



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea in Infermieristica  
Polo Didattico di Macerata

**LA RESPONSABILITÀ  
INFERMIERISTICA NELLA  
GESTIONE DELL'ALOPECIA  
CHEMIO-INDOTTA**

**Una revisione integrativa della letteratura**

Relatore: Chiar.mo

**CANESTRALE ROBERTO**

Tesi di Laurea di:

**MARINUCCI CECILIA**

A.A 2020/2021

*“Nessuno sa come andrà a finire. Dipende da ognuno di noi, dipende dalla verità che proteggiamo, dai sogni che proveremo a realizzare. È ora che ognuno stenda il suo sogno sulla tavola del mondo, i sogni non prendono spazio, ma lo danno.”*

***Franco Arminio***

<b>INDICE</b> .....	<b>1</b>
• <b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
• <b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>4</b>
• <b>CAPITOLO 1:</b> .....	<b>6</b>
<b>IL CANCRO E LA CHEMIOTERAPIA</b>	
1.1 Il cancro - Epidemiologia dei tumori in Europa.....	6
1.2 Che cos'è la chemioterapia.....	7
1.3 Meccanismo d'azione dei farmaci chemioterapici.....	7
1.4 Quali sono gli scopi della chemioterapia.....	10
1.5 Quando si attua la chemioterapia.....	11
1.6 Come si somministrano i farmaci.....	11
1.7 Effetti collaterali della chemioterapia.....	12
• <b>CAPITOLO 2:</b> .....	<b>16</b>
<b>RESPONSABILITÀ E GESTIONE INFERMIERISTICA NELL'ALOPECIA CHEMIO-INDOTTA (CIA)</b>	
2.1 Che cos'è la CIA.....	16
2.2 Sistema di classificazione della CIA.....	20
2.3 Farmaci chemioterapici e CIA.....	21
2.4 PCIA: "Alopecia Persistente o Permanente indotta da chemioterapia" .....	23
2.5 Impatto psicologico e sociale della CIA.....	25
2.6 Gestione della CIA: pre, durante e post chemioterapia e gestione della PCIA.....	29
• <b>CAPITOLO 3:</b> .....	<b>35</b>
<b>LE PRINCIPALI MODALITÀ DI PREVENZIONE DELLA CIA</b>	
3.1 Interventi farmacologici e biologici.....	35
3.1.1 Anticorpi farmaco specifici.....	36
3.1.2 Vasocostrittori.....	36
3.1.3 Inibitori ROS – Antiossidanti.....	36
3.1.4 Modificatori del ciclo di crescita dei capelli.....	37
3.1.5 Citochine e fattori di crescita.....	38
3.1.6 Modificatori del ciclo cellulare o della proliferazione.....	38

3.1.7	Inibitori dell'apoptosi.....	39
3.1.8	Ormoni paratiroidei.....	40
3.2	Interventi fisici, terapie non farmacologiche.....	42
3.2.1	Laccio emostatico del cuoio capelluto.....	42
3.2.2	Ipotermia del cuoio capelluto.....	43
3.3	Efficacia e tolleranza del sistema di Raffreddamento automatico del cuoio capelluto.....	45
3.3.1	Meccanismo di funzionamento del Raffreddamento automatico del cuoio capelluto.....	45
3.3.2	Fattori che influenzano il successo del Raffreddamento del cuoio capelluto.....	51
3.3.3	Eventi avversi e controindicazioni del Raffreddamento del cuoio capelluto.....	55
3.3.4	Efficacia del Raffreddamento del cuoio capelluto con il sistema automatico: Studi presenti in letteratura.....	56
●	<b>CAPITOLO 4:</b> .....	66
	<b>RELAZIONE FINALE: IL MIO VISSUTO IN ONCOLOGIA - DH</b>	
4.1	Esperienza di tirocinio nel reparto di Oncologia-DH.....	66
4.2	Testimonianze del personale infermieristico del reparto di Oncologia-DH di Macerata.....	68
●	<b>MATERIALI E METODI</b> .....	73
●	<b>RISULTATI</b> .....	74
●	<b>CONCLUSIONI</b> .....	75
●	<b>DISCUSSIONE</b> .....	77
●	<b>BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA</b> .....	79
●	<b>ALLEGATI</b> .....	81
●	<b>RINGRAZIEMANTI</b> .....	90

## ***ABSTRACT***

***TITOLO:*** La responsabilità infermieristica nella gestione dell'alopecia chemio-indotta: Una revisione integrativa della letteratura.

L'Alopecia è la perdita totale o parziale dei capelli può essere dovuta a varie cause, ma nei pazienti oncologici, di solito si manifesta come effetto collaterale della chemioterapia o radioterapia. L'alopecia indotta dalla chemioterapia (CIA) è probabilmente uno degli aspetti più sottovalutati da un punto di vista clinico con il maggiore impatto sulla sfera emotiva del paziente, è dovuta al meccanismo di azione dei farmaci antineoplastici, che agiscono danneggiando le cellule altamente vascolarizzate con un rapido ciclo riproduttivo come quelle dei follicoli piliferi.

***OBIETTIVO:*** **Obiettivo primario** di questo lavoro è indagare quali sono gli strumenti disponibili in letteratura per gestire questa problematica in modo da impattare il meno possibile sull'autostima del paziente. **Obiettivo secondario** valutare la possibilità di adottare metodiche di prevenzione della CIA.

***MATERIALI E METODI:*** È stata condotta una ricerca bibliografica sui maggiori data base MEDLINE attraverso PUB MED, CHINAL, GOOGLE SCHOLAR, sono stati identificati 30 articoli di cui 27 pertinenti e 3 eliminati perché non soddisfacevano i criteri di inclusione. Per la ricerca del materiale sono state utilizzate termini chiave come: *alopecia, hair loss, cancer, chemotherapy, cancer therapy, scalp cooling, scalp* incrociati con termini MeSH come *hypothermia, hypothermic hood, cold hood, hair preservation*. Sono stati inclusi studi degli ultimi 20 anni pubblicati in lingua inglese e italiana; tra questi, studi randomizzati controllati (RCT) e studi clinici controllati (CCT) e metanalisi.

***RISULTATI:*** Non ci sono studi che identificano e dimostrino strategie di prevenzione della CIA ma il raffreddamento del cuoio capelluto è generalmente ben tollerato ed è l'unica modalità disponibile sicura e approvata dalla Food and Drug Administration statunitense. E' dimostrato sul 50% dei pazienti che il raffreddamento del cuoio capelluto durante la chemioterapia mantiene abbastanza capelli da non richiedere una parrucca. I risultati sono comunque contrastanti e variano, oltre che, dalle condizioni cliniche anche dal tipo di tumore, pertanto sono necessari altri studi sul tema.

## ***INTRODUZIONE***

Il cancro è la seconda causa di morte a livello globale, colpendo 1 uomo su 5 e 1 donna su 6 in tutto il mondo. Nel 2018 sono stati segnalati 18,1 milioni di nuovi casi e 9,6 milioni di decessi.<sup>1</sup>

Nonostante gli eventi avversi, la chemioterapia è ampiamente usata per trattare vari tumori in diverse fasi. L'alopecia è uno degli eventi avversi più angoscianti e devastanti che influenzano i pazienti sia psicologicamente che socialmente. In alcuni pazienti, il trauma emotivo può essere così grave, che il paziente ritarda o rifiuta il trattamento. Sebbene l'alopecia non sia direttamente pericolosa per la vita, essa è un effetto collaterale visibile che ricorda costantemente al paziente la malattia e il trattamento, causando un carico psicologico significativo. Circa l'80% dei pazienti considera la CIA come uno degli effetti collaterali più preoccupanti del trattamento del cancro, dopo nausea e vomito. Fino all'8% dei pazienti è riluttante a iniziare la terapia salvavita contro il cancro per paura dell'alopecia prevista. Inoltre, la "CIA permanente", caratterizzata da una ridotta densità dei capelli e da una maggiore miniaturizzazione follicolare istologica, può verificarsi anche se, a bassa incidenza. Presi insieme, questi risultati suggeriscono che la prevenzione della CIA potrebbe avere importanti applicazioni cliniche sia per l'esito del trattamento che per il benessere del paziente, e dovrebbero essere prese misure per prevenire l'insorgenza della CIA.

L'obiettivo di questa revisione è quello di fornire una panoramica sui progressi nella protezione contro l'alopecia indotta dalla chemioterapia (CIA) indagando quali sono gli strumenti disponibili in letteratura per prevenire e gestire questa problematica in modo da impattare il meno possibile sull'autostima del paziente.

In questa revisione, in primo luogo è stata data una visione d'insieme sul cancro, concentrando la ricerca su dati epidemiologici Europei, in secondo luogo è stato descritto il meccanismo d'azione dei farmaci chemioterapici, per offrire una panoramica generale sulla chemioterapia, la sua funzione e i principali effetti collaterali.

Successivamente è stato descritto, in maniera dettagliata, il fenomeno dell'alopecia chemio-indotta, partendo dalla struttura del follicolo pilifero e descrivendo il meccanismo con il quale il farmaco antineoplastico agisce andando a colpire le cellule in rapida proliferazione. È stata posta attenzione anche al fenomeno dell'alopecia persistente o

permanente indotta dalla chemioterapia (PCIA) e come questo influisce nella qualità della vita dei pazienti affetti.

In seguito si è andati ad approfondire la gestione infermieristica della CIA prima, durante e successivamente la terapia chemioterapica, e la gestione della PCIA.

In ultima analisi, si è posta l'attenzione sulle principali modalità di prevenzione della CIA, analizzando i principali interventi farmacologici e biologici, ancora in fase di studio, la maggior parte con pochi risultati attendibili e studiati solo su modelli animali, e gli interventi fisici: le terapie non farmacologiche approvate, tra cui il raffreddamento del cuoio capelluto attraverso dispositivi automatici (DigniCap, Paxman); andando a analizzare la reale efficacia e tolleranza di questi presidi.

Per concludere la revisione, si è voluto andare a osservare, attraverso i racconti del personale sanitario (Coordinatrice e infermiere) del reparto di Oncologia – DH di Macerata, l'applicazione, direttamente sul campo, del dispositivo automatico di raffreddamento del cuoio capelluto (DigniCap). A loro è stato chiesto di condividere la loro personale esperienza nell'interfacciarsi con la DigniCap e nel fornire assistenza infermieristica a donne e uomini che scelgono di sottoporsi a questo trattamento.

## ***IL CANCRO E LA CHEMIOTERAPIA***

### ***1.1 Il cancro – Epidemiologia dei tumori in Europea***

Col termine di “tumore” o di “neoplasia” si indica una popolazione cellulare di nuova formazione che ha preso origine quasi sempre da una sola cellula somatica dell’organismo, colpita da una serie sequenziale di alterazioni genomiche, trasmissibili alla progenie cellulare.<sup>2</sup>

È possibile classificare i tumori in vari modi differenti, a seconda dell'organo nel quale si sviluppano, del tipo di cellule che si vengono a formare, dello stadio al quale si trova la malattia alla diagnosi, dell'aggressività e della possibilità di sviluppo di metastasi.

I tumori maligni continuano ad essere tra le prime cause di morte e di deterioramento della qualità della vita, nonostante i grandi successi ottenuti negli ultimi decenni con misure di prevenzione, diagnostica precoce e terapia. Complice anche l’allungamento della vita media poiché, in molti casi, l’incidenza aumenta con l’età. Per alcune neoplasie la mortalità si è ridotta notevolmente; per altre, nonostante il grande impegno della ricerca, rimane il bisogno di trovare nuove terapie più efficaci e specifiche.

La terapia dei tumori si basa essenzialmente su chirurgia, soprattutto nelle forme localizzate, radioterapie e farmaci chemioterapici. Individuando alterazioni molecolari (la genetica del tumore) o bersagli che siano presenti in misura esclusiva, o prevalente, sulle cellule tumorali, negli ultimi anni sono stati sviluppati farmaci mirati a colpire selettivamente le cellule tumorali.<sup>3</sup>

Il cancro è la seconda causa di mortalità nei paesi dell'UE dopo le malattie cardiovascolari. Ogni anno questa malattia viene diagnosticata a 2,6 milioni di individui ed uccide 1,2 milioni di persone. Secondo le relazioni sullo Stato della salute nell'UE, il cancro è una delle principali cause di decesso prematuro.<sup>4</sup>

Nei 27 Stati membri dell’Unione europea si stima che un uomo su due e una donna su tre svilupperanno un tumore nel corso della propria vita (le analisi hanno considerato un’età compresa tra la nascita e gli 84 anni). Le previsioni aggiornate confermano che il cancro è una malattia soprattutto delle persone adulte e anziane, con il 62 % delle nuove diagnosi e tre quarti dei decessi (76 %) che si registrano in persone con oltre 65 anni di età.

Tra i tumori più diagnosticati, quello femminile del seno occupa il primo posto. Guardando invece alla mortalità, si stima che il tumore del polmone sarà responsabile del 20,4 % di tutti i decessi oncologici, seguito dal tumore del colon-retto (12,4%), dal cancro mammario femminile (7,3%) e dal tumore del pancreas (7,1%).<sup>5</sup>

## ***1.2 Che cos'è la chemioterapia***

La chemioterapia, nel linguaggio comune, è il termine utilizzato soprattutto per indicare le cure farmacologiche che vengono utilizzate contro il cancro (chemioterapia antineoplastica). Il termine, preso alla lettera, sta a indicare tutti quei trattamenti terapeutici a base di sostanze chimiche, utilizzate per malattie anche molto diverse tra loro. Con tale termine si potrebbe comprendere la gran parte delle cure mediche, ma nel tempo il termine chemioterapia è diventato sinonimo di “Chemioterapia antitumorale” e con questo significato è usato sia nel linguaggio popolare che in quello tecnico.

La chemioterapia è, assieme alla chirurgia e alla radioterapia, uno dei tre trattamenti antitumorali "classici" che costituiscono ancora oggi i cardini della cura antitumorale. Dei tre tipi di cura è stato l'ultimo utilizzato (la prima iniezione, allora sperimentale, di un chemioterapico in un essere umano venne effettuata il 28 dicembre 1947) ed è una pratica ormai consueta nel trattamento delle malattie neoplastiche, scientificamente accettata e ampiamente consolidata nell'armamentario terapeutico dei medici oncologi.

## ***1.3 Meccanismo d'azione dei farmaci chemioterapici***

Il meccanismo d'azione dei farmaci chemioterapici consiste nell'impedire la crescita delle cellule tumorali. Attraverso il sangue, essi raggiungono le cellule tumorali in tutto il corpo. Grazie alla loro azione citotossica, vanno ad interferire con il processo di moltiplicazione cellulare impedendone la replicazione e di conseguenza causandone la morte. Le cellule tumorali si riproducono molto più rapidamente di quelle normali, per cui l'effetto della chemioterapia si fa sentire soprattutto sui tumori che crescono velocemente, perché è in grado di bloccarne o rallentarne lo sviluppo fino a ridurne il volume. Tanto più rapida è la crescita delle cellule tumorali tanto più intenso sarà l'effetto tossico del farmaco su di esse. Al tempo stesso, però, avendo come bersaglio le cellule in attiva moltiplicazione, i farmaci chemioterapici agiscono anche su una parte di cellule

sane del nostro corpo, in particolar modo in tutti quei organi costituiti da cellule normalmente soggette a una più attiva replicazione; rientrano tra questi, il midollo osseo, la mucosa orale, la mucosa gastrointestinale, la cute e i follicoli piliferi generando i noti e importanti effetti indesiderati che si verificano con l'uso dei chemioterapici (perdita di capelli, anemia e calo delle difese immunitarie, vomito, diarrea e infiammazione o infezione della bocca). La scelta di utilizzare, o meno, la chemioterapia deve essere presa dal medico in base al tipo di tumore, alla sede in cui è localizzato, alla sua sensibilità alla chemioterapia, allo stadio della malattia e allo stato di salute generale del malato. In genere, è indicata nei casi in cui un tumore sia diffuso nell'organismo (metastatico) o ci sia un'alta probabilità che si propaghi. Ne esistono di diversi tipi, classificabili in base al loro meccanismo di azione e alla loro struttura chimica. Fra i più diffusi sono inclusi:

- Gli **agenti alchilanti**: modificano il DNA per prevenire la proliferazione delle cellule tumorali. Sono utilizzati nel trattamento di diverse forme tumorali, ad esempio le leucemie, i linfomi, il morbo di Hodgkin, il mieloma multiplo, i sarcomi e i tumori al polmone, al seno e all'ovaio.
- Gli **antimetaboliti**: interferiscono con la sintesi del DNA e dell'RNA sostituendosi alle molecole normalmente utilizzate per la loro produzione. Sono ad esempio utilizzati per il trattamento delle leucemie, del tumore al seno, del cancro all'ovaio e delle neoplasie del tratto intestinale.
- Gli **antibiotici antitumorali**. Fra i più utilizzati sono incluse le antracicline, molecole che interferiscono con gli enzimi necessari per la sintesi del DNA. Altri antibiotici antitumorali sono l'actinomicina D, la bleomicina e la mitomicina. Vengono utilizzati per trattare molti tipi diversi di cancro.
- Gli **inibitori della topoisomerasi**: interferiscono con l'attività di alcuni enzimi coinvolti nella replicazione del DNA, la topoisomerasi I e II. Fra i tumori contro cui vengono utilizzati sono inclusi le leucemie e i cancri al polmone, all'ovaio e gastrointestinali.
- I farmaci **antimitotici**: agiscono inibendo la riproduzione delle cellule e vengono utilizzati per trattare diversi tipi di tumori, ad esempio quelli al seno, ai polmoni, i mielomi, i linfomi e le leucemie.

- I **corticosteroidi**: sono farmaci ormonali che uccidono le cellule tumorali o ne riducono la crescita. Vengono inoltre utilizzati per prevenire la nausea e il vomito e possono essere associati alla chemioterapia o eventuali reazioni allergiche ai chemioterapici.
- I **farmaci che aggrediscono** in modo specifico le **cellule tumorali** (le cosiddette "terapie mirate"), come l'imatinib, il gefitinib e il bortezomib. Nella maggior parte dei casi agiscono sull'effetto prodotto da mutazioni genetiche associate ai tumori. Possono essere utilizzati come parte del trattamento antitumorale principale o dopo il trattamento per mantenere la remissione ed evitare le recidive.
- Gli **agenti differenzianti**: agiscono sulle cellule tumorali per renderle "normali".
- Gli **ormoni**: vengono utilizzati per rallentare la crescita dei tumori al seno, alla prostata e all'endometrio il cui sviluppo è normalmente controllato dagli ormoni prodotti dall'organismo. Agiscono impedendo al tumore di utilizzare gli ormoni prodotti dall'organismo o impedendo la sintesi di questi ultimi.
- I **farmaci che stimolano il sistema immunitario** perché riconosca e attacchi le cellule tumorali: vengono utilizzati nella cosiddetta immunoterapia.<sup>6</sup>

La chemioterapia utilizza una o più sostanze in combinazioni diverse a seconda del tipo di tumore. L'associazione di sostanze diverse consente di aggredire le cellule tumorali colpendo contemporaneamente diversi meccanismi essenziali per la loro replicazione. Lo schema di trattamento chemioterapico è pianificato attentamente dall'oncologo, esistono linee guida nazionali e internazionali che definiscono i diversi schemi di chemioterapia da utilizzare per le diverse forme di tumore. Gli schemi di chemioterapia sono chiamati con acronimi formati dalle iniziali dei medicinali utilizzati: per esempio CMF (ciclofosfamide, metotrexato e fluorouracile) o FEC (fluorouracile, epirubicina e ciclofosfamide), usati abitualmente per la cura del tumore al seno, o FOLFOX (acido folico, fluorouracile e oxaliplatino) e CAPOX (capecitabina e oxaliplatino), per la cura dei tumori dell'intestino. Esistono quasi un centinaio di sostanze che possono essere variamente combinate per combattere meglio le diverse forme di tumore, e nuove molecole sono continuamente scoperte, sintetizzate o estratte e messe a punto nei laboratori di tutto il mondo.<sup>7</sup> La chemioterapia viene spesso somministrata in cicli e in modo discontinuo, ognuno seguito da un periodo di riposo. Questo perché, anche in un tumore a rapida crescita, non tutte le cellule sono contemporaneamente in fase di

replicazione. Ve ne possono essere alcune “in fase quiescente” vale a dire “a riposo” che così sfuggono all'azione dei farmaci capaci di ucciderle solo mentre si dividono. La ripetizione del trattamento in cicli successivi fa sì che le cellule tumorali vengano eliminate via via che entrano nella fase di replicazione. L'intervallo tra un ciclo e l'altro consente di attendere che una nuova popolazione di cellule tumorali entri in fase di replicazione e, nel contempo, permette all'organismo di riprendersi dagli effetti collaterali della cura, soprattutto quelli che colpiscono le difese immunitarie.

