic chemotherapy rapidly attacks the hair matrix cells. This causes hair loss through two mechanisms: 1. If proliferation of keratinocytes in the hair follicle matrix is severely inhibited, the hair separates into the bulb, a process called anagen effluvium. Depending on the severity of toxicity to the keratinocytes of the matrix, the causative agents and the number of chemotherapy treatments with reduced toxicity will cause a dystrophic anagen effluvium leading to a less severe alopecia, but with a delayed hair growth. At the opposite side, high toxicity chemotherapy causes more severe alopecia, but faster hair growth. 2. Hair thinning occurs in the maximum effect phase of chemotherapy and as a result the hair may break at his follicular orifice [13,14,24].

Following chemotherapy the normal hair growth cycle is affected and leads to 2 distinct pathways: 1. dystrophic anagen or 2. dystrophic catagen.

Când expunerea are loc la chimioterapice mai puțin agresive, foliculul de păr suferă un anagen distrofic, prin care în cele din urmă producerea firului de păr este întreruptă adeseori cu tulburări de pigmentare și cu o structură a firului de păr alterată. Aceasta duce în cele din urmă la producerea unui fir de păr subțire și o recuperare lentă atâta timp cât foliculul de păr se află în această fază anagenă distrofică chiar și după terminarea tratamentului. Doar în completarea catagenă și telogenă, la debutul unei noi faze anagene, începe să se reia creșterea noului păr, sănătos, complet pigmentat (recuperare secundară).

Când expunerea la chimioterapice este agresivă, foliculul de păr intră în catagen distrofic în care regresia este rapidă și mai puțin bine controlată ducând la cădere masivă de păr și pierderea acestuia. Recuperarea este mai rapidă în această formă de pierdere a părului [13,14,25,26].

Cu toate acestea, cauza alopeciei persistente sau permanente în cadrul supraviețuitorilor cu cancer nu a fost încă identificată, daunele ireversibile asupra foliculului epitelial al celulelor stem (eHFSC) în regiunea bulbului de păr pare că ar juca un rol crucial.

Comparativ cu rezultatele lor diferențiate în matricea părului, eHFSC la nivelul bulbului are o rată de proliferare mai mică și de regulă este mai puțin sensibilă la chimioterapie, dar cu sensibilitate crescută la radiații ionizante.

În plus, terapiile anticancer asociate cu alopecie indusă de către ele depășesc chimiorezistență relativă a eHFSC (un mecanism încă neelucidat), și prin urmare epuizează depozitul eHFSC care este necesară în mod vital regenerării foliculului de păr în timpul următorului ciclu al părului [13,14,27,28].

Tricoscopia

Tricoscopia s-a dovedit a fi o metodă utilă de diagnosticare a alopeciei printr-o analiză non-invasivă a firului de păr. Pacienții au fost examinați înainte, în timpul și după tratamentul chimioterapic. La 3 săptămâni după tratament 70–100% din foliculii de păr sunt în anagen distrofic fiind observate puncte negre, semne de exclamație, fire de păr rupte și Pohl-Pinkus [14,29,30].

Au fost observate următoarele: constricție Pohl-Pinkus (tipar de subțiere în val), semne

When the exposure takes place to less aggressive chemotherapies, the hair follicle suffers from a dystrophic anagen, whereby eventually hair production is often interrupted by pigmentation disorders and altered hair structure. This eventually results in the production of a thin hair and a slow recovery as long as the hair follicle is in this dystrophic anagen phase even after the treatment is completed. Only in completing the catagen and telogen, at the onset of a new anagen phase, the growth of the new hair begins to resume, healthy, completely pigmented (secondary recovery).

When the exposure to chemotherapies is aggressive, the hair follicle enters in the dystrophic catagen, where regression is rapid and less well controlled, resulting in massive hair loss and then the complete loss of it. Recovery is faster in this form of hair loss [13,14,25,26].

Although the case of permanent or persistent alopecia in cancer survivors has not been identified, irreversible damage to epithelial hair follicle stem cells (eHFSC) in the bulge region of the hair follicle are thought to play a crucial role.