Di norma la chemioterapia viene somministrata nell'arco di tre-sei mesi e in genere include da tre-quattro a sei-otto cicli di trattamento, di durate e intervalli variabili.

Durate il trattamento tutti i pazienti si sottopongono a dei periodici controlli finalizzati ad aiutare l'oncologo ad adattare al meglio la terapia. L'oncologo deciderà caso per caso quale chemioterapia utilizzare e quanti cicli prescrivere e se dovrà essere impiegata da sola o in associazione ad altre terapie, all'intervento chirurgico o alla radioterapia.

#### ***1.4 Quali sono gli scopi della chemioterapia:***

La scelta di sottoporre un paziente a chemioterapia può avere obiettivi differenti:

- **Guarire la malattia:** per alcuni tipi di cancro la chemioterapia può provocare la morte di tutte le cellule tumorali, raggiungendo l'obiettivo della guarigione. (Chemioterapia curativa)
- **Ridurre il volume tumorale:** da questo punto di vista, la chemioterapia può avere due finalità:
  - I. utilizzata prima di un intervento chirurgico può consentire al chirurgo di asportare tutta la malattia presente con un approccio meno demolitivo, vale a dire risparmiando quanto più possibile il tessuto sano. (Chemioterapia neoadiuvante)
  - II. nel caso in cui né l'intervento né la guarigione siano possibili (ad esempio nella malattia in stadio avanzato), può rallentare la progressione della malattia, prolungando così la sopravvivenza e assicurando al paziente una buona qualità della vita. (Chemioterapia palliativa)
- **Ridurre le possibilità di recidiva:** la chemioterapia può essere attuata dopo la chirurgia o la radioterapia allo scopo di provocare la morte di eventuali cellule tumorali residue,

raggruppate in masse troppo piccole per essere rilevate dagli strumenti diagnostici. (Chemioterapia adiuvante o precauzionale)<sup>8</sup>

### ***1.5 Quando si attua la chemioterapia***

- **Prima dell'intervento chirurgico:** allo scopo di ridurre una massa tumorale troppo voluminosa facilitandone la rimozione, oppure nel caso in cui il tumore sia attaccato troppo saldamente al tessuto sano circostante e non possa essere asportato con il solo intervento chirurgico. In tale situazione, la chemioterapia si può somministrare anche prima della radioterapia.
- **Dopo l'intervento chirurgico:** nel caso in cui tutta la massa tumorale visibile sia stata asportata, ma sussista il rischio che alcune cellule tumorali, rimaste in circolo e non altrimenti rilevabili dagli strumenti diagnostici, possano nel tempo dare origine a una recidiva. In tali casi la chemioterapia ha lo scopo di provocare la morte di queste eventuali cellule residue, riducendo così il rischio di ripresa della malattia.
- **Durante la radioterapia:** talvolta la chemioterapia si attua contemporaneamente alla radioterapia. In questo caso si parla di chemioradioterapia.
- **In presenza di malattia avanzata, non suscettibile di trattamenti locali:** in tali casi, la chemioterapia non ha come obiettivo la guarigione della malattia, bensì viene utilizzata per ridurre il volume, rallentarne la crescita e controllare i sintomi. Quando utilizzata con queste finalità, la durata della chemioterapia non è definita, ma è decisa in base alla risposta della malattia e agli effetti collaterali del trattamento. Inoltre, la chemioterapia può essere ripetuta, con altri farmaci, nel caso in cui la malattia, dopo un certo periodo di risposta, riprenda a crescere. Si parla in questo caso di linee di chemioterapia (prima, seconda ecc.).
- **Chemioterapia ad alte dosi con successivo trapianto di midollo osseo:** per alcuni tipi di tumore la chemioterapia è somministrata in dosi molto elevate. Normalmente, gli alti dosaggi distruggono il midollo osseo che produce le cellule del sangue. Per tale motivo, alla conclusione del trattamento è necessario reintegrare il midollo osseo con il trapianto di cellule staminali prelevate dallo stesso paziente prima del trattamento oppure da un donatore compatibile.<sup>8</sup>

## ***1.6 Come si somministrano i farmaci chemioterapici***

Le modalità di somministrazione della chemioterapia variano a seconda del tipo di cancro e a seconda dello schema di trattamento:

### *I. Per infusione endovenosa (e.v)*

Quattro sono le principali modalità di somministrazione endovenosa:

- Attraverso un ago-cannula in una vena periferica
- Attraverso un catetere venoso centrale (CVC)
- Attraverso un catetere venoso centrale a inserimento periferico (PICC)
- Attraverso un catetere venoso centrale totalmente impiantabile con reservoir (detto Port-a-cath).

### *II. Per via orale in compresse o capsule (p.o)*

### *III. Per iniezione intramuscolare (i.m.)*

### *IV. Per iniezione sottocutanea (s.c.)*

In casi particolari, la chemioterapia si può somministrare:

### *V. Per iniezione nel fluido spinale (chemioterapia intratecale)*

### *VI. Per iniezione in una cavità dell'organismo, per esempio nella cavità pelvica o in vescica (chemioterapia intracavitaria).*

A volte, l'oncologo può ritenere opportuno attuare due o più modalità di somministrazione contemporaneamente (ad esempio, endovena e per via orale).<sup>8</sup>

## ***1.7 Effetti collaterali della chemioterapia***

Gli effetti collaterali della chemioterapia sono spesso la maggior causa di preoccupazione per chi si ammala di cancro. Sono molto variabili, la loro entità può variare da soggetto a soggetto e da trattamento a trattamento. I principali organi che possono risentire della chemioterapia, come accennato in precedenza, sono quelli in cui le cellule normali proliferano rapidamente, vale a dire il midollo osseo, la mucosa che riveste la bocca e l'apparato digerente, la cute e i follicoli piliferi.

Potenziati effetti collaterali:

- ***Stanchezza (fatigue)***: spesso il paziente accusa notevole stanchezza durante la chemioterapia come conseguenza dei farmaci e della reazione dell'organismo alla

malattia. La stanchezza cronica (cosiddetta fatigue) rappresenta un insieme di sintomi fisici e psichici tra i più debilitanti e meno trattati tra i malati oncologici.

- ***Ridotta funzionalità del midollo osseo:*** la chemioterapia può ridurre il numero delle cellule staminali contenute nel midollo osseo, le quali danno origine alle cellule ematiche, per questo diventa necessario effettuare periodici prelievi di sangue per controllare i livelli di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine.
- ***Effetti sull'apparato gastro-intestinale e sullo stato di nutrizione:***
  - Nausea e vomito: sono frequenti, ma oggi, grazie alla disponibilità di farmaci antiemetici, possono essere prevenuti o controllati con facilità.
  - Perdita di peso involontaria: è dovuta in parte all'aumentato dispendio energetico dell'organismo e in parte alla perdita dell'appetito.
  - Perdita dell'appetito (anoressia): può essere dovuta agli effetti della chemioterapia o della malattia stessa. Può essere conseguenza di nausea, alterazione del gusto o dell'olfatto, dolore non controllato o stato depressivo. Può essere percepita come la riduzione o la mancanza assoluta di appetito o come una persistente sensazione di sazietà. Poiché è in genere associata a una ridotta assunzione di cibo, è uno dei fattori che concorrono a determinare la perdita di peso involontaria.
  - Malnutrizione per difetto: condizione di depauperamento delle riserve energetiche, proteiche e di altri nutrienti dell'organismo. Nei malati oncologici la malnutrizione, che viene non a caso definita come 'malattia nella malattia', è spesso non diagnosticata e può seriamente compromettere il buon esito e il proseguimento delle terapie antitumorali, come anche la vita stessa dei pazienti. La valutazione dello stato di nutrizione è una procedura di fondamentale importanza per l'elaborazione del piano nutrizionale personalizzato per tutto il periodo delle cure oncologiche.
  - Malnutrizione per eccesso: conseguenza di un aumento di peso corporeo con aumentato rischio di sovrappeso e obesità. Si riscontra in particolare nelle pazienti affette da tumore della mammella, in cui, al contrario di quanto si osserva nella maggior parte delle malattie oncologiche, le cure determinano spesso un aumento di peso corporeo, che può osservarsi anche dopo la terapia.
  - Diarrea: alcuni chemioterapici possono avere effetti sulle cellule che formano la mucosa di rivestimento dell'apparato digerente, causando diarrea. Se la diarrea si protrae per più giorni può provocare disidratazione e squilibri elettrolitici.

- Stitichezza: può essere la conseguenza dell'azione di alcuni chemioterapici o, più frequentemente, di alcuni farmaci somministrati per controllare gli effetti collaterali, come la nausea o il dolore.
- Infiammazione del cavo orale, faringe ed esofago
- Alterazioni del gusto
- **La caduta dei capelli:** è uno degli effetti collaterali più noti e più temuti dei chemioterapici. Alcuni farmaci non hanno effetti sui capelli, altri li indeboliscono al punto da spezzarli, a livello o in prossimità del cuoio capelluto, alcuni li fanno cadere completamente, mentre altri provocano una caduta talmente modesta da passare inosservata. In ogni caso i capelli ricrescono alla conclusione dei cicli di chemioterapia. Se i capelli cadono, l'entità del fenomeno dipende dal tipo di farmaco usato, dal dosaggio e dalla reazione individuale al trattamento.
- **Modificazioni della cute:** può cambiare leggermente colore, tendere a disidratarsi ed essere più sensibile all'esposizione al sole.
- **Modificazioni a carico delle unghie:** alcuni chemioterapici possono rallentare la crescita delle unghie, che sono percorse da linee bianche; talvolta le unghie cambiano forma o colore, diventando più chiare o più scure; possono anche diventare più fragili e tendere a sfaldarsi.
- **Effetti sui nervi di mani e piedi:** alcuni chemioterapici possono influire sui nervi periferici, in particolare quelli delle mani e dei piedi (neuropatia periferica). In conseguenza di ciò si può accusare formicolio o una sensazione che è spesso descritta come 'puntura di aghi'. Questo fenomeno prende il nome di parestesia.
- **Effetti sul sistema nervoso:** alcuni chemioterapici possono indurre ansia, agitazione, vertigini, insonnia o mal di testa, difficoltà di concentrazione.
- **Modificazione della funzione renale:** alcuni chemioterapici possono compromettere la funzione renale. Ciò si può prevenire tramite somministrazione di liquidi per via endovenosa prima del trattamento.
- **Modificazioni dell'udito:** alcuni chemioterapici riducono la capacità dell'orecchio di percepire i suoni acuti. Talvolta si potrebbe percepire anche un rumore continuo (tinnito).
- **Alterazioni della funzione cardiaca:** alcuni chemioterapici vanno a ridurre la forza di contrazione del cuore compromettendo la funzionalità della pompa cardiaca. È quindi

importante controllare il buon funzionamento del cuore prima di iniziare il trattamento e monitorarlo periodicamente anche al termine della terapia.

- ***Insorgenza di tumori secondari:*** seppur raramente, alcuni farmaci chemioterapici possono accrescere il rischio di sviluppare particolari tipi di tumore o di leucemia, anche a distanza di molti anni dal trattamento.
- ***Reazioni allergiche:*** possono manifestarsi con orticaria, prurito, difficoltà a respirare, crampi addominali e nei casi più gravi con calo della pressione arteriosa (shock anafilattico) ed edema della laringe.
- ***Stravaso:*** alcuni farmaci chemioterapici sono irritanti e possono causare infiammazione ai tessuti. I sintomi possono insorgere immediatamente (senso di fastidio, bruciore e arrossamento locale) o anche alcuni giorni dopo la somministrazione del farmaco (dolore, gonfiore e, nei casi più gravi, ulcerazione e necrosi dei tessuti intorno alla vena utilizzata per l'infusione). La gravità dello stravaso dipende dalla sede in cui avviene, dal tipo di farmaco infuso, dalla sua concentrazione e dal volume stravasato, dalla sede e dal tempo trascorso tra lo stravaso e l'inizio della terapia.

È importante sottolineare che moltissimi degli effetti collaterali sono temporanei, diminuendo e/o scomparendo gradualmente nei giorni successivi alla somministrazione o alla sospensione del trattamento.<sup>8</sup>

## ***RESPONSABILITA'E GESTIONE INFERMIERISTICA NELL'ALOPECIA CHEMIO-INDOTTA (CIA)***

### ***2.1 Che cos'è la CIA***

L'alopecia indotta dalla chemioterapia (CIA) è una forma acquisita di perdita di capelli. Nonostante i progressi nel trattamento di molti effetti collaterali associati alla chemioterapia, l'alopecia rimane un problema difficile da risolvere. Questa condizione è una conseguenza dell'insulto tossico diretto sulle cellule in rapida divisione del follicolo pilifero umano (HF). Il follicolo pilifero è un piccolo organo e un'appendice cutanea. La sua funzione primaria è quella di produrre il fusto visibile. È suddiviso in sezioni distinte, le sezioni superiori dell'HF sono permanenti, con l'infundibulum che parte dall'apertura del dotto della ghiandola sebacea al punto in cui l'HF incontra l'epidermide, fornendo una cavità a forma di imbuto attraverso l'epidermide e offrendo un'apertura per il fusto del capello. L'HF comprende diverse strutture epiteliali concentriche. Il midollo, la corteccia e la cuticola formano il fusto del capello, che è avvolto da due guaina epiteliali, note come guaina della radice interna (IRS) e guaina della radice esterna (ORS).

L'istmo si trova al limite inferiore della ghiandola sebacea nel punto di inserimento per il muscolo erector pili. Questa regione contiene una popolazione di cellule staminali HF epiteliali. La progenie di queste cellule staminali produce i cheratinociti della matrice del bulbo pilifero, cellule in rapida divisione che si differenziano per formare la guaina della radice interna e il fusto del capello, è il danno a queste cellule che compromette gravemente la produzione a lungo termine del fusto del capello.

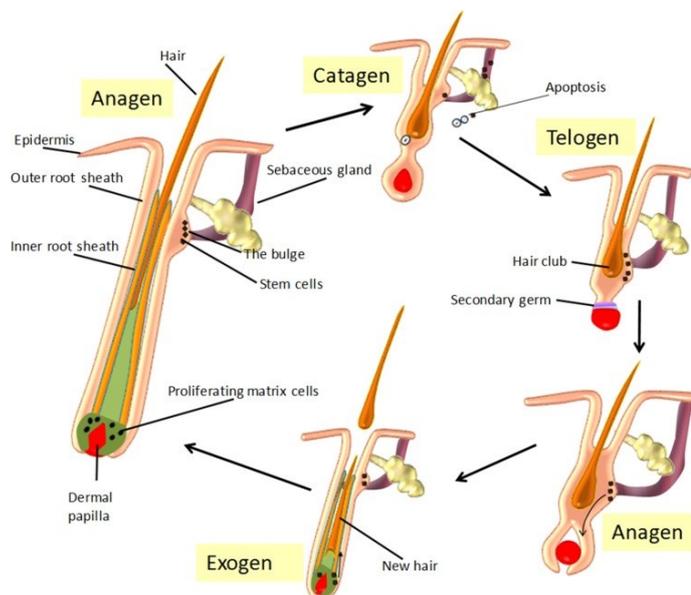
Il bulbo contiene anche l'unità pigmentaria HF, all'interno della quale si trovano i melanociti responsabili del colore dei capelli.<sup>9</sup>



- 1) “CATAGEN”: fase iniziale di regressione,
- 2) “TELOGEN”: fase successiva, l’HF si trova in un periodo di relativa quiescenza,
- 3) “ANAGEN”: terza fase, determinata da un lungo periodo di crescita per l’HF.

Poi il ciclo riparte, ad Anagen segue la fase catagen, durante la quale il follicolo pilifero subisce un'involuzione, riflettendo in gran parte l'apoptosi dei cheratinociti follicolari. Questo processo si verifica nell'arco di diverse settimane. La fase finale è telogen, durante la quale il fusto del capello viene eliminato dal follicolo di solito durante la pettinatura o il lavaggio.

Per ultima c'è la fase “EXOGEN” è la vera e propria fase di riposo del follicolo. Si manifesta quando tra la caduta del telogen e il suo rimpiazzo da parte di un nuovo anagen, il follicolo rimane vuoto per un certo periodo di tempo.<sup>9</sup>



**Figura 2.** Il "Ciclo" dei capelli. Diagramma schematico delle tre fasi principali del ciclo dei capelli: la fase di crescita (anagen), la fase distrofica (catagen), una fase di riposo estremamente abbreviata (telogen) e lo "spargimento" dei capelli (esogeno).

La maggior parte dei follicoli piliferi sono in anagen (fino al 90% dei peli del cuoio capelluto) che è la fase di crescita in cui, come detto prima, i follicoli piliferi vengono rigenerati e vengono prodotti nuovi capelli. I follicoli piliferi sul cuoio capelluto rimangono in anagen per 2-8 anni e producono lunghi fusti di capelli. A causa della sua lunga fase anagen, il cuoio capelluto è il luogo più comune per la caduta dei capelli dopo la chemioterapia, mentre altri capelli terminali sono variamente colpiti a seconda della percentuale di capelli in anagen, come ad esempio, i follicoli piliferi delle sopracciglia rimangono in anagen per diversi mesi e producono alberi corti. Inoltre, la chemioterapia

somministrata a dosi elevate per una durata sufficientemente lunga e con esposizioni multiple può interessare anche i peli della barba, delle sopracciglia e delle ciglia, nonché le regioni ascellari e pubiche.

Tuttavia, i capelli alla fine ricrescono perché le cellule staminali del follicolo pilifero sono generalmente risparmiate dagli effetti della chemioterapia (presumibilmente a causa del loro lento tasso di crescita) consentendo alle cellule staminali di generare nuovi follicoli e capelli. La ricrescita dei capelli può verificarsi anche durante la chemioterapia continua. I capelli crescono di circa 1 cm al mese, ma il tasso rallenta con l'età delle persone.<sup>10</sup>

La maggior parte delle persone perde 50-150 peli del cuoio capelluto ogni giorno. Ci sono molti fattori che possono essere responsabili della caduta dei capelli, come:

- malattie,
- cattiva alimentazione,
- trattamenti medici,
- trattamenti per capelli,
- farmaci.

In questi casi, il follicolo pilifero entra prematuramente nel telogen e poi perde il fusto del capello.

I farmaci citotossici, come già spiegato in precedenza, prendono di mira le cellule che proliferano rapidamente senza discriminare tra le cellule tumorali e quelle dell'ospite. Durante la fase di crescita anagen del ciclo del follicolo pilifero, i cheratinociti all'interno della matrice epiteliale del bulbo del follicolo pilifero stanno rapidamente proliferando, di conseguenza, i principali bersagli dei farmaci antitumorali sono i cheratinociti della matrice. Queste strutture sono molto sensibili alle tossine e ai farmaci, la brusca cessazione dell'attività mitotica porta all'indebolimento della porzione prossimale parzialmente cheratinizzata del fusto del capello, con conseguente restringimento e successiva rottura all'interno del canale capillare, fino ad arrivare ad una rapida apoptosi. Catagen e telogen non sono interessati perché sono fasi mitoticamente inattive, ma quando i capelli sono in fase anagen tardiva, caratterizzata da un tasso mitotico più basso, la chemioterapia accelera la normale transizione a telogen.

La perdita di capelli di solito inizia da 1 a 3 settimane dopo l'inizio della chemioterapia e si possono osservare diversi modelli di spargimento del fusto del capello: effluvio anagen distrofico e effluvio telogen.

- *Effluvio anagen distrofico*: si tratta di un effluvio di molte centinaia o migliaia di capelli al giorno che si manifesta dopo pochi giorni dall'evento che lo ha provocato. In questo caso al tricogramma il rapporto anagen e telogen può essere normale ma all'esame microscopico si potrà facilmente osservare che buona parte (fino all'85%) dei capelli caduti sono anagen distrofici.
- *Effluvio Telogen*: è caratterizzato dalla caduta in telogen di centinaia e talvolta migliaia di capelli al giorno. All'esame microscopico si potrà osservare che si tratta quasi esclusivamente di capelli in fase telogen, perfettamente formati (terminali) e senza segni di involuzione (non vellus) cioè "telogen maturi".



*Figura 3*  
Tricoscopia dell'alopecia indotta da chemioterapia.

Risultati tricoscopici nella regione del vertice del cuoio capelluto del paziente in Figura 3 mostrano: punti neri multipli, capelli circolari e capelli in crescita. Rari peli terminali, alcuni dei cui mostrano punti di costrizione nella loro estensione, riferendosi a precedenti cicli di chemioterapia.<sup>11</sup>

## **2.2 Sistema di classificazione della CIA**

- L'Organizzazione Mondiale della Sanità classifica l'estensione della CIA in base all'intensità e al grado di perdita di capelli:
  - "grado 0": implica nessuna CIA,
  - "grado 1": perdita minore,
  - "grado 2": perdita moderata con proposta parrucca,

- "grado 3": perdita grave ma reversibile con proposta parrucca,
- "grado 4": completa. CIA irreversibile con proposta di parrucca
- Il Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) è ampiamente utilizzato in oncologia per sistematizzare gli eventi avversi del trattamento del cancro. Secondo il CTCAE:
  - l'alopecia di grado 1 corrisponde a meno del 50% della perdita di capelli, non richiedendo l'uso di una parrucca o di un copricapo
  - nell'alopecia di grado 2, la perdita di capelli è superiore al 50% ed è necessaria una parrucca o una sciarpa.<sup>12</sup>
- Un altro metodo di classificazione della CIA è attraverso la “Scala Dean Modificata” MDS:
  - grado 0: nessuna perdita di capelli
  - grado 1: da 0 a  $\leq 25\%$  di perdita di capelli
  - grado 2:  $>25\%$  a  $\leq 50\%$  di perdita di capelli
  - grado 3:  $>50$  a  $\leq 75\%$  di perdita di capelli
  - grado 4:  $>75\%$  di perdita di capelli<sup>13</sup>

Tabella 1

Scala Dean modificata per la quantificazione dell'alopecia indotta dalla chemioterapia

Dean score	Percentage of hair loss
Grade 0	No hair loss
Grade 1	$>0$ to $\leq 25\%$ hair loss
Grade 2	$>25$ to $\leq 50\%$ hair loss
Grade 3	$>50$ to $\leq 75\%$ hair loss
Grade 4	$>75\%$ hair loss

### 2.3 Farmaci chemioterapici e CIA

L'incidenza della CIA è stimata al 65%, anche se la prevalenza e la gravità della caduta dei capelli sono correlate alla categoria dei farmaci e al numero dei farmaci somministrati. Il primo segnale sono le ciocche che cadono quando ci si spazzola o ci si pettina o si fa lo shampoo, e che talvolta si trovano anche sul cuscino al risveglio.

I capelli possono diradarsi o diventare secchi e fragili e, di conseguenza, tendono a spezzarsi facilmente. In alcuni casi possono continuare a cadere per alcune settimane,

fino a lasciare la testa completamente calva. In casi rari la caduta è molto repentina e si compie in un paio di giorni. Ciò è, non solo psicologicamente molto stressante, ma anche fastidioso perché il cuoio capelluto risulta dolente o infiammato.

La caduta dei capelli generalmente è reversibile, e i capelli possono cominciare a ricrescere ancor prima che la terapia sia conclusa. Ciò è possibile perché i follicoli dei peli e dei capelli, come le altre cellule sane dell'organismo, ancorché danneggiati dalla chemioterapia, si riprendono rapidamente.

Inizialmente i capelli sono molto sottili, ma nel giro di 3-6 mesi la capigliatura torna folta come prima. I 'nuovi' capelli possono essere più ricci o più fini di prima, e talvolta possono anche essere di colore leggermente diverso, a volte un misto tra il nero e il grigio. In casi molto rari, soprattutto dopo la somministrazione di alte dosi di chemioterapici (come per il trattamento a base di ciclofosfamide, thiotepa e carboplatino per tumori ematologici e dopo trapianto di midollo), i capelli potrebbero non ricrescere più.<sup>8</sup>

Molti agenti citotossici causano alopecia grave. Il grado, il tempo di insorgenza e l'impatto dell'alopecia dipendono da molte variabili, tra cui:

- l'agente citotossico,
- la sua emivita,
- la dose e lo schema,
- la via e la velocità di somministrazione
- se viene somministrato da solo o in combinazione con altri agenti.

Ad esempio, i taxani in dosi più basse somministrate settimanalmente causano una perdita di capelli meno grave rispetto a una dose più elevata ogni 3 settimane. La doxorubicina liposomiale provoca una perdita di capelli meno grave rispetto alle formulazioni convenzionali di antracicline. I nuovi agenti chemioterapici, tra cui vinorelbina, capecitabina e gemcitabina, così come molti dei citostatici orali e i nuovi agenti mirati, hanno meno probabilità di causare la caduta dei capelli. Tuttavia, quando questi agenti sono combinati con altri farmaci citotossici, può verificarsi una significativa perdita di capelli.<sup>14</sup>Tra i fattori di rischio di perdita di capelli ci sono aspetti legati anche alle caratteristiche stesse del paziente come: l'età, le comorbidità, la presenza di qualsiasi tipo di alopecia (più frequentemente alopecia androgenetica) e lo stato nutrizionale e ormonale. Se consideriamo che fino al 90% dei peli del cuoio capelluto sono normalmente in fase anagen, è facile spiegare perché il cuoio capelluto è la zona più colpita. Mentre i

pellicola della barba, delle sopracciglia e delle ciglia, così come le regioni ascellari e pubiche sono colpiti a seconda della percentuale di pellicola in anagen. Non tutti i farmaci chemioterapici causano la caduta dei capelli, anzi talvolta il fenomeno è così lieve da essere difficilmente riconoscibile; in alcuni casi, invece, i capelli possono cadere parzialmente o completamente, e in altri ancora possono cadere anche le sopracciglia, le ciglia, i pellicola che ricoprono il pube e tutto il resto del corpo.<sup>14</sup>

Tabella 2

Principali farmaci che possono causare la caduta dei capelli e gravità.

Farmaco	Tipo di alopecia	Frequenza
Bleomicina	Parziale o totale	Poco frequente
Carboplatino	Parziale, solo se somministrato ad dosi elevate	Rara se utilizzato da solo; frequente in combinazione con ciclofosfamide 50%
Ciclofosfamide	Parziale o totale	Molto frequente
Cisplatino	Parziale o totale	Rara se utilizzato da solo; frequente in combinazione con ciclofosfamide 50%
Dactinomicina	Caduta totale di capelli e pellicola	Poco frequente
Daunorubicina	Caduta totale di capelli e pellicola	Poco frequente
Doxorubicina	Caduta totale di capelli e pellicola	54% dei casi
Epirubicina	Caduta totale di capelli e pellicola	Molto frequente
Etoposide	Parziale o totale	Molto frequente
Idrossiurea	Leggero diradamento	Poco frequente
Irinotecan	Parziale o totale	Molto frequente
Isofosfamide	Parziale o totale	Molto frequente
Melfalan	Parziale o totale, solo se somministrato per endovena ad alte dosi	Poco frequente
Methotrexate	Parziale o totale	Solo ad alte dosi
Taxani	Caduta totale di capelli e pellicola	Molto frequente
Vincristina	Parziale o totale	Poco frequente

#### **2.4 PCIA: “Alopecia Persistente o Permanente indotta da chemioterapia”**

Sebbene rari, sono riportati casi di alopecia permanente (alopecia persistente indotta da chemioterapia, PCIA), è definita come l'assenza o la crescita subottimale dei capelli che persiste oltre i sei mesi dopo la cessazione della chemioterapia.

L'incidenza della PCIA può variare dal 14% nei sopravvissuti al cancro infantile al 30% nei sopravvissuti al cancro al seno. Negli anni 1990, i primi casi segnalati di PCIA si sono verificati dopo regimi chemioterapici ad alte dosi (busulfan e ciclofosfamide) ricevuti prima del trapianto di midollo osseo. Anche i regimi chemioterapici a base di radiazioni

e taxano sono stati coinvolti nella PCIA. In una recente coorte di pazienti asiatiche con cancro al seno, circa il 42% ha avuto PCIA dopo tre anni di completamento della chemioterapia, con un rischio più elevato di usare taxani, che sembrano essere più citotossici per le cellule staminali del follicolo pilifero. In questi pazienti è stato riportato un impatto rilevante sull'immagine di sé.<sup>9</sup> Sebbene la causa dell'alopecia permanente o persistente nei sopravvissuti al cancro non sia stata identificata, si ritiene che il danno irreversibile alle cellule staminali del follicolo pilifero epiteliale (eHFSC) nella regione del rigonfiamento del follicolo pilifero svolga un ruolo cruciale. Rispetto alla loro progenie differenziata nella matrice dei capelli, gli eHFSC nel rigonfiamento hanno un basso tasso di proliferazione e sono generalmente meno sensibili alla chemioterapia, ma altamente sensibile alle radiazioni ionizzanti. Inoltre, le terapie antitumorali associate alla PCIA superano la chemioresistenza relativa di eHFSC (per un meccanismo non ancora compreso), e quindi esauriscono il pool di eHFSC che è vitale per la rigenerazione del follicolo pilifero durante il successivo ciclo dei capelli.<sup>15</sup>

*Figura 4*  
Alopecia persistente indotta da chemioterapia (pCIA).



Nella Figura n° 4 troviamo:

- A. Alopecia diffusa in una sopravvissuta al cancro al seno, 2 anni dopo il completamento della chemioterapia a base di taxano.
- B. PCIA in un sopravvissuto al cancro al seno, 1,6 anni dopo il completamento della chemioterapia a base di taxani con un modello simile di alopecia androgenetica, diradamento predominante dei capelli sull'area della corona.
- C. Tricoscopia del paziente in figura B, con diradamento dei capelli, peli miniaturizzati e punti gialli.
- D. Sezione di istologia con lieve infiammazione perifollicolare e fibrosi (colorazione di ematossilina-eosina).<sup>16</sup>

## ***2.5 Impatto psicologico e sociale della CIA***

Si riesce a comprendere chiaramente quanto potere hanno i nostri capelli solo quando si attraversa la fase in cui, in modo drammatico, vi è la loro perdita imposta.

L'alopecia indotta dalla chemioterapia colpisce il 65% dei pazienti sottoposti a chemioterapia antitumorale. Il 47% delle pazienti considera la caduta dei capelli l'aspetto più traumatico della chemioterapia e l'8% rifiuterebbe la chemioterapia per paura della perdita stessa. L'alopecia si traduce anche in una riduzione delle interazioni sociali nei bambini e negli adolescenti in età scolare. L'impatto psicologico negativo della CIA può avere ulteriori conseguenze biologiche indesiderabili, poiché la depressione abbassa la funzione immunitaria ed è associata alla progressione del cancro.<sup>14</sup>

I capelli svolgono un ruolo particolarmente importante quando si tratta della nostra individualità, attrattiva e aspetto fisico. Per molte donne, i capelli sono visti come parte della personalità, della sessualità e della femminilità, inoltre, sopracciglia e ciglia svolgono un ruolo importante per quanto riguarda le espressioni facciali. Le conseguenze emotive della perdita di capelli descritte in letteratura includono:

- bassa autostima,
- ansia,
- depressione,
- immagine corporea negativa,
- ridotto benessere.

Una testa calva è caratteristica di una persona con il cancro e significa malattia, i pazienti si vergognano spesso quando i loro capelli iniziano a cadere, a quel punto è come se il cancro diventasse visibile e questo viola la loro privacy. Molte donne scelgono una parrucca per camuffare questi aspetti e per sentirsi meglio.

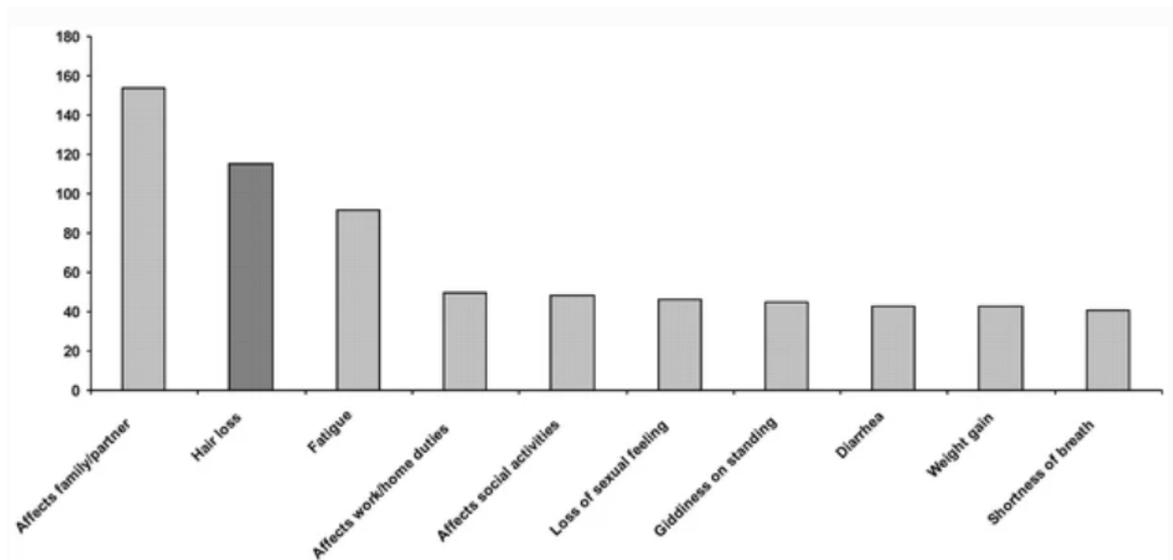
L'alopecia è uno degli effetti collaterali del trattamento chemioterapico che ha il maggiore impatto emotivo. A volte, la perdita di capelli è più traumatica per le pazienti con cancro al seno femminile rispetto alla perdita di un seno, in quanto può, meno facilmente, essere mimetizzata.<sup>14</sup>

L'impatto dell'alopecia dipende dalle aspettative del paziente sull'alopecia, dalla quantità di informazioni fornitegli in anticipo e dalle capacità di coping di una persona per affrontare la situazione. L'alopecia non ha lo stesso impatto su tutti i pazienti. Può essere considerato molto grave da alcuni pazienti, mentre altri lo vedono solo come un effetto

collaterale. In generale, l'impatto dell'alopecia è sottovalutato dagli operatori sanitari oncologici.<sup>16</sup> Negli ultimi 20 anni sono stati fatti importanti progressi per quanto riguarda il trattamento di molti effetti collaterali associati alla chemioterapia, tra cui emesi, citopenie ematopoietiche, xerostomia, infezione, dolore e trombosi. Per quanto riguarda la CIA, sono in corso da diversi decenni ormai, studi per la prevenzione e il suo trattamento ma i progressi rimangono pressoché invariati. Diverse indagini condotte negli anni 1980 e 1990 hanno rilevato che i malati di cancro considerano la perdita di capelli come il primo, il secondo o il terzo effetto collaterale più preoccupante della chemioterapia. Risultati simili sono stati ottenuti in un sondaggio più recente riportato su 100 pazienti sottoposte a chemioterapia in una clinica oncologica medica ambulatoriale, la maggior parte delle quali aveva il cancro al seno. La perdita dei capelli è stata classificata come il secondo effetto collaterale più fastidioso dopo l'effetto della chemioterapia sulla famiglia o sul partner.<sup>14</sup>

Tabella 3

Gravità relativa degli effetti collaterali tra 100 pazienti ambulatoriali oncologici. Punteggio cumulativo totale basato sulla classificazione di gravità valutata dal paziente.



In molti di questi sondaggi, le donne hanno identificato la perdita di capelli come un problema più significativo rispetto agli uomini. A seguito di una diagnosi di cancro, il pensiero di alopecia può portare a paure e ansie simili a traumi, l'impatto della caduta dei

capelli può essere enorme. Alcuni sono così angosciati di fronte alle prospettive di perdere i capelli che possono scegliere terapie meno efficaci o optare per nessun trattamento.

La probabilità di sopravvivenza può anche influenzare il modo in cui i pazienti vedono la CIA. Può essere accettato in misura maggiore dai pazienti in un contesto di malattia adiuvante rispetto a un contesto di malattia metastatica, perché i problemi che affrontano questi gruppi differiscono: nell'impostazione adiuvante, l'obiettivo del trattamento è quello di "curare" il paziente e raggiungere la sopravvivenza a lungo termine. I pazienti possono quindi superare la percezione di essere malati se si verifica la perdita di capelli e riconoscerlo nel contesto di fare il possibile per garantire una buona salute.

Al contrario, gli obiettivi del trattamento nella malattia metastatica sono di prolungare la sopravvivenza, prevenire complicazioni, diminuire il più possibile i sintomi e mantenere la qualità della vita. Non è disponibile un questionario sensibile, quantitativo e standardizzato per misurare l'impatto della CIA sulla qualità della vita. Nel progettare e convalidare un tale strumento, sarebbe difficile discriminare il modo in cui la perdita di cuoio capelluto e peli del corpo influisce sulla qualità della vita, dagli effetti della malattia stessa e dall'impatto di altre tossicità indotte dal trattamento. Mentre una scala analogica visiva lineare è semplice e ampiamente utilizzata nella letteratura sul dolore, l'affaticamento, la nausea e il vomito, riduce la qualità della vita a una singola dimensione e può avere una specificità limitata per l'impatto dell'alopecia sulla qualità della vita.<sup>14</sup>

I profili di salute sono ampiamente utilizzati nella misurazione di diversi domini importanti, come il benessere fisico, funzionale, sociale ed emotivo. Misure generali come l'SF-36 (*Short Form Health Survey 36: strumento testologico che consente di valutare la qualità di vita del soggetto, o meglio il livello di salute percepita da esso stesso rispetto all'anno precedente*) possono essere generalizzate ad altre popolazioni, ma non contengono domande specifiche relative all'impatto dell'alopecia. I profili di salute specifici della malattia, come la Functional Assessment of Cancer Treatment (*FACT-G: La valutazione funzionale della terapia del cancro - Generale è un questionario di 27 elementi progettato per misurare quattro domini di HRQOL nei pazienti affetti da cancro: benessere fisico, sociale, emotivo e funzionale*), sono stati progettati per affrontare specifici domini di malattia e trattamento e tossicità e di conseguenza sono più sensibili a questi stati. Ad esempio, il FACT-fatigue consiste delle 28 domande di FACT-general più 13 elementi di affaticamento, mentre FACT-anemia

consiste in FACT-fatigue più sette elementi non fatigue. Tuttavia, uno strumento FACT-alopecia non è attualmente disponibile. La qualità della vita può anche essere valutata attraverso l'uso di una misura di utilità, una scala di immagine corporea o la scala dell'impatto degli eventi.

1. Le misure di utilità valutano le preferenze del paziente per situazioni ipotetiche su una scala da 0 a 1. In generale, le misure di utilità sono più difficili e costose da ottenere rispetto ai profili sanitari.
2. Una scala di immagini corporee acquisisce informazioni su come i pazienti vedono sé stessi e su come l'immagine corporea influisce sulle relazioni.
3. Infine, la scala dell'impatto degli eventi per la caduta dei capelli misura i problemi di intrusione (cioè idee su esperienze e cose su cui il paziente non ha alcun controllo) ed evitamento (cioè esperienze o pensieri che il paziente evita perché ricorda loro la perdita di capelli).

In uno studio pilota trasversale condotto da The Wellness Community, quattro diversi gruppi di supporto elettronico si sono incontrati con un facilitatore in tempo reale su base settimanale per 16 settimane su un sito Internet protetto da password. Ogni gruppo era composto da otto donne con cancro al seno e ogni sessione durava 90 minuti. Le discussioni hanno riguardato una varietà di questioni, tra cui:

- la gestione della malattia,
- la gestione del trattamento
- la gestione delle relazioni.