Compared with their differentiated progeny in the hair matrix, eHFSC in the bulge have a low proliferation rate and are generally less sensitive to chemotherapy, but highly sensitive to ionising radiation.

Additionally, anticancer therapies associated with chemotherapy induced alopecia overcome the relative chemoresistance of eHFSC (for yet not understood mechanism), and thus deplete the eHFSC pool that is vitally required for hair follicle regeneration during the next cycle [13,14,27,28].

Trichoscopy

Trichoscopy has proven to be a useful method of diagnosing alopecia through a non-invasive analysis of the hair. Patients were examined before, during and after chemotherapy. At 3 weeks after treatment, 70–100% of the hair follicles are in dystrophic anagen, with black dots, exclamation marks, broken hair and Pohl-Pinkus [14,29,30].

The following were observed: Pohl-Pinkus constriction (pattern of thinning in wave), exclamation marks and black dots, yellow

de exclamație și puncte negre, puncte galbene, fire de păr circulare, depigmentări ale firului, exceptând baza unde există proces de recuperare a melanocitelor ce au determinat repigmentare [14].

Pohl-Pinkus sunt constricții ale firului de păr ce au loc într-un tipar în val datorită modalității ciclice ale regimurilor chimioterapice.

Când chimioterapia este administrată, celulele matricei firului de păr sunt afectate, oprind proliferarea și determinând subțierea firului de păr.

La sistarea chimioterapiei, producerea firelor de păr începe înainte de prevenția ce are loc printr-o cură nouă de chimioterapie. Aceasta produce un fir de păr cu o serie de constricție [29,30,31,32,33].

Un răspuns mai sever la tratament ar fi semnele de exclamație spre deosebire de firele de păr rupte care sunt un semn comun al afectării chimioterapice (rezultat direct a încetării proliferării matricei urmată de intrare în telogen prematură).

Punctele negre sunt cea mai severă manifestare a sistării proliferării cu rupere totală a firului de păr și cu fire circulare (care apar în cure prelungite de chimioterapie) [4,29,30].

Calitatea vieții la pacienții oncologici cu alopecie:

Alopecia indusă de chimioterapie este una dintre cele mai deranjante și vizibile efecte adverse și a fost citată ca fiind cel mai deranjant efect advers anticipat în cazul a mai mult de 58% a pacienților cu cancer de sân după chimioterapie [2,35–37].

Alopecia genelor și a sprâncenelor a determinat un efect psihologic negativ în cazul pacienților cu cancer la sân care au fost tratați cu chimioterapie bazată pe taxani.

Impactul asupra calității vieții modificărilor culorii părului și a texturii, hirsutism, hipertricoza în cazul pacienților cu cancer nu au fost raportate.

Calitatea vieții o poate afecta, de asemenea și creșterea părului facial nedorit relaționate cu tratamentul.

Pierderea părului datorată chimioterapiei este de regulă complet reversibilă. Foliculul de păr își reia ciclul normal în câteva săptămâni după sistarea tratamentului și creșterea părului devine vizibilă în 3 până la 6 luni [2,34–40].

Părul crescut are caracteristici diferite față de

dots, circular hairs, depigmentations of the thread, except the base where there is a process of recovery of the melanocytes that caused repigmentation [14].

Pohl-Pinkus are constriction of the hair shaft that occur in a wave-like pattern due to the cyclic nature of chemotherapeutic regimens.

When chemotherapy is administered, hair matrix cells are damaged, shutting off proliferation and causing thinning of the hair shaft.

On cessation of chemotherapy, hair shaft production resumes before being prevented once more during the next round of therapy [29,30,31,32,33].

A more severe response to treatment would be exclamation marks as opposed to broken hairs which are a common sign of chemotherapeutic impairment (a direct result of cessation of matrix proliferation followed by premature telogen entry).

The black dots are the most severe manifestation of the cessation of proliferation with total break-age of the hair and with circular threads (which appear in prolonged treatments with chemotherapies) [4,29,30].

Quality of life in oncology patients with alopecia:

Chemotherapy-induced alopecia is one of the most disturbing and visible side effects and has been cited as the most disturbing anticipated adverse effect in more than 58% of breast cancer patients after chemotherapy [2,35–37].