Le trascrizioni delle sessioni in cui è stata discussa la perdita dei capelli sono state confrontate con quelle in cui è stato discusso il cancro. Un programma di ricerca testuale (dtSearch) è stato utilizzato per identificare campioni di 300 parole che circondano un termine specifico e il programma software Gottschalk-Glesser è stato utilizzato per valutare le clausole di esempio per il contesto e il significato. Questo programma misurava:

- l'ansia,
- la depressione,
- la qualità della vita,
- l'alienazione sociale,
- le relazioni umane,

- la dipendenza
- la salute / malattia.

Le donne che hanno discusso della perdita dei capelli avevano livelli più elevati di ansia da vergogna rispetto a quelle che non ne hanno discusso. L'ansia da vergogna include riferimenti al ridicolo, all'inadeguatezza, all'imbarazzo e all'umiliazione. I punteggi medi di qualità della vita erano anche significativamente più bassi tra coloro che discutevano di perdita di capelli. Questi risultati preliminari mostrano che la perdita dei capelli è chiaramente un significativo fattore di stress psicosociale e suggeriscono che potrebbe essere una variabile di qualità della vita più importante del cancro stesso.<sup>14</sup>

Le valutazioni della qualità della vita derivate da studi clinici controllati sono spesso viste come esiti secondari, potrebbero non riflettere la pratica clinica di routine e derivano da popolazioni di pazienti altamente selezionate arruolate in tali studi. Infine, tali studi devono essere abbastanza grandi da avere una potenza sufficiente per misurare qualsiasi impatto reale dell'alopecia sulla qualità della vita.

## ***2.6 Gestione della CIA: pre, durante e post chemioterapia.***

Una condizione essenziale per fornire cure ottimali ai malati di cancro è avere una conoscenza approfondita delle loro preoccupazioni, paure, incertezze e esigenze. Gli operatori sanitari devono avere una visione adeguata e una corretta comprensione dell'impatto della malattia e del trattamento del cancro.

Ricercando in letteratura si riscontra una notevole discrepanza tra le percezioni dei pazienti e dei professionisti sanitari (medici e infermieri).

In uno studio trasversale eseguito nei Paesi Bassi nel 2008 e pubblicato nell' "European Journal of Oncology Nursing", sono stati sottoposti dei questionari a 80 donne sopravvissute al cancro al seno, a 41 infermieri e a 49 medici. È stato usato il metodo di ridimensionamento psicofisico che ha permesso di quantificare l'impatto del cancro nella vita dei pazienti. I risultati ottenuti riflettono la percezione dell'individuo della quantità di disagio imposta dai diversi aspetti della malattia e del trattamento.<sup>17</sup>

La perdita dei capelli è servita, in questo studio, come punto di riferimento con un punteggio fisso di 100. I punteggi su tutti gli altri elementi riflettono l'onere relativo alla perdita di capelli, con punteggi più alti che indicano un carico percepito più elevato rispetto alla perdita di capelli e punteggi più bassi che indicano un impatto inferiore.

La caduta dei capelli è stata scelta nello studio come punto di riferimento perché si è rilevata, nella maggior parte degli studi presenti in letteratura, l'effetto collaterale più traumatico della chemioterapia.

I risultati di questo studio sono riportati nella tabella sottostante.

Tabella 4

Punteggi di impatto medi trasformati (100×) e classifiche (tra parentesi) con il metodo di ridimensionamento psicofisico.

		Patients	Nurses	Physicians
1	Fear for metastases	70 (1)	86 (1)	90 (1)
2	Fatigue	56 (2)	66 (3)	62 (2)
3	Consciousness of one's own vulnerability	54 (3)	46 (7)	48 (5)
4	Hair loss	45 (4)	41 (9)	30 (12)
5	Nausea	41 (5)	50 (6)	52 (4)
6	Vomiting	38 (6)	51 (5)	59 (3)
7	Concentration problems	36 (7)	30 (13)	23 (15)
8	Mood changes	35 (8)	35 (10)	35 (10)
9	Sleeping difficulties	34 (9)	25 (15)	25 (14)
10	Changes in relationship with partner	32 (10)	72 (2)	48 (6)
11	Constipation	28 (11)	21 (17)	17 (17)
12	Changes in relationship with children	27 (12)	58 (4)	45 (7)
13	Changes in relationship with friends	26 (13)	45 (8)	32 (11)
14	Mouth problems	26 (14)	34 (11)	36 (9)
15	Burning eyes	23 (15)	14 (18)	22 (16)
16	Skin problems	19 (16)	23 (16)	15 (18)
17	Nail problems	15 (17)	7 (19)	8 (19)
18	Diarrhoea	13 (18)	32 (12)	29 (13)
19	Difficulties taking care of oneself	11 (19)	28 (14)	36 (8)

La tabella presenta gli elementi del questionario, i punteggi di impatto medi trasformati e l'ordine di classificazione, con i punteggi di impatto più alti che ricevono le classifiche più basse.

I punteggi di impatto più alti sui pazienti sono stati trovati per paura di metastasi, affaticamento, consapevolezza della propria vulnerabilità, perdita di capelli e nausea (punteggi >40).

La concordanza tra i due gruppi di operatori sanitari (medici e infermieri) era molto alta (0,90), mentre tra questi gruppi e i malati di cancro era moderata (0,62 e 0,66).

I risultati hanno rivelato che, mentre l'accordo generale tra malati di cancro e professionisti medici è piuttosto scarso, la corrispondenza tra infermieri e medici è considerevole. Le più importanti sono le principali differenze tra le valutazioni dei pazienti e le valutazioni degli operatori sanitari. Nella maggior parte dei casi, gli infermieri, in particolare, sembrano sopravvalutare l'impatto di molti problemi.

Importanti sottostimazioni sono state riscontrate nel gruppo di medici riguardanti la perdita di capelli, i problemi di concentrazione e la stitichezza.

In conclusione, per gli esseri umani, i capelli hanno importanti funzioni comunicative e la perdita dei capelli è vissuta come un evento molto drammatico e stigmatizzante dai malati di cancro. Gli infermieri devono avere particolari attenzioni a queste esperienze dei pazienti. Tutta via, un'adeguata assistenza al paziente può essere fornita solo se infermieri e medici sono consapevoli della gravità del disagio causato dall'alopecia indotta dalla chemioterapia. Nel presente studio, tale consapevolezza non è stata trovata. Al contrario, la più grande sottovalutazione da parte dei medici riguardava il problema della caduta dei capelli dei pazienti. Questa sottovalutazione insieme all'apprezzamento negativo del raffreddamento del cuoio capelluto da parte degli infermieri può comportare cure insufficienti o inappropriate, con conseguente:

- a) nessuna applicazione del raffreddamento del cuoio capelluto, nonostante la sua comprovata efficacia e la mancanza di fornitura di metodi alternativi per prevenire la perdita di capelli indotta dalla chemioterapia
- b) meno cura degli infermieri per i pazienti che affrontano la perdita di capelli, mentre ci sono promettenti interventi individuali.<sup>17</sup>

Ai giorni d'oggi non sono disponibili linee guida sulla gestione della CIA. Nella letteratura sono presenti elenchi di azioni utili per stimare il rischio di caduta dei capelli prima di iniziare la chemioterapia e di gestire questa condizione prima, durante e dopo la somministrazione del farmaco.

- ***Gestione pre-chemioterapia:***

Al fine di stimare il rischio di perdita di capelli nel singolo paziente prima di iniziare il trattamento chemioterapico dovrebbero essere valutati i seguenti aspetti:

- Eseguire una raccolta di dati anamnestici: precedenti malattie del cuoio capelluto (psoriasi, dermatite seborroica e dermatite atopica tra le più frequenti) e malattie autoimmuni o storia familiare di alopecia potrebbero rivelare una tendenza ad alcuni tipi di alopecia o una malattia subclinica che potrebbe diventare evidente dopo la chemioterapia. Ovviamente il protocollo farmacologico che verrà somministrato è fondamentale per poter stimare il rischio di caduta dei capelli.
- Potrebbe essere richiesto un esame del sangue. Come è noto, i livelli ematici di emoglobina e ferro, l'ormone tiroideo e la vitamina D potrebbero essere associati

alla caduta dei capelli, in modo che si possa desiderare di avere livelli ematici sufficienti di queste sostanze prima di iniziare qualsiasi tipo di farmaci chemioterapici.

- La dermatoscopia del cuoio capelluto (tricoscopia) è un altro metodo rapido e non invasivo che può aiutare a svelare diverse malattie del cuoio capelluto o alcuni tipi di alopecia che potrebbero essere presenti anche prima della chemioterapia. La tricoscopia può rivelare uno stadio precoce di alopecia androgenetica, un'alopecia areata ingognita o qualche tipo di alopecia cicatriziale come un lichen planopilaris o un lupus eritematoso discoide che può portare a un'alopecia permanente anche senza chemioterapia, ma che potrebbe essere accelerata e potrebbe peggiorare con farmaci antitumorali.
- Eseguire un test di tricogramma insieme alla tricoscopia potrebbe anche essere uno strumento utile per valutare la condizione dei capelli a Tempo 0 e per sapere se i meccanismi patologici stanno già agendo. Inoltre il tricogramma potrebbe mostrare la fase del ciclo dei capelli e quindi la suscettibilità dei capelli ai danni degli agenti chemioterapici.

Tutte queste valutazioni possono essere prese in considerazione al fine di stimare il rischio di caduta dei capelli dopo la chemioterapia e per gestire meglio il trattamento durante e dopo la somministrazione del farmaco. Alla fine di questi passaggi, l'ultimo step potrebbe essere la somministrazione di farmaci che potrebbero prevenire la caduta dei capelli anche se, fino ad ora, nessun farmaco è effettivamente stato approvato per prevenire la caduta di capelli prima di un trattamento chemioterapico, alcune molecole stanno in fase di sviluppo.<sup>10</sup>

- ***Gestione durante la chemioterapia:***

la cura dei propri capelli è fondamentale durante e dopo la chemioterapia e dovrebbero essere adottate strategie delicate per la loro gestione e cura:

- Accorciare i capelli prima di sottoporsi al trattamento per ridurre la trazione sul cuoio capelluto, e minimizzarne la caduta.
- Durante il trattamento usare shampoo non aggressivi e cercare di ridurre il numero di lavaggi, solo quando è necessario.
- Spazzolare i capelli con delicatezza soprattutto se il cuoio capelluto è sensibile, con spatole morbide.

- Asciugarli con una temperatura moderata del phon o del casco, perché il calore eccessivo potrebbe seccarli troppo, rendendoli ancora più fragili.
- Non legare i capelli (treccie o code) poiché la tensione dell'elastico potrebbe danneggiarli e, quindi, spezzarli.
- Seguire una dieta bilanciata (ricca di frutta e verdura), ridurre il consumo di bevande alcoliche.
- Nei limiti del possibile, evitare situazioni di stress.
- Massaggiare delicatamente il cuoio capelluto può migliorare l'afflusso di sangue ai follicoli.
- Evitare trattamenti aggressivi (permanente) e usare tinte e shampoo coloranti a base di prodotti naturali.
- Se il cuoio capelluto è secco, squamoso o dà prurito, usare un idratante delicato non profumato. Una valida alternativa è rappresentata dagli oli naturali (di mandorla o di oliva).
- Usare solo federe di pure fibre naturali (cotone o lino), perché quelle di fibre sintetiche possono irritare il cuoio capelluto.
- Chi non fa uso di copricapo o parrucche, è bene che protegga sempre la testa con una crema ad alto fattore protettivo (SPF 30) ogni volta che si esce.<sup>8</sup>

Per aiutare i pazienti ad affrontare questa condizione e per proteggere il cuoio capelluto dal sole e dall'esposizione al freddo può essere utilizzata una parrucca. Per migliorare la condizione psicologica dei pazienti e consentire loro di utilizzare i propri capelli, potrebbe essere utilizzata una parrucca analoga, ottenuta tagliando i capelli dei pazienti e impiantandoli su un supporto protesico.<sup>10</sup>

- ***Gestione post-chemioterapia:***

altre accortezze importanti da adottare, una volta eseguito il ciclo di chemioterapia, sono:

- Fare lo shampoo con una crema d'acqua idratante (prodotto innovativo che al contatto con la pelle diventa acqua).
- Non usare shampoo curativi perché possono irritare il cuoio capelluto. A mano a mano che i capelli ricrescono si possono utilizzare shampoo per uso frequente.
- Sottoporsi a trattamenti (tinte o permanenti) quando i capelli sono abbastanza lunghi e soprattutto se il cuoio capelluto è in buone condizioni. In ogni caso privilegiare prodotti naturali.

- Evitare trattamenti (tinte e permanenti) se il cuoio capelluto è squamoso, infiammato o sensibile; se i capelli sono più secchi del solito, ruvidi al tatto, più chiari rispetto al colore originale, oppure tendono a spezzarsi o non crescono normalmente.

Un modo pratico per nascondere la caduta dei capelli consiste nel fare uso di una parrucca o di un toupet. Questi possono essere in capelli naturali, sintetici e misti. Un bravo parrucchiere di fiducia può fornire consigli preziosi per la scelta della pettinatura più adeguata e, se necessario, ritoccare la parrucca. Alcune regioni stanziavano fondi a parziale o totale contributo per l'acquisto della parrucca.

Anche i cappelli rappresentano un'alternativa molto diffusa, e se ne trovano di tutte le fogge, stili e colori. Oltre ad essere un accessorio di moda, sono anche molto pratici.

I foulard sono leggeri e facili da indossare. Cotone, lana leggera e i tessuti misti sono preferibili, poiché la seta e i tessuti simili tendono a scivolare con facilità.<sup>8</sup>

- ***Gestione della PCIA:***

La gestione dell'alopecia permanente o persistente nei sopravvissuti al cancro si basa principalmente su fermare o ridurre la caduta dei capelli e stimolare la crescita. La durata della terapia deve essere guidata dalla risposta clinica e un'analisi di laboratorio può aiutare a escludere altre cause di alopecia, come la malattia della tiroide e la carenza di vitamine o minerali.

Risultati ottenuti da diversi studi analizzati evidenziano in cui l'alopecia persistente rimane stabile e pochi possono migliorare con terapie topiche o sistemiche. Pertanto, la prevenzione dei disturbi della crescita dei capelli persistenti o permanenti è fondamentale per mitigare questa spiacevole conseguenza nei sopravvissuti al cancro. Il raffreddamento del cuoio capelluto è diventato lo standard più utilizzato per la prevenzione dell'alopecia indotta dalla chemioterapia, mostrando una prevenzione di grado 2 (>50% di alopecia) nel 51-67% dei pazienti. Tuttavia, non ci sono dati di follow-up a lungo termine disponibili sull'efficacia del raffreddamento del cuoio capelluto per prevenire la pCIA.<sup>15</sup>

## ***LE PRINCIPALI MODALITA' DI PREVENZIONE DELLA CIA***

### ***3.1 interventi farmacologici e biologici.***

Dal 1970, ci sono stati numerosi tentativi di prevenire la CIA per mezzo di interventi meccanici, fisici e farmacologici. Inoltre, diverse classi di agenti biologici e farmacologici, con diversi meccanismi d'azione, sono state valutate in modelli animali. Al momento, non ci sono trattamenti farmacologici approvati per la CIA negli esseri umani. Diverse strategie sono state valutate e hanno mostrato risultati promettenti in modelli animali. Questi agenti protettivi sono di solito applicati prima della chemioterapia. La ricerca sul superamento della CIA è stata ostacolata in parte a causa della mancanza di modelli clinicamente rilevanti. Sebbene i sistemi in vitro come le colture cellulari e le istoculture possano essere utilizzati per studiare gli effetti degli agenti chemioterapici sul follicolo pilifero, i modelli in vivo sono preferiti a causa della complessità della crescita e del ciclo dei capelli. Un interessante modello sperimentale è l'innesto della pelle del cuoio capelluto umano contenente follicoli piliferi sulla pelle di un topo; i capelli trapiantati vengono versati entro un mese e la ricrescita di nuovi capelli inizia entro diversi mesi dal trapianto. Questo modello è stato utilizzato per studiare la biologia e gli effetti della chemioterapia sui follicoli piliferi umani. La procedura di trapianto può, però, influenzare la fisiologia dei follicoli piliferi e il microambiente nella pelle come i fattori di crescita e le citochine. I modelli più comunemente usati negli studi della CIA sono topi e ratti (senza innesti di pelle umana). Come discusso in "Hair Follicle Biology", la principale differenza nella crescita dei capelli sulla pelle / cuoio capelluto umano e dei roditori è il modello di crescita, cioè mosaico vs onda. In quest'ultimo, l'ingresso dei follicoli piliferi in anagen segue un'onda, che inizia dalla testa e si muove verso la coda, ad esempio ratti neonatali; e la perdita di capelli nella CIA segue lo stesso schema d'onda. Alcuni animali, ad esempio i porcellini d'India e i conigli d'angora, presentano il modello di crescita dei peli a mosaico come negli esseri umani, ma non sono comunemente usati a causa della mancata induzione della CIA (porcellini d'India) o della perdita di capelli incompleta (conigli d'angora).<sup>18</sup>

### **3.1.1 Anticorpi Farmaco-specifici:**

Per ridurre la gravità dell'alopecia indotta da doxorubicina nel modello di ratto neonato, è stato esplorato l'uso di un anticorpo monoclonale (MAD11) incorporato nei liposomi per neutralizzare l'attività della doxorubicina. La somministrazione topica di queste anti-antracicline ha impedito la CIA indotta da doxorubicina. Ulteriori lavori hanno esplorato la capacità dell'anticorpo di prevenire la tossicità del midollo osseo, gastrointestinale e della mucosa con esiti positivi nei ratti; tuttavia, non sono stati segnalati studi clinici per valutare questo approccio per la prevenzione della CIA.<sup>18</sup>

Lo svantaggio di questa strategia è l'utilità limitata nella chemioterapia combinata in cui l'anticorpo non è in grado di proteggere contro la CIA da altri farmaci nella combinazione.<sup>9</sup>

### **3.1.2 Vasocostrittori:**

Poiché i cambiamenti nel flusso sanguigno sono inevitabilmente correlati con il gradiente di diffusione del farmaco chemioterapico somministrato all'HF, l'applicazione superficiale di vasocostrittori topici epinefrina o noradrenalina per la prevenzione della CIA è stata studiata in ratti adulti femmina Sprague-Dawley (albino) trattati con Cytosan o 1-metil-1-nitroso-urea (MNU).

La vasocostrizione si è dimostrata molto efficace con MNU, che ha un'emivita più breve rispetto a Cytosan, dimostrando l'efficacia di prevenire l'ingresso di farmaci nell'HF. L'effetto della mancanza di flusso sanguigno sul cuoio capelluto umano, la variabilità della risposta del paziente e altre possibili controindicazioni devono ancora essere risolte clinicamente e non ci sono ancora prove che ciò sarebbe vantaggioso rispetto ad altri approcci, ad esempio il raffreddamento del cuoio capelluto tuttavia, se efficace, potrebbe essere meglio tollerato.<sup>9</sup>

### **3.1.3 Inibitori ROS-antiossidanti:**

L'antiossidante N-acetilcisteina, un analogo e precursore del glutathione, quando applicato localmente o per via parenterale, nei liposomi, ha protetto i ratti appena nati contro la CIA indotta dalla ciclofosfamide, suggerendo che la ciclofosfamide stimola i ROS a guidare l'apoptosi HF nei cheratinociti della matrice e ha protetto i topi adulti dalla doxorubicina. Inoltre, l'applicazione topica di antiossidanti resveratrolo o aminotiolo PrC-210 ha ridotto la CIA nei topi neonati trattati con Cytosan. La combinazione di N-acetilcisteina e

Imuvert ha offerto protezione contro la CIA mediante una combinazione di Ara-C e ciclofosfamide nel modello di ratto neonatale.

Gli studi clinici che utilizzano antiossidanti per la prevenzione della CIA non sono ancora stati eseguiti.<sup>9</sup>

#### **3.1.4 Modificatori del ciclo di crescita dei capelli:**

I ligandi immunosoppressivi di immunofilina, come la ciclosporina A (CSA), sono utilizzati nel trattamento della malattia autoimmune e dopo il trapianto di organi; tuttavia, questi farmaci prolungano anche l'anagen e inibiscono l'ingresso catagen del ciclo dei capelli, con conseguente aumento della crescita dei capelli in diverse condizioni di alopecia normale e patogena. Ratti e topi neonatali sono stati utilizzati per studiare gli effetti della CSA sulla CIA. Un altro immunomodulatore, AS101, ha dimostrato di ridurre la gravità dell'alopecia nei pazienti trattati con una combinazione di carboplatino ed etoposide. Data la forte natura immunosoppressiva della CSA, non può essere sviluppato come un efficace trattamento CIA, ma una maggiore comprensione del suo meccanismo d'azione può produrre informazioni che potrebbero portare allo sviluppo di nuove terapie. Il Minoxidil topico è stato introdotto negli anni 1970 per trattare l'ipertensione e le calvizie maschili (alopecia androgenetica), esso modifica la dinamica del ciclo dei capelli accorciando la fase telogen, facilitando così l'anagen e favorendo la crescita dei capelli. Il minoxidil prolunga anche la durata di anagen e ingrandisce i follicoli miniaturizzati indipendentemente dalle cause sottostanti.

Nel modello di ratto neonato, l'applicazione locale di minoxidil ha protetto contro la CIA indotta da arabinosil-citosina, ma non ha mostrato alcuna protezione per la CIA indotta da doxorubicina e ciclofosfamide. In uno studio clinico su pazienti con cancro al seno, il minoxidil ha dimostrato di accelerare il recupero dalla CIA, ma non ha impedito la perdita iniziale dei capelli. Il minoxidil sembra essere più utile per gli uomini che soffrono di alopecia androgenetica, per la quale accelera la ricrescita dei capelli. Nel complesso, aiuta la ricrescita dopo la CIA, ma attualmente non ci sono prove a sostegno del suo uso nella prevenzione della CIA.<sup>9</sup> In più studi clinici, il Minoxidil topico (soluzione al 2%) riduce la durata, ma non può impedire la CIA nei pazienti con cancro al seno che ricevono chemioterapia adiuvante o nei pazienti con cancro ginecologico che ricevono ciclofosfamide, doxorubicina e cis-platino, non è efficace nella prevenzione della doxorubicina CIA in pazienti di sesso femminile con diversi tipi di tumori solidi, e non

riesce a indurre una significativa ricrescita dei capelli in busulfano e alopecia permanente indotta da ciclofosfamide. Un altro immunomodulatore, AS101, ha protetto contro Ara-C CIA nei ratti e ha ridotto la gravità della CIA nei pazienti umani trattati con una combinazione di carboplatino ed etoposide. La protezione mediante AS101 può essere mediata da fattori derivati dai macrofagi e correlata alla secrezione di prostaglandina E2.<sup>18</sup>

### **3.1.5 Citochine e Fattori di crescita:**

I follicoli piliferi esprimono recettori per citochine multiple e fattori di crescita, ad esempio fattori di crescita dei fibroblasti (FGF), fattori di crescita trasformanti, fattori di crescita insulino-simili, fattori di crescita epidermici (EGF), interferone e interleuchine. Lo sviluppo e il ciclo di crescita dei follicoli piliferi sono influenzati da più di una di queste proteine, possibilmente attraverso meccanismi autocrini e/o paracrini.

FGF1 o FGF acido mostra effetti simili a EGF. FGF2 o FGF di base ha scarso effetto sulla sintesi del DNA nelle cellule della matrice ciliata, ma ritarda l'inizio e lo sviluppo del primo ciclo di capelli nei topi. FGF2 è un mitogeno naturale per i melanociti e può sostenere la crescita e la sopravvivenza dei melanociti. FGF7 o fattore di crescita dei cheratinociti stimola la proliferazione dei cheratinociti nei follicoli piliferi, protegge parzialmente i ratti neonatali contro Ara-C CIA e aumenta la sopravvivenza del follicolo pilifero dopo irradiazione letale. FGF5, espresso poco prima della fine della fase anagen, può innescare l'insorgenza di catagen; i topi privi di FGF5 hanno anagen esteso e lunghezza dei capelli più lunga.<sup>18</sup> Imuvert, un modificatore con proprietà immunostimolatorie di risposta biologica dal batterio *Serratia Marcescens*, e interleuchina 1 (IL-1), che svolge un ruolo nella regolazione delle risposte infiammatorie e immunitarie alle infezioni, sono state entrambe segnalate per proteggere i ratti neonati dalla CIA indotta da agenti specifici del ciclo cellulare, vale a dire citosina arabinoside e doxorubicina, ma non da agenti non specifici del ciclo cellulare come la ciclofosfamide. Sia imuvert che IL-1 inducono il rilascio di citochine multiple o fattori di crescita. La protezione da parte di Imuvert è presumibilmente mediata dall'interleuchina 1.

Nonostante la promessa di questi agenti nei modelli di sperimentazione sui ratti appena nati, non sono ancora stati testati nella clinica per la prevenzione della CIA.

### **3.1.6 Modificatori del ciclo cellulare o della proliferazione:**

Come spiegato in precedenza, la rapida proliferazione cellulare nei cheratinociti della matrice HF durante l'anagen e la mancanza di selettività negli agenti antitumorali è un

fattore primario nella patogenesi della CIA. Quindi, un approccio per proteggersi dalla CIA è quello di inibire la proliferazione cellulare HF al fine di ridurre la sensibilità alla chemioterapia. Un esempio di questo approccio di "precondizionamento protettivo" è la somministrazione di calcitriolo (1,25-diidrossivitamina D3) che ha molteplici effetti sui cheratinociti, tra cui la stimolazione della differenziazione cellulare, l'inibizione della sintesi del DNA e l'arresto del ciclo cellulare G0/G1. Pertanto, è possibile che il calcitriolo, stimolando la differenziazione terminale dei cheratinociti, possa alterare la suscettibilità cellulare all'apoptosi. Il calcitriolo può proteggere i ratti appena nati dalla CIA indotta da ciclofosfamide, etoposide e combinazione di ciclofosfamide e doxorubicina. Nei topi adulti, il calcitriolo ha migliorato la ricrescita dei normali fusti piliferi pigmentati, ridotto l'apoptosi nel bulbo pilifero, ma non ha impedito o ritardato la ciclofosfamide CIA. Il calcitriolo ha la particolarità, in quanto è l'unico agente sperimentale che è stato studiato e dimostrato, di proteggere contro la CIA dal paclitaxel, un agente importante usato per trattare i tumori nelle donne (seno, ovaio). Il calcitriolo, era considerato l'agente più promettente per il trattamento della CIA, però, ha causato dermatite da contatto e non è riuscito a proteggere contro la CIA da una combinazione di 5-fluorouracile, doxorubicina e ciclofosfamide in pazienti con cancro al seno.

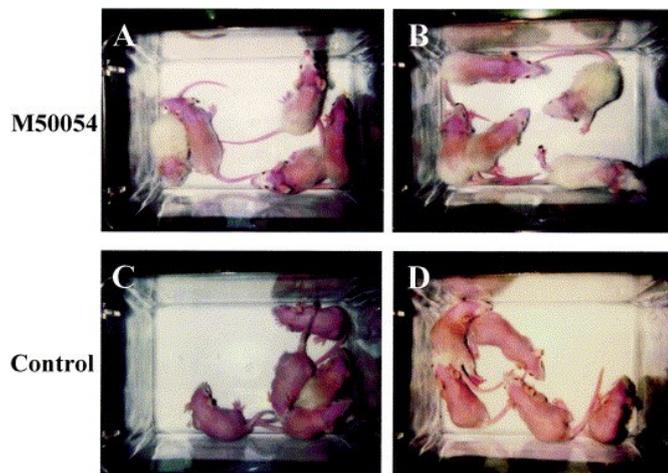
Uno studio di fase I ha dimostrato che il calcitriolo era ben tollerato e 21 soggetti hanno mostrato una migliore ritenzione dei capelli quando trattati con terapia con taxano, ma i suoi effetti benefici sono molto probabilmente limitati ai taxani a causa dei meccanismi d'azione precedentemente menzionati per il calcitriolo. Infine, gli inibitori della chinasi ciclina-dipendente 2 (CDK2), che svolge un ruolo chiave nella transizione da G1 a G2 tardivo del ciclo cellulare, possono bloccare la progressione dalla fase G1 tardiva alla fase S, ridurre la sensibilità degli HF agli agenti chemioterapici e inibire l'apoptosi indotta da etoposide, 5-fluorouracile, taxolo, cisplatino e doxorubicina. Nei ratti neonati, l'applicazione topica di un inibitore CDK2 ha ridotto la perdita di capelli mediata da etoposide del 50% nel sito di applicazione e del 33% nella CIA indotta dalla combinazione di doxorubicina e ciclofosfamide. Nonostante la promessa di questi risultati, tali modificatori non sono ancora stati clinicamente testati.<sup>9</sup>

### **3.1.7 Inibitori dell'apoptosi:**

Il fattore di trascrizione e la proteina oncosoppressore p53 inducono l'apoptosi in risposta a una varietà di segnali di stress cellulare. p53 è anche coinvolto nell'apoptosi indotta

dalla chemioterapia nei follicoli piliferi; I topi carenti di p53 non hanno mostrato perdita di capelli né apoptosi dei cheratinociti dopo somministrazione di ciclofosfamide. Queste osservazioni hanno portato alla valutazione degli inibitori della segnalazione p53 per il trattamento della CIA. I tre potenziali svantaggi di questo approccio sono le limitazioni intrinseche associate all'inibizione di p53, l'incapacità di inibire l'apoptosi mediata da percorsi indipendenti da p53 e l'incapacità di superare la CIA a causa degli effetti farmacologici indipendenti dall'apoptosi (ad esempio, antiproliferazione).

M50054, 2,2'-metilenebis, un inibitore dell'attivazione della caspasi-3, ha inibito l'apoptosi indotta da etoposidi nelle cellule leucemiche monocitiche U937 umane. Nei ratti neonatali, l'applicazione topica di M50054 ha ridotto la CIA di etoposide.<sup>18</sup>



*Figura 5:*  
Effetti di M50054 sull'alopecia indotta da etoposide nei ratti appena nati.

In Figura 5: I ratti di cinque giorni sono stati divisi in due gruppi di 10 ratti ciascuno. Il gruppo sperimentale di ratti (A e B) ha ricevuto il 5% p/v di M50054 in acetone alla testa e alla schiena una volta al giorno per 10 giorni. I ratti di controllo (C e D) sono stati trattati in modo simile con acetone. Queste fotografie sono state scattate 8 giorni dopo l'ultimo trattamento con etoposidi.<sup>19</sup>

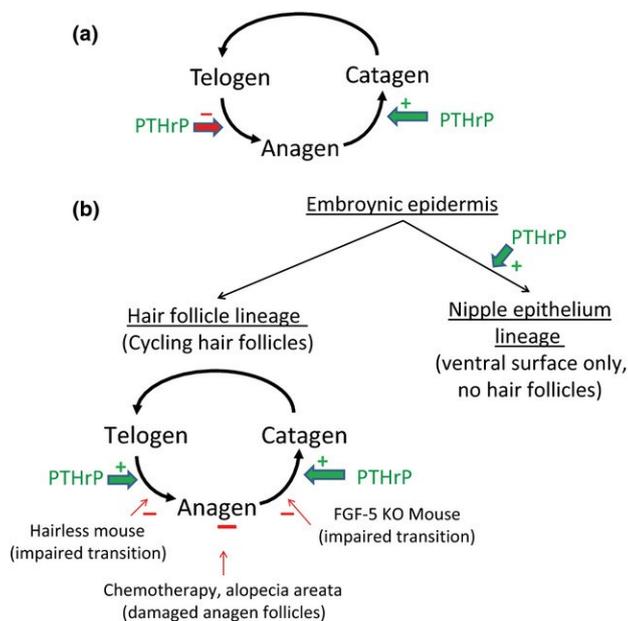
### **3.1.8 Ormoni paratiroidei:**

I ligandi del recettore dell'ormone paratiroideo (PPR) hanno dimostrato di avere un ruolo potenziale nel ciclo dei capelli inducendo la ricrescita dei capelli dopo CIA. I migliori risultati sono stati ottenuti utilizzando la ciclofosfamide nei topi in cui è stato scoperto

che la CIA potrebbe essere ridotta, la ricrescita dei capelli migliorata e la ripigmentazione promossa. Ciò suggerisce che i ligandi PPR possono essere potenzialmente utili come applicazione topica per prevenire / trattare la CIA; tuttavia, questo può fare affidamento su follicoli che non hanno subito alopecia permanente. I risultati degli studi clinici però, sono stati deludenti. La comprensione dei potenziali problemi con la farmacocinetica ha portato a un miglioramento dei ligandi PPR; tuttavia, non ci sono informazioni disponibili sul successo clinico di questi agenti fino ad oggi.<sup>9</sup>

Il peptide correlato all'ormone paratiroideo (PTH) (PTHrP) è responsabile dell'ipercalcemia associata a malignità e partecipa alla regolazione della proliferazione e della differenziazione dei cheratinociti. PTH e PTHrP hanno inibito la proliferazione e indotto la differenziazione terminale nei cheratinociti umani in coltura, mentre gli antagonisti del PTH hanno stimolato la proliferazione epidermica. Nei topi adulti trattati con ciclofosfamide, gli antagonisti del PTH e gli antagonisti del PTHrP hanno ridotto l'apoptosi nella matrice del bulbo pilifero e ritardato l'insorgenza della CIA, mentre gli agonisti del PTH e gli agonisti del PTHrP hanno migliorato l'apoptosi nelle cellule del bulbo pilifero, ma hanno accelerato la ricrescita dei capelli dopo la CIA; né l'agonista né gli antagonisti del PTH o del PTHrP hanno impedito la CIA.<sup>18</sup>

Tabella 5:  
Effetti del PTHrP sul ciclo dei capelli.



In Tabella 5:

Nel pannello (a) è mostrato il modello originale degli effetti PTHrP sul ciclo dei capelli, che ha suggerito che PTHrP promuove la transizione dei follicoli piliferi dallo stadio anagen allo stadio catagen e può prevenire la formazione di follicoli piliferi in fase anagen. Gli antagonisti PTHrP hanno gli effetti opposti (non mostrati). Nel pannello (b) è mostrato un modello degli effetti della PTHrP sul ciclo dei capelli, tenendo conto di dati più recenti a sostegno di un ruolo della PTHrP per promuovere anche la transizione dei follicoli piliferi dalla fase telogen a quella anagen. Gli antagonisti PTHrP hanno gli effetti opposti (non mostrati). Nel pannello (b) sono mostrati anche i difetti nei vari sistemi modello in cui sono stati testati agonisti e antagonisti PTHrP. Nel topo "glaro" SKH-1, i difetti nel gene glaro compromettono la transizione da telogen ad anagen. Nel topo FGF-5 KO, c'è una transizione compromessa dalla fase anagen a quella catagen. Con la chemioterapia e l'alopecia areata, c'è un danno diretto ai follicoli piliferi anagen.<sup>20</sup>

In sintesi, più classi di agenti con diversi meccanismi d'azione sono state valutate in modelli animali della CIA. La maggior parte di questi agenti protettivi ha un'attività limitata a un singolo agente chemioterapico. In confronto, il calcitriolo e la ciclosporina A hanno uno spettro più ampio di attività e possono prevenire contro la CIA da più agenti chemioterapici. Questi due agenti condividono una proprietà comune di essere in grado di perturbare la progressione del ciclo cellulare delle cellule follicolari pilifere o di altri tipi di cellule, suggerendo il blocco del ciclo cellulare come un approccio ad ampia base per la protezione contro la CIA. Tra gli agenti che sono stati o sono in fase di valutazione in pazienti umani, cioè AS101, minoxidil e calcitriolo, i primi due agenti sono stati in grado di ridurre la gravità o abbreviare la durata della CIA ma non hanno potuto prevenire la CIA.

### ***3.2 Interventi fisici: terapie non farmacologiche.***

#### **3.2.1 Laccio emostatico del cuoio capelluto:**

I lacci emostatici del cuoio capelluto sono bande speciali che si adattano strettamente alla regione del cuoio capelluto per occludere il flusso sanguigno superficiale e quindi ridurre la quantità di farmaco consegnato agli HF. L'arteria carotide esterna è la fonte di afflusso di sangue al tessuto del cuoio capelluto e può essere bloccata dalla pressione esterna. La compressione del cuoio capelluto con laccio emostatico è semplice e uno dei primi metodi

proposti per prevenire la CIA. Questo metodo prevede un laccio emostatico gonfiabile utilizzato per ridurre l'afflusso di sangue al cuoio capelluto durante il periodo di picco della concentrazione plasmatica di chemioterapici. Essi vengono applicati quando i livelli plasmatici di farmaco sono al loro apice, cioè dagli ultimi 10 minuti di infusione a 10 minuti dopo la cessazione della somministrazione del farmaco. Può essere usato da solo o in combinazione con il raffreddamento del cuoio capelluto. Il laccio emostatico ha raggiunto un grado da basso a moderato di salvataggio dalla CIA indotto da vincristina, ciclofosfamide e doxorubicina. Questo metodo sembra essere usato raramente per la prevenzione della CIA al momento attuale, e il metodo da solo non è stato studiato clinicamente dal 1978. Tuttavia, non è più raccomandato a causa dell'alta pressione applicata che causa disagio al paziente.<sup>9</sup>

### **3.2.2 Ipotermia del cuoio capelluto:**

L'ipotermia del cuoio capelluto è stata introdotta per la prima volta alla fine del 1970. Il meccanismo alla base di tali dispositivi di raffreddamento del cuoio capelluto è la vasocostrizione, che aiuta a ridurre il flusso sanguigno ai follicoli piliferi dal 20% al 40% e quindi aiuta a ridurre l'assorbimento di agenti chemioterapici con diminuzione del tasso metabolico follicolare. Inizialmente, il raffreddamento del cuoio capelluto veniva ottenuto utilizzando ghiaccio frantumato in sacchetti di plastica fissati in posizione con bende elastiche. Poiché il calore della testa riscaldava rapidamente gli impacchi di ghiaccio, questi dovevano essere sostituiti regolarmente; questo richiedeva molto tempo e significava anche che la temperatura aumentava tra le sostituzioni. Il numero di paesi e ospedali che utilizzano il raffreddamento del cuoio capelluto è aumentato drasticamente in seguito all'introduzione di prodotti disponibili in commercio molto più sviluppati. Il raffreddamento del cuoio capelluto può essere effettuato utilizzando:

- ❖ *Tappi freddi manuali:* Consistono in copricapo simili a cuffie da doccia con Criogel refrigerato, che viene posto in un congelatore a -25 ° C prima di essere montato sulla testa. A causa della temperatura iniziale molto bassa, questi tappi di gel sono segnalati per essere scomodi e, sebbene migliori degli impacchi di ghiaccio, si scongelano ancora rapidamente e devono essere cambiati regolarmente per mantenere la temperatura del cuoio capelluto ridotta. Pertanto, sono necessari diversi cambiamenti durante i protocolli di perfusione

chemioterapica e tra le sostituzioni, la temperatura del cuoio capelluto aumenta inevitabilmente.<sup>9</sup>

- ❖ *Sistemi di raffreddamento automatici basati su macchina*: consistono in un cappuccio ben aderente collegato a un dispositivo che fa circolare un liquido refrigerante attraverso il cappuccio, il quale raffredda gradualmente il cuoio capelluto per mantenere una temperatura impostata durante il trattamento (4°/5° C). I dispositivi montati su unità di refrigerazione progettati per far circolare il refrigerante liquido attraverso un tappo di raffreddamento sono la scelta moderna per il raffreddamento del cuoio capelluto.

Il vantaggio di questi sistemi è che il liquido di raffreddamento raggiunge una temperatura del cuoio capelluto costante e ridotta durante l'infusione del farmaco senza la necessità di sostituire il cappuccio. Ciò riduce l'investimento di tempo del personale infermieristico e, poiché i tappi non sono raffreddati a temperature inizialmente così basse (e non sono così pesanti), sono segnalati per essere più confortevoli.<sup>9</sup>

Esempi di sistemi di cold cap manuali includono Penguin Cold Caps (Penguin Cold Caps, Londra, Regno Unito), Arctic Cold Caps (Arctic Cold Caps, Cherry Hill, NJ), Chemo Cold Caps (Chemotherapy Cold Caps, Dallas, TX), Wishcaps (Wishcaps, Cypress, TX) e Warrior Caps (Warrior Caps, Fort Worth, TX). I due sistemi basati su macchine sono Dignicap (Dignitana, Dallas, TX) e Paxman Scalp Cooling System (Paxman Coolers Limited, Huddersfield, Regno Unito), questi tappi, sono disponibili in una gamma di dimensioni per garantire una vestibilità adeguata, perché le dimensioni e le forme della testa variano.