The alopecia of the eyelashes and the eyebrows caused a negative psychological effect in the patients with breast cancer who were treated with taxane-based chemotherapy.

The impact on quality of life of hair color and texture changes, hirsutism, hypertrichosis in cancer patients were not reported.

The quality of life can also affect unwanted facial hair growth related to the treatment.

Hair loss due to chemotherapy is usually completely reversible. The hair follicle resumes its normal cycle within a few weeks after stopping treatment and hair growth becomes visible between 3 to 6 months [2,34–40].

Hair growth has different characteristics than the previous one, 65% observed the growth of

cel de dinainte, 65% au observat creșterea unui păr mai ondulat, mai gri și drept datorat cel mai probabil efectelor diferite ale chimioterapicelor asupra melanocitelor firelor de păr și se rezolvă cu timpul [2].

Alopecia permanentă urmată chimioterapiei este neobișnuită; majoritatea cazurilor au urmat chimioterapie în doze crescute (Busuldan și Ciclofosfamida, Thiotepa) sau transplant de celule stem hematopoietice [2].

Management

Prevenția tulburărilor de păr persistente sau permanente este cheia în diminuarea acestor consecințe nedorite în cazul pacienților cu cancer. Răcirea scalpului a devenit cea mai utilizată metodă pentru a preveni alopecia indusă chimioterapic determinând un grad de prevenție 2 (mai mult de 50% alopecie) la 51–67% dintre pacienți [44,45].

Principalele obiective în contracararea acestei alopecii induse de tratament în cazul supraviețuitorilor de cancer este de a stopa sau de a reduce căderea părului și de a stimula creșterea lui.

Durata terapiei ar trebui ghidată de răspunsul clinic și de analizele de laborator pentru a exclude alte cauze ale alopeciei cum ar fi problemele tiroidiene sau deficiențele de vitamine sau minerale.

Terapie topică cu minoxidil 2% sau 5% arată ca ar stabiliza sau îmbunătăți cazurile de alopecie post chimioterapie [45,46].

Mecanismele de răcire a scalpului

Proceduri adiționale noninvazive pot fi de asemenea folositoare în prevenirea distrugerii părului de către chimioterapie.

Capacitatea căștilor de răcire a scalpului pentru a reduce sau preveni căderea părului datorată chimioterapiei este bine stabilită, deși mecanismul nu este complet elucidat.

Răcirea determină vasoconstricție și reduce fluxul sanguin la nivelul scalpului prin care reduce absorbția medicației la nivelul foliculului pilos și implicit în keratinocitele matricei firului de păr [20,47,48].

Pe de altă parte tratamentul topic cu minoxidil 5% administrat zilnic în cazul supraviețuitoarelor de cancer la sân cu terapie endocrină a observat o îmbunătățire moderată sau semnificativă în 80% cazuri [2,47,48].

wavier, gray and straight hair most likely due to the different effects of chemotherapy on hair melanocytes and resolves with time [2].

Permanent alopecia followed by chemotherapy is unusual; most cases followed high-dose chemotherapy (Busuldan and Cyclophosphamide, Thiotepa) or hematopoietic stem cell transplantation [2].

Management

Preventing persistent or permanent hair disorders is the key in decreasing these undesirable consequences for cancer patients.

Scalp cooling has become the most widely used method to prevent chemotherapy-induced alopecia, resulting in a degree of prevention 2 (more than 50% alopecia) in 51–67% of patients [44,45].

The main goals in counteracting this treatment-induced alopecia in cancer survivors is to stop or reduce hair loss and stimulate its growth.

The duration of therapy should be guided by clinical response and laboratory testing to exclude other causes of alopecia such as thyroid problems or vitamin or mineral deficiencies.

Topical therapy with minoxidil 2% or 5% has shown to stabilize or improve the cases of alopecia after chemotherapy [45,46].

Scalp cooling systems

Additional non-invasive procedures can also be helpful in preventing the destruction of hair by chemotherapy.

The ability of the scalp cooling cap to reduce or prevent hair loss due to chemotherapy is well established, although the mechanism is not completely elucidated.

Cooling causes vasoconstriction and reduces blood flow to the scalp whereby it reduces the absorption of the medication in the hair follicle and implicitly in keratinocytes of the hair matrix [20,47,48].

On the other hand, topical treatment with 5% minoxidil given daily given to survivors of breast cancer with endocrine therapy has seen a moderate or significant improvement in 80% cases [2,47,48].

Concluzii

În ciuda prevalenței și impactului psihosocial a tulburărilor de păr induse de terapia anticancerigenă, cercetarea în ceea ce privește prezentarea lor clinică, patologia și strategiile de management nu a primit atenția cuvenită.

Opțiunile terapeutice rămân limitate ca număr și eficiență, iar cercetările suplimentare sunt necesare în vederea determinării abordărilor terapeutice și preventive pentru diverse tulburări de la nivelul părului observate la o populație care este în creștere și anume cea a supraviețuitorilor de cancer [2].

Ar trebui făcute eforturi și pe viitor pentru a înțelege mecanismul alterării foliculului de păr și pentru a identifica strategii folositoare pentru prevenția și tratamentul alopeciei permanente și persistente la supraviețuitorii de cancer [2].

Conclusions

Despite the prevalence and psychosocial impact of hair disorders induced by anti-cancer therapy, research into their clinical presentation, pathology and management strategies has not received due attention.

The therapeutic options remain limited in number and efficiency, and further research is needed to determine the therapeutic and preventive approaches for various hair disorders seen in a growing population, such as cancer survivors population [2].

Further efforts should be made to understand the mechanism of hair follicle alteration and to identify effective strategies for the prevention and treatment of permanent or persistent alopecia in cancer survivors.[2]

Bibliografie/Bibliography

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66: 7–30
2. Freites-Martinez A, Shapiro J, van den Hurk C, Goldfarb S, Jimenez J, Rossi AM, Paus R, Lacouture ME, CME Part 2: Hair disorders in cancer survivors Persistent chemotherapy-induced alopecia, persistent radiotherapy-induced alopecia, and hair growth disorders related to endocrine therapy or cancer surgery, *Journal of the American Academy of Dermatology* (2018) doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.056
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of cancer Journal international du cancer* 2015 ; 136: E359–86
4. Hadshiew IM, Foitzik K, Arck PC, Paus R. Burden of hair loss: stress and the underestimated psychological impact of telogen effluvium and androgenetic alopecia. *The Journal of investigative dermatology* 2004; 123: 455–7
5. Gerrard GE, Prestwich RJ, Edwards A, et al. Investigating the palliative efficacy of whole brain radiotherapy for patients with multiple brain metastases and poor prognostic features. *Clin.Oncol.(R coll Radiol)* 2003; 15: 422–428
6. Yun SJ, Kim SJ, Hair loss pattern due to chemotherapy induced anagen effluvium: a cross-sectional observation. *Dermatology.* 2007; 215: 36–40
7. Tsalic M, Gilboa M, Visel B, Miller B, Haim N, Epiphora (excessive tearing) and other ocular manifestation related to weekly docetaxel: underestimated dose-limiting toxicity. *Med Onc.* 2006; 23:57-61
8. Masidonski P, Mahon SM. Permanent alopecia in women being treated for breast cancer. *Clinical Journal of oncology nursing* 2009; 13: 13–4
9. Tallon B, Blanchard E, Goldberg LJ. Permanent chemotherapy-induced alopecia: case report and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010; 63: 333–6
10. Miteva M, Misciali C, Fanti PA, Vincenzi C, Romanelli P, Tosti A. Permanent alopecia after systemic chemotherapy : a clinicopathological study of 10 cases. *The American Journal of dermatopathology* 2011; 33: 345–50
11. Hesketh PJ, Batchelor D, Golant M, Lyman GH, Rhodes N, Yardley D. Chemotherapy-induced alopecia: psychosocial impact and therapeutic approaches. *Support Care Cancer* 2004; 12: 543–549
12. Dunnill CJ, Al-Tammemi W, Collett A, Haslam IS, Georgopoulos NT. A clinical and biological guide for understanding chemotherapy-induced alopecia and its prevention. *Oncologist* 2018; 23: 84–96
13. Paus R, Haslam IS, Sharov AA, Botchkarev VA. Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss. *Lancet Onc.* 2013; 14: e50–e59
14. Haslam IS, Smart E. Chemotherapy-induced hair loss: the use of biomarkers for predicting alopecia severity and treatment efficacy 2019; 14: 1–7