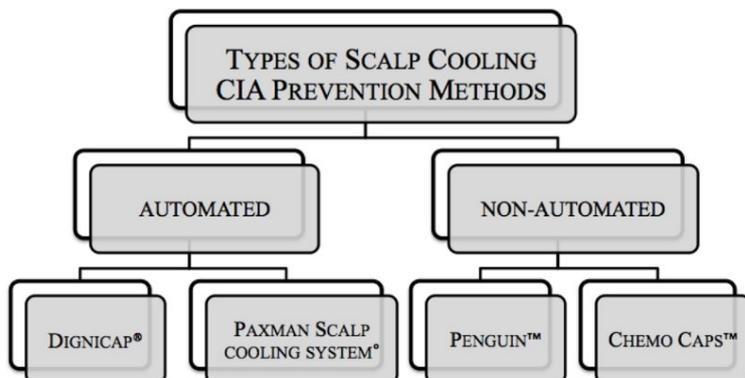


Tabella 6:  
 Diagramma di flusso dei tipi di metodi di prevenzione dell'alopecia indotta da chemioterapia di raffreddamento del cuoio capelluto (CIA). Automatizzato (ad es. Dignicap, Paxman Scalp Cooling System) vs. Non automatizzato (ad es. Penguin, Chemo Caps, ecc.).

Oggi, il raffreddamento del cuoio capelluto è diventato lo standard più utilizzato per la prevenzione della CIA. Per la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), il raffreddamento del cuoio capelluto è una raccomandazione di Categoria 2A per ridurre l'incidenza dell'alopecia indotta dalla chemioterapia per i pazienti con il cancro al seno sottoposti a chemioterapia.<sup>21</sup> Per la Società Europea di Oncologia Medica (ESMO), il raffreddamento del cuoio capelluto è una raccomandazione di trattamento di categoria IIB. I paesi Europei, in particolare, hanno abbracciato gli sforzi di protezione ipotermica un decennio fa e hanno pubblicato copiosi resoconti del suo successo, mentre la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti aveva vietato la vendita di tappi di raffreddamento del cuoio capelluto negli Stati Uniti nel 1990 a causa della scarsità di dati di sicurezza ed efficacia. Ora, tuttavia, la FDA sta adottando misure per utilizzare il raffreddamento del cuoio capelluto in America. A partire da giugno 2016, 26 centri di trattamento del cancro negli Stati Uniti hanno firmato contratti con Dignitana e stanno attualmente offrendo o forniranno il sistema di raffreddamento DigniCap come parte dei servizi oncologici che forniscono. Eppure solo una manciata di studi sull'efficacia dell'ipotermia del cuoio capelluto hanno incorporato randomizzazione e controlli nella loro metodologia. Pertanto, nonostante la disponibilità di questo strumento preventivo in vari formati sul mercato, non sono state stabilite linee guida chiare per un uso ottimale del raffreddamento del cuoio capelluto come modalità di trattamento.<sup>21</sup>

### ***3.3 Efficacia e tolleranza del sistema di raffreddamento automatici per la prevenzione della CIA***

#### **3.3.1 Meccanismo di funzionamento del Raffreddamento automatico del cuoio capelluto:**

Come accennato in precedenza, i dispositivi automatici di raffreddamento del cuoio capelluto presenti in commercio e utilizzati fino ad ora in diversi stati dell'Unione Europea e Stati Uniti, sono il sistema DigniCap Cooling System e il sistema Paxman Scalp Cooling System. Sono tra loro simili e sono composti da tre componenti principali:

- I. Unità di raffreddamento
- II. Impacco di raffreddamento
- III. Cappuccio termico

## **I. Unità di raffreddamento:**

È un'unità di raffreddamento termoelettrico con un sistema di controllo integrato gestito tramite monitor touch screen. Funziona facendo circolare un liquido refrigerante, a temperatura controllata, dal dispositivo attraverso un tubo flessibile all'involucro di raffreddamento. L'involucro contiene canali di fluido che disperdono il liquido su tutte le superfici dell'involucro. La temperatura del fluido di ricircolo è monitorata e controllata con precisione da due sensori separati nel dispositivo, uno che misura le temperature del fluido all'involucro di raffreddamento e l'altro che misura le temperature del fluido di ritorno dall'involucro di raffreddamento. Un sensore aggiuntivo monitora le temperature di alimentazione come backup per garantire la sicurezza del paziente.

Il software di sistema rileva le deviazioni di temperatura ed effettua continuamente regolazioni in base al feedback del sensore in tutto il cappuccio di raffreddamento.

L'interfaccia touch screen semplifica il funzionamento del sistema e consente di modificare facilmente le impostazioni per vari regimi chemioterapici.

I sistemi di raffreddamento continui e controllati in modo indipendente consentono il trattamento simultaneo di due pazienti, in più il raffreddamento graduale dalla temperatura ambiente garantisce il comfort del paziente.<sup>21</sup>



*Figura 6*  
DigniCap Cooling System



*Figura 7*  
Paxman Scalp Cooling System.

## II. Impacco di raffreddamento

Il “Cooling Wrap” è progettato per essere avvolto intorno alla testa del paziente per creare una vestibilità personalizzata per ogni paziente. È prodotto come un involucro piatto che fa circolare il fluido a temperatura controllata attraverso i canali del cappuccio.

Le temperature del fluido nell'involucro di raffreddamento sono strettamente controllate misurando la temperatura del fluido quando lascia il dispositivo e dopo che il fluido ritorna al dispositivo. Un elemento importante di tale elemento è che ha la capacità di mantenere un contatto continuo e diretto tra il cappuccio di raffreddamento e il cuoio capelluto per una temperatura di trattamento costante.

Sono disponibili quattro taglie di calotta per una vestibilità personalizzata per ogni paziente, la forma sagomata lascia scoperte le orecchie per offrire più comfort e facilità di ascolto. La superficie interna liscia garantisce un contatto ottimale con il cuoio capelluto.



Figura 8  
Cooling Wrap, mostrate in diverse taglie  
distinguibili con un codice colore.

### III. Cappuccio termico:

Il cappuccio termico è progettato per essere indossato sopra l'involucro di raffreddamento per fornire isolamento e mantenere il contatto con il cuoio capelluto.

È realizzato in neoprene per isolare l'involucro di raffreddamento e prevenire la condensa.

Il berretto termico include

- Un sottogola per fissare il berretto.
- Una serie di linguette regolabili sulla corona del cappuccio

La calotta termica mantiene in posizione l'involucro di raffreddamento durante il trattamento in virtù della sua elasticità, garantendo così un contatto ottimale tra l'involucro di raffreddamento e il cuoio capelluto.<sup>21</sup>

Il cappuccio viene prima posizionato sulla testa del paziente a temperatura ambiente per una transizione di raffreddamento confortevole e controllata e possono essere facilmente staccati per le pause bagno.



Figura 9  
Cappuccio termico sistema DigniCap Delta.



Figura 50  
Cappuccio termico sistema Paxman.

Il trattamento consiste in:

- Passo 1: *Preparare il materiale*

Togliere accessori per capelli, orecchini, apparecchio acustico e occhiali, se necessario, durante la sessione di raffreddamento, gli occhiali possono essere indossati all'esterno della cuffia termica.

- Passo 2: *Bagnare i capelli*

Pulire i capelli e non asciugarli per il trattamento. Prima di indossare la cuffia, con l'ausilio di una bottiglietta spray con acqua a temperatura ambiente, impregnare i capelli in sezioni, alzando i capelli e spruzzando le radici. È importante che i capelli e le radici siano completamente bagnati senza però gocciolare. Lo smorzamento del cuoio capelluto con acqua migliora il trasferimento di calore dalla testa alla fonte di raffreddamento.

- Passo 3: *Pettinare i capelli*

Usando un pettine a denti larghi o una spazzola districante, dividere i capelli al centro. Pettinare i capelli verso il basso, il più piatti possibili, lasciandoli sulla testa. Non mettere i capelli dietro le orecchie.

- Passo 4: *Indossare la fascia*

Indossare una fascia sul capo aiuterà a coprire la fronte, la parte inferiore delle orecchie e la parte posteriore sotto l'attaccatura dei capelli.

- Passo 5: *Indossare la cuffia di raffreddamento*

Indossare la cuffia di raffreddamento sulla parte posteriore della testa.

Afferrare le linguette della fronte, tirare in avanti e sollevare in modo che le linguette siano angolate sopra le tempie.

Assicurarsi che la fascia sia sistemata dietro le orecchie. Portare la linguetta centrale dal retro del capo in avanti, assicurandosi che sia completamente piatta.

- Passo 6: *Collegare le linguette frontali*

Fissare e aggiustare le grandi linguette anteriori in velcro sulla fronte.

Tenere ferma la cuffia.

- Passo 7: *Collegare le linguette superiori*

Montare le linguette superiori sulla sommità della testa e regolarle fino a quando non si ha un'ottima aderenza. Ci possono essere dei piccoli spazi vuoti che saranno colmati dalla cuffia termica aderente.

- Passo 8: *Indossare la cuffia termica*

Per indossare la cuffia termica, continuare a tenere ferma la cuffia di raffreddamento mentre la cuffia termica viene tirata sopra di essa.

Potrebbe essere più facile tirarla verso il basso dai fori per le orecchie.

Lisciare la cuffia a partire dall'alto, lungo i lati e sul retro, fino ad ottenere

uno stretto contatto su tutte le parti della testa.

- *Passo 9: Posizionare il sottogola*

Fissare il sottogola su entrambi i lati della cuffia. Posizionare centralmente la parte imbottita sul mento e tirare verso il basso le cinghiette laterali.

- *Passo 10: Regolare*

Regolare la vestibilità della cuffia termica riposizionando le linguette sulla parte superiore della testa. La cuffia deve essere aderente, ma non troppo stretta. È importante che le cuffie siano posizionate diritte sulla testa e che la cuffia termica non copri le orecchie.

- *Passo 11: Trattamento*

La cuffia verrà indossata per tutta la durata dell'infusione e del tempo di post-raffreddamento. Se durante questo periodo si ha la necessità di andare in bagno, si può chiedere al medico come staccare la cuffia per qualche minuto.

Se, durante il trattamento la cuffia di raffreddamento si sposta o se sta scomoda, avvisare lo staff per aggiustarla.

- *Passo 12: Dopo il trattamento*

Dopo il trattamento, il medico scollegherà la cuffia dalla macchina. Per togliere le cuffie, aprire il sottogola e sollevare delicatamente entrambe le cuffie. Le linguette in velcro possono essere lasciate sulla cuffia per indossarla con facilità al trattamento successivo.<sup>22</sup>

Il raffreddamento viene generalmente avviato 30 minuti prima dell'infusione, questo tempo viene chiamato: tempo di pre-raffreddamento (PCT). Il tempo di pre-raffreddamento serve per far raggiungere, alla pelle del cuoio capelluto, il grado di temperatura al suo picco più basso nel momento in cui il farmaco entra nei follicoli piliferi. La temperatura intradermica o sottocutanea del cuoio capelluto durante il raffreddamento del cuoio capelluto tende ad essere in media intorno ai 22 ° C.

Tuttavia, il basso intervallo di temperatura del cuoio capelluto può variare da un paziente all'altro per ragioni sconosciute. Può essere dovuto a differenze nell'azione isolante delle strutture del cuoio capelluto (capelli, derma e tessuto sottocutaneo), dissipazione del

calore, anatomia del cranio e reazione termica riflessa alla vasocostrizione. Quelli con temperatura intradermica del cuoio capelluto inferiore a 18 ° C hanno maggiori probabilità di avere una migliore protezione dei capelli con il raffreddamento del cuoio capelluto. La procedura di raffreddamento viene mantenuta durante l'infusione chemioterapica e mantenuta per un periodo di tempo anche dopo la sua fine. Questo periodo di tempo viene chiamato: tempo di raffreddamento post-infusione (PICT), e varia a seconda del regime chemioterapico (da 45 a 90 minuti, fino a un massimo di 150 minuti). Ad oggi, la durata precisa del PICT è ancora da stimare. Idealmente, il PICT dovrebbe considerare la farmacocinetica dell'esposizione all'agente citotossico e/o ai suoi metaboliti attivi, che corrispondono alle concentrazioni plasmatiche di picco, all'emivita del farmaco e alle potenziali interazioni. <sup>11</sup>

Tabella 7

Come mostrato nella tabella, vi è un periodo di raffreddamento pre-infusione di 30 minuti. Dopo aver completato l'infusione, l'agente chemioterapico è ancora attivo nel sangue. Il trattamento di raffreddamento del cuoio capelluto continuerà per un ciclo di raffreddamento post-infusione, che in genere dura 60-150 minuti a seconda del farmaco chemioterapico e della dose.



### 3.3.2 Fattori che influenzano il successo del Raffreddamento del cuoio capelluto.

Il successo del Raffreddamento del cuoio capelluto può variare in base a vari fattori.

Il confronto diretto di vari studi sul raffreddamento del cuoio capelluto è significativamente limitato dalla marcata eterogeneità della ricerca esistente. Esiste una sostanziale variabilità tra i principali elementi del disegno dello studio, inclusi farmaci chemioterapici, dosaggi, cicli, via di somministrazione, dispositivo di raffreddamento del cuoio capelluto, procedure, metodo di valutazione e temperature del cuoio capelluto, che

rendono il confronto statistico diretto un'impresa problematica. Allo stato attuale, i dati presentano diversi livelli di successo per la protezione del raffreddamento del cuoio capelluto da parte della CIA e suggeriscono che il grado relativo di protezione dipende da fattori inclusi, ma non limitati a:

- a. Caratteristiche proprie del paziente,
- b. Corretto adattamento del cappuccio,
- c. Temperatura del cuoio capelluto raggiunta,
- d. Farmaco chemioterapico somministrato,
- e. Dose e combinazione dei farmaci chemioterapici,
- f. Durata del Raffreddamento.

*a. Caratteristiche proprie del paziente:*

Per quanto riguarda le caratteristiche del paziente, in un ampio studio osservazionale multicentrico nei Paesi Bassi, hanno concluso che il raffreddamento del cuoio capelluto era più efficace in giovane età, nei pazienti di sesso maschile e nei pazienti con un tipo di capelli caucasico. In uno studio di modello al computer, hanno scoperto che lo spessore dello strato di capelli era correlato alla temperatura della pelle del cuoio capelluto durante il raffreddamento del cuoio capelluto. Questo può spiegare la minore efficacia del raffreddamento del cuoio capelluto nei pazienti con capelli neri africani, che hanno uno spesso strato di capelli che funge da strato isolante tra il cappuccio di raffreddamento e il cuoio capelluto.<sup>23</sup> Incide anche la funzionalità epatica del paziente, secondo diversi studi, il raffreddamento del cuoio capelluto non impedisce la CIA nella maggior parte dei pazienti con evidenza biochimica di funzionalità epatica anormale. Questo può essere previsto sulla base della farmacocinetica della chemioterapia che viene metabolizzata dal fegato. Per questi farmaci, una funzionalità epatica compromessa è associata a concentrazioni plasmatiche più elevate e prolungate.<sup>23</sup>

*b. Corretto adattamento del cappuccio:*

Un altro fattore molto importante per il successo, come detto prima, è il corretto montaggio della cuffia di raffreddamento; il contatto tra la calotta fredda e la pelle del cuoio capelluto è importante per abbassare la temperatura della pelle in modo omogeneo e, se la cuffia non si adatta correttamente, si verranno a creare delle aree scoperte dove il cuoio capelluto non raggiunge le temperature desiderate.<sup>23</sup>



Figura 11

In Figura 11 si possono osservare le aree calve dove il cappuccio freddo non si adattava correttamente.

*c. Temperatura del cuoio capelluto raggiunta:*

Ulteriori punti tecnici come la temperatura ottimale per il raffreddamento del cuoio capelluto non sono ancora noti, ma diversi studi hanno dimostrato che le temperature inferiori a 22 ° C sono le più efficaci.

Una temperatura sottocutanea di 22°C è una temperatura di "soglia" necessaria per un raffreddamento efficace, ed esiste una stretta relazione tra temperature epicutanee e sottocutanee durante il raffreddamento: 22°C sottocutanei corrispondono ad una temperatura epicutanea di 19°C. Come accennato in precedenza, in un recente studio, Komen et al. (2016) hanno scoperto che i pazienti con cancro al seno la cui temperatura del cuoio capelluto è stata ridotta a 18 ° C avevano meno probabilità di richiedere una parrucca dopo il trattamento con antracicline.<sup>9</sup>

*d. Farmaco chemioterapico somministrato:*

Il tipo di regime chemioterapico può influire sull'efficacia del raffreddamento del cuoio capelluto, poiché gli effetti citotossici di ciascun farmaco sul follicolo pilifero sono variabili e dipendono in gran parte dal suo meccanismo d'azione, dalla disposizione del farmaco, dal metabolismo / cinetica e dalla suscettibilità genetica del singolo paziente.

L'analisi ad interim dello studio SCALP ha dimostrato un tasso di ritenzione dei capelli con taxani del 65% e con antracicline del 22%. I soggetti esposti a taxani e combinazioni di antracicline mostrano maggiori istanze di CIA nonostante siano sottoposti a raffreddamento del cuoio capelluto rispetto ad altre combinazioni di chemioterapia o monoterapie. L'effetto sinergico di taxani e antracicline insieme produce un'alopecia aggressiva che, quando presente, spesso produce una scarsa risposta al raffreddamento

del cuoio capelluto (25-36%). Solo uno studio, che utilizza questo regime chemioterapico, ha ottenuto risultati eccezionali, con l'81,8% dei pazienti che hanno evitato l'alopecia e l'hanno attribuita alla somministrazione consecutiva, piuttosto che simultanea, di taxani e antracicline.<sup>24</sup>

*e. Dose e combinazione dei farmaci chemioterapici:*

Diverse indagini hanno scoperto che il dosaggio del farmaco (ad esempio, dosi di doxorubicina superiori o inferiori a 50 mg) e la spaziatura dei cicli di chemioterapia (ad esempio, doxorubicina somministrata ogni 3 settimane rispetto a 5-6 settimane) influenzano anche l'efficacia del raffreddamento del cuoio capelluto nella prevenzione dell'alopecia. Il più delle volte, i tempi di chemioterapia e infusione non possono essere controllati in modo sicuro ed etico entro i limiti degli studi di prevenzione della CIA, quindi questi fattori limitano il confronto diretto a causa dei diversi profili farmacocinetici e degli effetti sul successo dell'ipotermia del cuoio capelluto.<sup>24</sup>

*f. Durata del raffreddamento:*

La durata del raffreddamento del cuoio capelluto potrebbe influenzare l'effetto protettivo dei capelli del raffreddamento del cuoio capelluto. Nella maggior parte degli studi, il tempo di pre-raffreddamento (tempo tra l'inizio del raffreddamento del cuoio capelluto e l'inizio dell'infusione endovenosa della chemioterapia) varia da 5 a 30 minuti. Presso il Medical Center Alkmaar, si è misurato le temperature seriali della pelle del cuoio capelluto durante il raffreddamento del cuoio capelluto in soggetti sani e pazienti con cancro per determinare il tempo di raffreddamento pre-infusione ottimale. In 27 individui trattati con raffreddamento del cuoio capelluto con il sistema Paxman, la temperatura del cuoio capelluto ha raggiunto un livello costante di circa 18 ° C dopo 45 minuti. Questi dati preliminari suggeriscono che, poiché non si è verificata alcuna ulteriore riduzione della temperatura, un tempo di raffreddamento pre-infusione di 45 minuti sembra ottimale quando il tappo non è stato preraffreddato. Sebbene il tempo di raffreddamento pre-infusione sia ben noto, c'è molta incertezza sul tempo di raffreddamento post-infusione. Teoricamente, il periodo di raffreddamento dopo l'infusione della chemioterapia deve essere correlato alla farmacocinetica dell'esposizione all'agente citostatico e ai suoi metaboliti attivi. Tuttavia, la ricerca sul tempo di raffreddamento post-infusione è molto scarsa. Nella pratica quotidiana, i tempi di raffreddamento post-infusione vanno da 15 minuti a 4 ore. Uno studio che ha confrontato l'effetto di un tempo post-infusione più

breve nei pazienti trattati con docetaxel (90 vs 45 minuti) non ha mostrato alcuna differenza nei risultati sulla conservazione dei capelli (95% vs 79% dei pazienti non aveva bisogno di copricapo). Pertanto, è stato avviato un nuovo studio su docetaxel in cui i pazienti sono randomizzati tra 45 o 20 minuti di tempo di raffreddamento post-infusione. Al contrario, per le pazienti con cancro al seno che sono trattate con chemioterapia adiuvante per la quale il raffreddamento del cuoio capelluto è meno efficace (circa il 50% senza copricapo), si indaga se prolungare il tempo di raffreddamento post-infusione a 150 minuti sia favorevole.<sup>23</sup>

### **3.3.3 Eventi avversi e controindicazioni del Raffreddamento del cuoio capelluto**

La tolleranza del paziente al raffreddamento del cuoio capelluto è imprevedibile e altamente variabile.