15. Wen CS, Lin SM, Chen Y, Chen JC, Wang YH, Tseng SH. Radiation-induced temporary alopecia after embolization of cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg* 2003; 105: 215–217
16. Cox MC, Kusters JM, Gidding CE, et al. Acute toxicity profile of craniospinal irradiation with intensity modulated radiation therapy in children with medulloblastoma: a prospective analysis. *Radiat Oncol*. 2015; 10: 241
17. Baker BW, Wilson CL, Davis AL, et al. Busulphan/cyclophosphamide conditioning for bone marrow transplantation may lead to failure of hair regrowth. *Bone Marrow Transpl*. 1991; 7: 43–47
18. Ounsakul V, Iamsumang W, Suchonwanit P, Radiation - induced alopecia after endovascular embolisation under fluoroscopy. *Case reports in dermatological medicine* 2016; 2016: 8202469
19. World Health Organisation, World Health Organisation Handbook for reporting results of Cancer Treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 1979: 48
20. Dean JC, Salmon SE, Griffith KS. Prevention of doxorubicin-induced hair loss with scalp hypothermia. *N Engl J Med* 1979; 301: 1427–1429
21. Comis R. ECOG-ACRIN Cancer Research Group Available at www.ecog.org/general/ctc.pdf Accessed July 7, 2018
22. Lacouture ME, Maitland ML, Segaeert S, et al. A proposed EGFR inhibitor dermatologic adverse event - specific gradin scale from the MASCC skin toxicity study group. *Support care cancer*. 2010; 18: 509–522
23. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5X11.pdf accessed July 2018
24. Hendrix S, Handjiski B, Peters EM, Paus R. A guide to assessing damage response pathways of the hair follicle: lessons from cyclophosphamide-induced alopecia in mice. *J Invest Dermatol*. 2005; 125: 42–51
25. Botchkarev VA, Komarova EA, Siebenhaar F, et al. P53 is essential for chemotherapy-induced hair loss. *Cancer Res*. 2000; 60: 5002–5006
26. Tobin DJ, Hagen E, Botchkarev VA, Paus R. Do hair bulb melanocytes undergo apoptosis during hair follicle regression (catagen)? *J Invest Dermatol* 1998; 111: 941–947
27. Mooney RB, McKinstry CS, Kamel HA. Absorbed dose and deterministic effects to patients from interventional neuroradiology. *Br J Radiol*. 2000; 73: 745–751
28. Beelen DW, Quabeck K, Graeven U, Sayer HG, Mahmoud HK, Schaefer UW. Acute toxicity and first clinical results of intensive post induction therapy using a modified busulfan and cyclophosphamide regimen with autologous bone marrow rescue in first remission of acute myeloid leukemia. *Blood* 1989; 74: 1507–1516
29. Rossi A, Caterina Fortuna M, Caro G, et al. Monitoring chemotherapy-induced alopecia with trichoscopy [published online ahead of print July 11, 2018]. *J Cosmet Dermatol*. doi:10.1111/jocd.12687.
30. Mill P, Mo R, Fu H, et al. Sonic hedgehog-dependent activation of Gli2 is essential for embryonic hair follicle development. *Genes Dev*. 2003; 17: 282–294.
31. Brownell I, Guevara E, Bai CB, Loomis CA, Joyner AL. Nerve-derived sonic hedgehog defines a niche for hair follicle stem cells capable of becoming epidermal stem cells. *Cell Stem Cell*. 2011; 8: 552–565. 26. Bleiker TO, Nicolaou N, Traulsen J, Hutchinson PE. 'Atrophic telogen effluvium' from cytotoxic drugs and a randomized controlled trial to investigate the possible protective effect of pretreatment with a topical vitamin D analogue in humans. *Br J Dermatol*. 2005; 153: 103–112.
32. Pirmez R, Pineiro-Maceira J, Sodre CT. Exclamation marks and other trichoscopic signs of chemotherapy-induced alopecia. *Australas J Dermatol*. 2013; 54: 129–132.
33. Williamson PJ, de Berker D. Pohl-Pinkus constrictions of hair following chemotherapy for Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 2005; 128: 582.
34. Hadshiew IM, Foitzik K, Arck PC, Paus R. Burden of hair loss: stress and the underestimated psychosocial impact of telogen effluvium and androgenetic alopecia. *The Journal of investigative dermatology* 2004; 123: 455–7.
35. van den Hurk CJ, Winstanley J, Young A, Boyle F. Measurement of chemotherapy-induced alopecia-time to change. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2015; 23: 1197–9.
36. Peerbooms M, van den Hurk CJ, Breed WP. Familiarity, opinions, experiences and knowledge about scalp cooling: a Dutch survey among breast cancer patients and oncological professionals. *Asia-Pacific journal of oncology nursing* 2015; 2: 35–41.
37. Harrison S, Sinclair R. Optimal management of hair loss (alopecia) in children. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 757–70.
38. Beisecker A, Cook MR, Ashworth J, Hayes J, Brecheisen M, Helmig L et al. Side effects of adjuvant chemotherapy: perceptions of node-negative breast cancer patients. *Psycho-oncology* 1997; 6: 85–93. 134. McGarvey EL, Baum LD, Pinkerton RC, Rogers LM. Psychological sequelae and alopecia among women with cancer. *Cancer Pract*. 2001; 9: 283–289.
39. Choi EK, Kim IR, Chang O, et al. Impact of chemotherapy-induced alopecia distress on body image, psychosocial well-being, and depression in breast cancer patients. *Psychooncology*. 2014; 23: 1103–1110.