Il raffreddamento del cuoio capelluto ha dimostrato di essere una cura di supporto ben tollerata, i risultati ottenuti dai pazienti sembrano indicare alti livelli di comfort e accettabilità con evidenza di effetti collaterali solo minori e reversibili. Complessivamente ha un buon profilo di sicurezza senza casi segnalati di reazioni sistemiche. Gli eventi avversi più comunemente riportati con raffreddamento del cuoio capelluto sono di basso grado e includono:

- Intolleranza al freddo,
- Peso del cappuccio,
- Cefalea lieve e transitoria,
- Nausea,
- Vertigini,
- Dolore toracico,
- Claustrofobia,
- Lesioni termiche da freddo sotto forma di congelamento (sono state segnalate solo per i tappi freddi, non per i tappi circolanti liquidi).

Gli effetti collaterali spesso, possono essere alleviati con coperte o cuscini aggiuntivi, cambiamento di posizionamento e antidolorifici.

Il disagio e gli effetti collaterali possono contribuire all'interruzione precoce del raffreddamento del cuoio capelluto, mentre la notizia di ricrescita più rapida dei capelli

dopo il trattamento influenza la decisione di continuare. Inoltre, gli studi hanno scoperto che gli abbandoni dei pazienti si verificano principalmente nei primi cicli e, solo raramente, più tardi nel trattamento.

Una preoccupazione per il raffreddamento del cuoio capelluto è il potenziale effetto negativo delle metastasi del cuoio capelluto poiché il processo di raffreddamento riduce i livelli di farmaci citotossici nel cuoio capelluto stesso e le cellule tumorali che si sono seminate nel cuoio capelluto potrebbero non ricevere un'adeguata chemioterapia durante l'ipotermia, consentendo loro di crescere in un secondo momento.

Nel 2006, Christodoulou et al. hanno eseguito studi su una serie di 227 pazienti con cancro al seno che hanno subito il raffreddamento del cuoio capelluto con un cappuccio freddo durante la chemioterapia. Due delle pazienti con cancro al seno (0,88%) hanno sviluppato metastasi del cuoio capelluto. Nel 2009, Lemieux et al. hanno riportato uno studio su 640 pazienti con cancro al seno, l'86,4% ha ricevuto raffreddamento del cuoio capelluto durante la chemioterapia neoadiuvante o adiuvante. Sei pazienti (1,1%) nel gruppo di raffreddamento del cuoio capelluto di 553 e un paziente nel gruppo di controllo di 87 (1,2%) hanno sviluppato metastasi del cuoio capelluto. Il tasso di metastasi del cuoio capelluto nel gruppo di raffreddamento del cuoio capelluto e nel gruppo di controllo non era statisticamente diverso, così come il tasso complessivo di sopravvivenza ( $p = 0,40$ ). Grevelman e Breed hanno esaminato 56 studi sulla CIA e hanno riportato metastasi del cuoio capelluto solo in 9 su circa 2.500 pazienti.<sup>24</sup>

Il raffreddamento del cuoio capelluto non è indicato per i pazienti con sensibilità al freddo, malattia da agglutinina fredda, crioglobulinemia, criofibrinogenemia e distrofia da freddo post-traumatica. Non è raccomandato per i pazienti con tumori ematologici, che sono a più alto rischio di metastasi cutanee.<sup>11</sup>

### **3.3.4 Efficacia del Raffreddamento del cuoio capelluto con il sistema automatico: alcuni studi presenti in letteratura.**

#### **❖ *COOLHAIR: uno studio prospettico randomizzato***

COOLHAIR è uno studio prospettico randomizzato monocentrico aperto, condotto presso il National Center for Tumor Diseases, Heidelberg da agosto 2014 a dicembre 2016. Sono state prese in considerazione 79 pazienti sottoposti a chemioterapia neo-

adiuvante per il carcinoma mammario precoce (EBC) sono stati randomizzati al raffreddamento del cuoio capelluto 41 pazienti (CAP) e all'osservazione 38 pazienti (NoCAP). Per la randomizzazione sono state utilizzate buste numerate in sequenza, sigillate opache (SNOSE) e il disegno è stato eseguito da personale non coinvolto nello studio in altro modo. Tutti i pazienti hanno ricevuto 18-24 settimane di chemioterapia a base di antracicline e/o taxano. Il raffreddamento del cuoio capelluto è stato eseguito dal sistema di DigniCap. Il raffreddamento è iniziato 30 minuti prima di ogni infusione di chemioterapia ed è stato mantenuto per tutto il tempo e per 60-120 minuti dopo il completamento del trattamento a seconda del programma specifico. La temperatura pre-impostata del refrigerante era di 3-5 °C.

Prima di ogni ciclo di chemioterapia, sono stati valutati i seguenti risultati: perdita di capelli mediante misurazioni dei risultati riportate dal paziente, valutazione del personale e documentazione fotografica standardizzata, QoL e eventi avversi. Inoltre, sono stati eseguiti test di trazione dei capelli e tricogrammi purché fosse disponibile un numero sufficiente di capelli. Il test di trazione viene eseguito tirando saldamente su un gruppo di circa 50 capelli. È positivo se più del 10% dei capelli viene tirato via. Un tricogramma è un metodo semi-invasivo per valutare l'attività del follicolo pilifero basato sull'esame microscopico dell'estremità prossimale del fusto del capello dopo aver strappato più di 50 capelli dalla regione occipitale. Normalmente, una media dell'89% dei capelli sono in anagen (fase di crescita), il 10% in telogen (fase di riposo) e l'1% è in fase catagen (fase di transizione). L'endpoint primario era il tasso di alopecia riportato dal paziente secondo una versione modificata della Scala Dean. La conservazione dei capelli è stata definita come perdita di capelli  $\leq$  grado 2 ( $\leq$  50%). Gli endpoint secondari erano il tasso di alopecia determinato dal personale medico, il tasso di utilizzo di parrucche/sciarpe, la tollerabilità e la qualità della vita (QoL). Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato di revisione etica della Facoltà di Medicina di Heidelberg. Tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato scritto.<sup>25</sup>

○ *Risultati:*

La conservazione dei capelli è stata osservata nel 39,3% dei pazienti nel braccio CAP rispetto allo 0% nel braccio NoCAP ( $p < 0,001$ ). L'uso di parrucche/sciarpe era significativamente meno frequente nel gruppo CAP (40,7% vs 95,5% fuori casa prima del ciclo 3,  $p < 0,001$ ). Il tasso di abbandono è stato del 31,7% e del 34,2% rispettivamente

nel braccio CAP e NoCAP. Le ragioni principali dell'abbandono sono state la perdita di capelli, gli eventi avversi (CAP) e la randomizzazione nel braccio di controllo. Non si sono osservate differenze di efficacia tra regimi a base di antracicline e non a base di antracicline. QoL non differiva tra i bracci dello studio.

l'81,5% dei pazienti era soddisfatto del raffreddamento del cuoio capelluto e il 66,7% dei pazienti avrebbe scelto nuovamente il raffreddamento del cuoio capelluto, come dimostrato dai risultati di un sondaggio telefonico a 12 mesi.



Figura 12

Documentazione fotografica standardizzata di pazienti con raffreddamento del cuoio capelluto nei pazienti A, B e C, nessun raffreddamento del cuoio capelluto nel paziente D.

Nella Figura n° 12 i pazienti A e B mostrano una conservazione dei capelli di successo (grado Dean Scale  $\leq 2$ ). Il paziente C non mostra alcun successo con il raffreddamento del cuoio capelluto (Dean Scale grado  $> 2$ ). Il paziente D ha rasato la testa dopo il ciclo 2 a causa della completa alopecia.<sup>25</sup>

○ *Conclusioni:*

Questo studio si aggiunge all'evidenza che il raffreddamento del cuoio capelluto previene efficacemente la CIA in un numero significativo di pazienti. Questa opzione deve essere resa disponibile per i pazienti sottoposti a chemioterapia neo-adiuvante per EBC.

○ *Limitazioni:*

A causa delle piccole dimensioni del campione dello studio, le conclusioni, specialmente nei sottogruppi degli endpoint secondari, sono limitate. Sebbene lo studio abbia raggiunto il suo endpoint primario, per ulteriori studi l'endpoint primario dovrebbe essere la QoL e non la conservazione dei capelli, rendendo necessarie dimensioni del campione più grandi. Un'altra limitazione dello studio è l'alto tasso di abbandono in entrambi i bracci dello studio con possibili pregiudizi nelle coorti di pazienti.

○ *Eventi avversi del dispositivo/ tollerabilità:*

Complessivamente, l'86,8% dei pazienti ha avuto eventi avversi correlati al dispositivo nell'analisi. L'evento avverso più doloroso è stato quello dei brividi, che sono stati riportati come gravi nel 63,1% dei pazienti (n = 24). Il 18,4% (n = 7) dei pazienti ha riportato forti mal di testa. Due pazienti hanno interrotto il raffreddamento del cuoio capelluto a causa di eventi avversi correlati al dispositivo.<sup>25</sup>

❖ *Studio pilota dell'Ospedale Universitario di Lund in Svezia*

Dal settembre 1998 al dicembre 2001, 74 pazienti donne nel reparto di oncologia dell'ospedale universitario di Lund sono state sottoposte a ipotermia del cuoio capelluto durante la somministrazione della chemioterapia. A tutte le pazienti in procinto di iniziare il trattamento per il carcinoma ovarico o endometriale metastatico presso l'unità di oncologia ginecologica è stata offerta la partecipazione allo studio pilota non randomizzato. L'ipotermia del cuoio capelluto è stata ottenuta utilizzando il sistema digitalizzato per il raffreddamento controllato del cuoio capelluto DigniCap. Il raffreddamento del cuoio capelluto è iniziato 30 minuti prima della somministrazione della chemioterapia. La temperatura del cuoio capelluto è stata mantenuta a +5°C per tutta la somministrazione del farmaco e per almeno 30 minuti dopo l'interruzione dell'infusione. Tredici diversi regimi chemioterapici sono stati utilizzati nella coorte di studio. La maggior parte delle pazienti presentava carcinoma ovarico epiteliale (81%). Di questi, il 40% ha ricevuto trattamenti di prima linea e il 60% è stato trattato per recidive. I trattamenti più comuni sono stati paclitaxel-carboplatino (41% dei pazienti in studio) ed epirubicina-gemcitabina (24% dei pazienti dello studio). Trentanove pazienti hanno ricevuto taxani (paclitaxel o docetaxel), a 26 sono state somministrate antracicline (epirubicina o doxorubicina) e a cinque è stato somministrato un trattamento combinato

taxano-antracicline. Nello studio sono stati inclusi altri tre pazienti con cancro al seno (due in trattamento adiuvante, uno con malattia metastatica), otto pazienti con stadio IIA-IIB di Mb Hodgkin e uno sottoposto a trattamento adiuvante per sarcoma. Inoltre, sono state incluse due donne in trattamento per tumori a cellule germinali ovariche con bleomicina adiuvante, etoposide e cisplatino (BEP).

Dopo la sessione preliminare di chemioterapia, ai pazienti è stato chiesto prima di ogni ciclo di valutare soggettivamente la loro perdita di capelli rispetto al basale. A questo scopo è stata utilizzata una scala analogica visiva (VAS 0-10; 0 = nessuna perdita di capelli, 10 = alopecia totale). L'uso delle parrucche è stato documentato come "mai", "a volte" o "sempre". Disagi come mal di testa, freddo e dolore al cuoio capelluto sono stati valutati anche utilizzando il sistema VAS (0 = nessuno, 10 = il più grave possibile). Ogni paziente è stato esaminato al basale, alla fine del trattamento e al follow-up per le metastasi cutanee del cuoio capelluto.<sup>23</sup>

○ *Risultati:*

la protezione totale contro l'alopecia si è verificata nei soggetti trattati con combinazioni di antracicline o singolo taxano. Mentre è stata raggiunta un'ottima prevenzione nei pazienti sottoposti a terapia combinata paclitaxel-carboplatino (scala VAS: perdita mediana di capelli di 2,5). Combinando antracicline e taxani invece, è stato ottenuto un valore VAS mediano di 6.

Nessuno dei 18 pazienti trattati con epirubicina-gemcitabina o singolo taxano ha mai usato una parrucca. La perdita di capelli in questi gruppi, nella scala VAS variava da 0 a 2, con un valore mediano di 0. Tra i 30 pazienti trattati con paclitaxel e carboplatino, 19 (63%) hanno riferito di non aver mai usato una parrucca. Sette di queste 30 donne usavano una parrucca per la maggior parte del tempo, mentre cinque delle 30 indicavano l'uso della parrucca come "a volte", "raramente" o "all'aperto".

Otto pazienti di Mb Hodgkin trattati con doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD) hanno manifestato un punteggio mediano di perdita di capelli di VAS 1. Una donna di questo gruppo (punteggio mediano di perdita di capelli VAS di 7) ha interrotto l'uso del dispositivo di raffreddamento del cuoio capelluto secondario alla perdita di capelli che si è verificata durante il terzo ciclo e probabilmente secondaria a un cappuccio applicato liberamente (durante il suo secondo ciclo di chemioterapia). Tra i

restanti sette pazienti con ABVD, la prevenzione dell'alopecia ha avuto successo (VAS mediana di 0).

Due pazienti trattati con BEP per tre cicli hanno perso la maggior parte dei loro capelli ed entrambi hanno riferito di usare parrucche.



Figura 13

Immagine A: prima della chemioterapia; B: dopo sei cicli di gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup>) ed epirubicina (75 mg/m<sup>2</sup>)

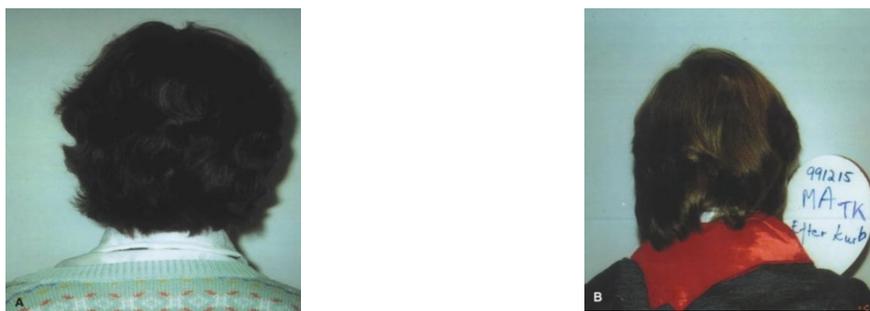


Figura 14

Immagine A: prima della chemioterapia; B: dopo sei cicli di carboplatino (AUC 5) e paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>)

○ *Limiti/ostacoli:*

L'efficacia può essere ostacolata da un lungo tempo di infusione. Quando si combinano due agenti epilatori in regimi prolungati come BEP o paclitaxel, epirubicina e carboplatino (TEC), la prevenzione della caduta dei capelli nel nostro studio si è rivelata insoddisfacente. Sono in corso studi per esaminare una temperatura del cuoio capelluto ancora più bassa e tempi di raffreddamento più lunghi. L'applicazione cap e la gestione del sistema sono facili da usare e non richiedono molto tempo per il personale infermieristico. Tuttavia, tempi di raffreddamento molto lunghi possono essere un ostacolo in un reparto oncologico occupato.

○ *Eventi avversi del dispositivo / tollerabilità:*

Il raffreddamento del cuoio capelluto era generalmente molto ben tollerato. Il disagio del paziente era modesto tra l'intero gruppo di 74 pazienti. Gli unici pazienti che hanno riportato punteggi VAS >5 per disagio (mal di testa e raffreddamento) erano cinque giovani donne trattate per la malattia di Hodgkin. Due degli otto pazienti dello studio con questo tipo di cancro hanno interrotto il raffreddamento del cuoio capelluto durante il corso della chemioterapia, uno a causa del solo disagio e l'altro a causa della perdita di capelli (VAS 7) e del disagio. Questi due sono stati gli unici soggetti che hanno interrotto l'uso del dispositivo di raffreddamento del cuoio capelluto durante la chemioterapia. La cessazione prematura del raffreddamento del cuoio capelluto all'interno di un ciclo non è mai stata necessaria. L'investimento di tempo da parte degli infermieri per bagnare i capelli, applicare il cappuccio e iniziare il raffreddamento è stato inferiore a 10 minuti per paziente.<sup>26</sup>

❖ *Studio prospettico unicentrico condotto in India*

Si trattava di uno studio osservazionale prospettico avviato dallo sperimentatore, condotto presso un centro terziario di cura del cancro situato a Nashik, Maharashtra, India. Lo studio ha arruolato 100 pazienti (94 femmine e 6 maschi) sono stati pianificati per la chemioterapia per vari tumori, dal 01 febbraio 2019 al 31 gennaio 2020. Nello studio sono stati inclusi pazienti di età  $\geq 18$  anni, pianificati per il trattamento chemioterapico o pazienti palliativi con una durata di vita prevista di almeno  $\geq 12$  mesi.

59 pazienti sono stati sottoposti a trattamento radicale, mentre 41 pazienti sono stati trattati con intento palliativo. Poiché il tumore primario più comune nella coorte, 40 pazienti hanno ricevuto antracicline, 45 pazienti hanno ricevuto taxani e 9 pazienti hanno ricevuto una combinazione di entrambi.

Il comitato etico istituzionale ha approvato il protocollo di studio (SCICIA2020) e sono stati ottenuti moduli di consenso informato scritti da tutti i pazienti.

È stato utilizzato il sistema di raffreddamento refrigerato del cuoio capelluto approvato dalla FDA (Paxman Scalp Cooling system). Personale tecnicamente addestrato ed esperto è stato coinvolto nella conduzione dell'intera procedura. Dopo aver smorzato i capelli, è stato applicato il balsamo, la sessione di raffreddamento del cuoio capelluto è stata iniziata 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia al fine di raggiungere la

temperatura operativa (raffreddamento pre-infusione, 15 °C), mantenendo la temperatura del cuoio capelluto durante la chemioterapia (raffreddamento dell'infusione, 3 °C) e 90 minuti dopo il completamento della chemioterapia (raffreddamento post-infusione, 15 °C).

La valutazione dell'alopecia è stata effettuata in conformità con il sistema di classificazione CTCAE e le fotografie cliniche scattate. L'estensione dell'alopecia è stata analizzata al basale, durante ogni sessione e 4 settimane dall'ultima sessione di raffreddamento del cuoio capelluto. La conservazione dei capelli è stata definita come alopecia di grado 0 e grado 1 (grado 0 - nessuna perdita di capelli; Grado 1 - perdita di capelli del <50% del normale per quell'individuo che non richiede una parrucca ), il fallimento della conservazione dei capelli è stato definito come lo sviluppo di alopecia di grado 2 (grado 2 - perdita di capelli di  $\geq 50\%$  rispetto al normale che è facilmente evidente agli altri; una parrucca o un parrucchino è necessario se il paziente desidera camuffare completamente la perdita di capelli). L'endpoint primario era il tasso di conservazione dei capelli (sviluppo di alopecia di grado 2), mentre l'endpoint secondario era il paziente che riportava effetti tossici, intollerabilità e interruzione del raffreddamento del cuoio capelluto. Gli effetti tossici sono stati determinati da eventi avversi segnalati dal paziente come mal di testa, freddo, dolore e tenerezza del cuoio capelluto. La tollerabilità è stata definita come la percentuale di pazienti che hanno completato tutti i cicli pianificati di chemioterapia durante l'utilizzo del sistema di raffreddamento del cuoio capelluto. La ricrescita dei capelli è stata valutata a 4, 8 e 12 settimane. Si effettuerà anche un follow-up continuo per determinare un'incidenza di metastasi del cuoio capelluto.<sup>27</sup>

○ *Risultati:*

I risultati sono stati valutati da due medici indipendenti sulla base delle fotografie scattate alla testa dei pazienti in varie direzioni durante le loro visite.