40. Freedman TG. Social and cultural dimensions of hair loss in women treated for breast cancer. *Cancer Nurs.* 1994; 17: 334–341.
41. Tierney AJ, Taylor J, Closs SJ. Knowledge, expectations and experiences of patients receiving chemotherapy for breast cancer. *Scand J Caring Sci.* 1992; 6: 75–80.
43. Smith K, Winstanley J, Boyle F, O'Reilly A, White M, Antill YC. Madarosis: a qualitative study to assess perceptions and experience of Australian patients with early breast cancer treated with taxane-based chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2018; 26: 483–489.
44. Nangia J, Wang T, Osborne C, Niravath P, Otte K, Papish S 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.
45. Rugo HS, Melin SA, Voigt J. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment* 2017; 163: 199–205.
46. Fonia A, Cota C, Setterfield JF, Goldberg LJ, Fenton DA, Stefanato CM. Permanent alopecia in patients with breast cancer after taxane chemotherapy and adjuvant hormonal therapy: Clinicopathologic findings in a cohort of 10 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017; 76: 948–57. Kluger N, Jacot W, Frouin E, Rigau V, Poujol S, Dereure O et al. Permanent scalp alopecia related to breast cancer chemotherapy by sequential fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) and docetaxel: a prospective study of 20 patients. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2012; 23: 2879–84.
47. Luce J, Raffetto T, Crisp I, Grief G. Prevention of alopecia by scalp cooling of patients receiving adriamycin. *Cancer Chemother Rep.* 1973; 57: 108–109.
48. Janssen FP, Rajan V, Steenbergen W, van Leeuwen GM, van Steenhoven AA. The relationship between local scalp skin temperature and cutaneous perfusion during scalp cooling. *Physiol Meas.* 2007; 28: 829–839.

Conflict de interese
NEDECLARAT

Conflict of interests
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Mara Mihai
Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București
e-mail: drmaramihai@gmail.com

Correspondance address: Mara Mihai
„Elias” University Emergency Hospital, Bucharest, Romania
e-mail: drmaramihai@gmail.com