Il tasso di conservazione dei capelli dell'intera coorte è stato del 31% (alopecia CTCAE Grado 0 11%, Alopecia Grado 1 20%). Dopo una singola sessione di raffreddamento del cuoio capelluto, il 33% dei pazienti ha interrotto l'interruzione a causa dell'alopecia di grado 2. Il numero mediano di sessioni di raffreddamento del cuoio capelluto era 2. 45 pazienti su 68 hanno ricevuto più di 2 sessioni di raffreddamento del cuoio capelluto. Dai risultati ottenuti, è risultato evidente che la conservazione dei capelli differiva rispetto al

sesso dei pazienti con marcata conservazione dei capelli nei pazienti di sesso maschile rispetto alle pazienti di sesso femminile.

Nei pazienti di sesso maschile, il tasso di conservazione dei capelli è stato del 100% e le sessioni medie di raffreddamento del cuoio capelluto sono state 6. L'esordio mediano dell'alopecia di grado 2 è stato di 41,5 giorni (Range da 7 a 169 giorni). Il tasso di ricrescita dei capelli 4 settimane dopo l'ultima sessione di chemioterapia in pazienti che hanno continuato il raffreddamento del cuoio capelluto dopo lo sviluppo di alopecia di grado 2 è stato del 64%. Con il raffreddamento del cuoio capelluto, l'insorgenza dell'alopecia di grado 2 è stata significativamente più lunga nei pazienti in chemioterapia con taxano rispetto alla chemioterapia con antracicline. Entro la fine di 105 giorni, l'alopecia di grado 2 è stata osservata nel 52% dei pazienti che assumevano taxani e nel 76% dei pazienti che hanno ricevuto antracicline.<sup>27</sup>



Figura 15  
Rappresentazione fotografica della caduta dei capelli in  
pazienti arruolati nello studio.

In Figura 15:

- I. Donne trattate con taxani,
- II. Donne e uomini trattati con antracicline,
- III. Uomini trattati con taxani,
  - A. Al basale,
  - B. Dopo 6 settimane,
  - C. Dopo 8 settimane,
  - D. Dopo l'inizio della chemioterapia, e ricrescita dei capelli dopo 8 settimane.
  - E. A 12 settimane dopo la chemioterapia
    - *Eventi avversi / tollerabilità:*

Il raffreddamento del cuoio capelluto è stato ben tollerato, circa il 25% dei pazienti ha subito un raffreddamento del cuoio capelluto fino all'ultimo ciclo pianificato di

chemioterapia, di cui il 4% continuava ancora il raffreddamento del cuoio capelluto anche al momento della valutazione. La maggior parte dei pazienti ha manifestato lievi effetti collaterali come brividi (7%) e brividi con mal di testa (6%). La ragione più comune per l'interruzione del raffreddamento del cuoio capelluto è stata l'alopecia di grado 2 (63%) e l'intolleranza al freddo (4%). Di tutti i pazienti inclusi nello studio, solo un paziente aveva sviluppato metastasi del cuoio capelluto dopo una singola sessione di raffreddamento del cuoio capelluto, che era in chemioterapia con taxano e successivamente interrotto a causa dell'intolleranza al freddo. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi correlati al dispositivo.

○ *Limiti / ostacoli:*

Si è osservato un basso livello di conservazione dei capelli rispetto agli studi precedenti. Una possibile ragione per una così bassa conservazione dei capelli potrebbe essere dovuta alle fotografie scattate in varie direzioni. Alla fine, la conservazione dei capelli dipende fortemente da molti altri fattori come lo stato di prestazione dei pazienti, le caratteristiche intrinseche del paziente, lo spessore dei capelli, le comorbidità, il tipo di regime chemioterapico, la dose del farmaco, il metabolismo, la durata dell'infusione, il tempo di raffreddamento post-infusione, la forma della testa, il raccordo del cappuccio, il tipo di sistema di raffreddamento del cuoio capelluto e la temperatura di raffreddamento del cuoio capelluto.<sup>27</sup>

L'etnia svolge un ruolo importante nell'efficacia del raffreddamento del cuoio capelluto. La differenza nelle proprietà biochimiche dei capelli, nelle caratteristiche fisiche come (spessore, lunghezza, quantità, ondulazione) e nel tasso di crescita dei capelli è determinata dal background etnico. Questi fattori potrebbero contribuire ai tassi di rottura dei capelli.

La dimensione del cuoio capelluto è anche più grande nei maschi, ciò comporta un adattamento migliore ai cappucci del cuoio capelluto Paxman progettati per la popolazione caucasica. Molte pazienti di sesso femminile che avevano una circonferenza della testa più piccola, avevano problemi con il cappuccio del cuoio capelluto allentato, per il quale era stato ordinato un cappuccio del cuoio capelluto più piccolo per risultati migliori.<sup>27</sup>

## ***RELAZIONE FINALE: IL MIO VISSUTO IN ONCOLOGIA – DH***

### ***4.1 Esperienza di tirocinio nel reparto di Oncologia - DH di Macerata***

Fare tirocinio nel reparto di Oncologia è un'esperienza che ti segna e ti cambia la vita allo stesso tempo. Io ho avuto questa occasione nel periodo di febbraio e di marzo 2021, attraverso il tirocinio formativo offerto dall'università. Ho avuto l'opportunità di trascorrere cinque settimane all'interno del reparto di Oncologia Day Hospital di Macerata, di vivere a 360° la realtà al suo interno e di toccare con mano l'immensa fragilità, ma allo stesso tempo forza e volontà d'animo, che caratterizza i pazienti accolti ogni giorno in questo reparto. Il cancro è una malattia che entra in modo improvviso nella vita e in modo violento ne interrompe la continuità. Trascina la persona in un profondo senso di incertezza e di impotenza; incertezza perché la paura di soffrire o di morire è più forte di qualsiasi altro sentimento, toglie le energie per riuscire a vivere la quotidianità e, il futuro improvvisamente svanisce e viene avvolto da una nube di insicurezza e preoccupazione per il domani. Impotenza in quanto gli eventi che si susseguono fin dal primo istante in cui si scopre di essere passati improvvisamente da uno stato di salute a quello di malattia, sembrano essere fuori da ogni possibile controllo e niente sembra essere affrontabile come lo era prima. Investe tutte le dimensioni dell'esistenza: psicologica, fisica, umana e spirituale. Da questa esperienza porto a casa un bagaglio di insegnamenti preziosi, una mole di emozioni vissute che non avrei mai immaginato di provare. Tutto questo lo devo al personale sanitario, che con estrema professionalità e empatia è riuscito a trasmettermi i valori fondamentali che un infermiere oncologico deve possedere. Il rapporto con il paziente oncologico inizia dal momento in cui arriva la sua diagnosi, l'infermiere si trova, a quel punto, a percorrere insieme al paziente tutte le tappe che porteranno ad un trattamento della patologia stessa. L'assistito attraversa, in questo percorso, diversi stati d'animo: dalla paura alla disperazione, fino ad una accettazione della condizione oppure, nei casi più gravi una forma di depressione. Qui la figura dell'infermiere è fondamentale per saper assistere il paziente attuando tutte le possibili procedure per evitare il sorgere di gravi forme di depressione nell'assistito, indirizzando lo stato d'animo del paziente verso l'accettazione. Con questa esperienza ho capito nel profondo il significato di "empatia", cioè porsi in maniera immediata nello stato d'animo o nella situazione di un'altra persona, con nessuna o scarsa partecipazione emotiva. Il

paziente pone nella figura dell'infermiere una fiducia elevata in quanto l'ansia, la paura e l'angoscia sono sensazioni che spesso il paziente non riesce ad esprimere al medico, ma che lascia trasparire più facilmente all'infermiere. L'infermiere deve utilizzare questa fiducia per rafforzare la voglia di reagire alla malattia e contrastare gli atteggiamenti di rassegnazione e apatia. Qui entra in gioco l'abilità imprescindibile dell'infermiere di assumere un atteggiamento empatico andando a creare una relazione di massima fiducia con il paziente, attraverso l'ascolto, il dialogo e la disponibilità all'aiuto. Tutti ingredienti necessari per garantire all'assistito la dignità che ogni essere umano merita fino all'ultimo istante della vita. Ho imparato a vedere l'assistito non più solamente come "paziente" ma più come "persona", "essere umano"; a volte, dentro i reparti ospedalieri questo aspetto tende a dissolversi dietro l'impostazione, ancora arretrata, di infermieri come semplici esecutori di compiti. Qui ho potuto osservare invece, la vera essenza dell'infermiere cioè quella di assumere un ruolo fondamentale nell'assistenza ai pazienti, cercando di rispondere ai loro bisogni, collaborando con gli altri professionisti con l'obiettivo di formulare un piano assistenziale adeguato.

Il cancro mette di fronte alla persona delle sfide difficili, a volte insormontabili da superare e il cambiamento dell'immagine corporea, in seguito ai vari cicli di chemioterapia è uno scalino enorme che si interpone tra la malattia e la volontà di guarire. Osservare le donne sottoporsi al trattamento con la DigniCap mi ha fatto riflettere su quanto valore diamo noi donne ai capelli. Solo in questi casi si scopre quanto importanti siano determinate cose che nella vita di tutti i giorni crediamo irrисorie e insignificanti. Quando una donna si sottopone alla chemioterapia la percezione che ha di sé viene messa a dura prova ed è necessaria una transizione verso un nuovo sé. Grazie al trattamento DigniCap ho visto negli occhi delle donne che vi si sottoponevano, una scintilla di speranza che, in questi casi, si rivela fondamentale per non perdere di vista l'obiettivo, cioè quello della guarigione.

## ***4.2 Testimonianze del personale infermieristico del reparto di Oncologia - DH di Macerata***

Da dicembre 2018, all'interno del reparto di Oncologia – DH di Macerata è presente il sistema automatico di raffreddamento del cuoio capelluto DigniCap, donata all'ospedale da "Banca Marche". Per l'ospedale è sicuramente un motivo di crescita e sviluppo, è una grande occasione per offrire l'opportunità di poter usufruire di un trattamento mirato alla prevenzione della CIA.

Così ho voluto raccogliere le esperienze personali del personale infermieristico che si è interfacciato con la Dignicap. Ho chiesto loro di riportare riflessioni, ricordi, testimonianze o un fatto che hanno vissuto personalmente seguendo il percorso di donne che hanno deciso di intraprendere questo trattamento, una storia che è rimasta indelebile nei loro ricordi. Alcune di loro, hanno risposto alla mia proposta e sono riportate qui sotto tutte le testimonianze raccolte.

### **Coordinatrice:**

*“Ecco la mia esperienza con la Dignicap: ovviamente il mio punto di vista è diverso dal punto di vista infermieristico che gestisce giornalmente e direttamente il dispositivo e si interfaccia quotidianamente con i pazienti.*

*Innanzitutto dico che non è un dispositivo esente da disagi per il paziente, ma va bilanciato tra vantaggi e effetti collaterali.*

*Sono state trattati circa 80 pazienti all'anno dal 2019, la maggior parte donne (se non ricordo male abbiamo gestito solo un uomo). Chi sceglie l'uso di questo dispositivo, motivato dall'evitare l'alopecia da terapia oncologica, considera comunque il tempo aggiuntivo con il caschetto, tempo di terapia. Il freddo non viene riferito dai pazienti come problematico, avvertito come fastidio solo nei primi 20 minuti quando c'è l'abbassamento della temperatura. Poi se ci sono risultati positivi (i capelli non cadono) la donna è motivata a proseguire.*

*Come all'opposto, quando l'alopecia si presenta comunque in modo importante, la donna sceglie di non continuare ad usare il caschetto.*

*Le donne e, a volte uomini richiedono l'uso del caschetto refrigerante per evitare almeno l'alopecia: effetto collaterale di alcuni trattamenti chemioterapici e che guardandoti allo specchio ti ricorda la malattia.”*

## **Infermiera:**

*“Quando parliamo di Donne e Uomini coraggiosi, noi dell’Oncologia, ne vediamo tanti e quotidianamente affrontiamo con loro, ogni gradino che li accompagna ad un porto sicuro di guarigione o almeno, noi aspiriamo a questo. Ci avvaliamo di tanti presidi, di tante opportunità che rendono il paziente non solo “colui che viene curato” ma la centralità della cura. La presa in carico totalitaria di quello che, in un periodo di vita delicato e spesso turbolento, viene totalmente messo in discussione per le molteplici incertezze. Una delle nostre opportunità, con cui ci confrontiamo perennemente, consiste in un macchinario chiamato Dignicap. All’inizio può spaventare, ed è stato così anche per noi infermiere, ma poi, ci si prende confidenza e diventa un alleato per la cura, seppur opzionale, alla malattia. Parliamo di donne e uomini che per lo più, sostengono terapie legate alla malattia del tumore al seno. La Dignicap in questo caso, apporta una grande opportunità di cura, che con un caschetto gradualmente refrigerato e tanta tenacia, porta ad una vasocostrizione del bulbo pilifero affinché non vi sia una caduta repentina dei capelli laddove la terapia provoca una vasodilatazione ed una volta raggiunta la temperatura di 3/5 gradi, si procede con la terapia divisa in due tempi: tempo d’infusione e tempo di raffreddamento che persiste dopo il termine per poi ritornare alla normalità della temperatura climatica.*

*Di storie ne abbiamo tante. Gli occhi spaventati non si dimenticano come non si dimentica la forza di volontà, per sé stessi, per i figli, per i familiari o semplicemente per la società. L’alopecia spaventa, il non riconoscersi più come donna anche. Possiamo solo imparare. Nel periodo in cui Cecilia è stata con noi, ha sicuramente toccato con mano, l’immensa forza di volontà che travolge tutti noi sempre, da persone che potrebbero solo che disperarsi e non lo fanno. Mi piace ricordare una delle prime ragazze a cui abbiamo proposto questo macchinario: alta, bionda molto giovane e bella come il sole. Occhi azzurri che ti scavano dentro. Dopo la prima terapia, perde buona parte dei capelli poiché la garanzia non è assoluta. Il margine che possa verificarsi alopecia, seppur in piccola parte, può verificarsi. Così è stato, con nostro rammarico per tanti motivi. Lei non si è mai arresa. Mai l’abbiamo vista triste o affranta. Lei ha continuato ad effettuare tutti i cicli di terapia (in totale 16) con il turbante e la Dignicap e ad uno dei nostri progetti di prevenzione, a seguito di una cena sociale, durante un gioco, vinse uno shampoo districante per capelli mossi. Vi lascio immaginare la situazione agghiacciante*

*che si era creata in sala, terminata con una grande risata di Lorena (nome di fantasia) che ha trascinato dietro tutto il gruppo che ad oggi, ancora esiste e collabora per aiutare altre Donne a vivere meglio giorni terribili. Questo comporta una grande scelta di umanità perché nulla può e deve essere mai dato per scontato.”*

#### **Infermiera:**

*“La storia che voglio raccontare inizia prima della Dignicap. È la storia di una giovane infermiera, da poco mamma, che si trova a rimanere in un DH di oncologia per caso (anche se le piace pensare un po’ per merito) mentre si stava creando un nuovo progetto nel 2001. Questa giovane infermiera, eccellente nelle sue competenze, con grandi capacità relazionali ed empatiche, ha sempre pensato di poter fare la differenza in un percorso di cura non perdendo mai di vista il risultato, cioè la guarigione dei suoi pazienti. Passa qualche anno, le competenze aumentano e con loro un'unica macchia: il pensiero (mai rivelato) di quanto fossero stupide quelle persone, non solo donne, che anziché pensare alla loro vita pensano ai loro capelli!*

*Sono serviti diversi anni, parecchi corsi per capire cosa succede dopo una diagnosi oncologica, confronti professionali e non, un percorso personale fuori dall'ambiente ospedaliero per non essere travolta dalla vita dei suoi pazienti e, da tutto questo, sono uscita io. Dopo vent'anni di oncologia continuo ancora a pensare che la vita sia più importante dei capelli ma quando mi trovo di fronte a un paziente ho imparato a non sottovalutare, sminuire o deridere questo effetto collaterale. Ho imparato a rispettare il problema e quanto questo possa fare la differenza nella qualità della vita.*

*Non mi sottoporrei mai ad un trattamento con Dignicap, il gioco non vale la candela!”*

*Ho imparato ad accantonare questo pensiero, riguarda me, persona sana.*

*Gli studi scientifici ci dicono che è una possibilità, va usata, proposta e sponsorizzata.*

*Quasi niente si può scegliere iniziando un percorso di cura oncologico, quasi tutti i pazienti si fidano/affidano all'equipe di cura.*

*Far comprendere il funzionamento, spiegare in cosa consiste, dare fiducia al trattamento e stare vicino al paziente nei primi minuti fa la differenza.*

*Così, crescendo, questa giovane infermiera ora crede in questa opportunità, cerca di incoraggiare i pazienti che possono usufruirne senza colpevolizzare chi abbandona, sempre "scazzata" perché aumenta il carico di lavoro ma sempre in prima fila per gioire e godere dei buoni risultati ottenuti, quando ci sono.”*

### **Infermiera**

*“Che dire! Non nego la mia perplessità e la mia indignazione quando è arrivato in reparto “quell'apparecchio infernale” o “frigorifero portatile” o come si vuol chiamare. La prima cosa che ho pensato è stato: “ Ci mancava pure questo, non basta la mole di lavoro che abbiamo”. Invece devo dire che utilizzandolo e vedendo la gioia e la soddisfazione delle pazienti mi sono ricreduta completamente. Innanzitutto il mio scetticismo era dato dal fatto che ero convinta che non sarebbe bastato solo un po’ di freddo e ghiaccio per non far perdere i capelli con la maledetta “rossa”, invece abbiamo avuto dei risultati importanti e con alcune terapie direi eccellenti e con altre soddisfacenti!*

*Per molte pazienti di qualsiasi età, e questo va specificato, è stato fondamentale non aver perso i capelli ed aver conservato la propria immagine (considerando che buona parte di esse hanno anche subito una mutilazione) e questa condizione ha permesso di affrontare sicuramente con più serenità tutto l'iter terapeutico e nonostante la chemioterapia, alcune hanno riferito che si sono sentite meno malate guardandosi allo specchio e che sono state in grado di poter andare a lavoro e addirittura in palestra senza disagio.*

*In conclusione la propongo fermamente a tutte come una grande opportunità e non vincolante alla terapia essendo comunque anche impegnativa, ma assolutamente da provare!”*

### **Infermiera:**

*“Uno degli aspetti psicologici più difficili da affrontare quando ci si ammala di cancro è la perdita di capelli. Una persona completamente calva e soprattutto una donna calva ci fa pensare subito ad una persona malata. Alcune donne affrontano questo come il “minore dei mali” ma la maggior parte la vive come una dichiarazione di malattia e come una distruzione della propria immagine corporea. L'apparecchiatura Dignicap consente di ridurre notevolmente la caduta dei capelli. Come dice la parola stessa la “Dignicap” dona dignità alle donne alle prese con questa problematica. È secondo me un grosso passo avanti nel percorso di UMANIZZAZIONE delle cure in ambito oncologico. In questo modo ci sentiamo di curare non solo il tumore ma la persona in maniera integrale e quello che prima sembrava solo un aspetto secondario oggi trova margini di risoluzione grazie a queste attrezzature. Le donne, che spesso sono già molto provate da una*

*chirurgia che cambia notevolmente l'immagine di sé stesse, hanno in questo modo la possibilità di continuare a guardarsi allo specchio e di non perdere la propria identità.”*

**+ Infermiera**

*“La mia esperienza riguardante la Dignicap è positiva in quanto è una opportunità che viene data ad una paziente DONNA a non perdere completamente la sua identità e femminilità. La notizia che debba iniziare una terapia con la probabilità di non perdere i capelli sicuramente rende la cosa meno forte ed insuperabile. Ma dobbiamo comunque essere chiari nel far capire loro che la Dignicap oltre a richiedere un grosso sacrificio sia di tempistiche che sopportazione del casco a basse temperature, l'eventualità che non funzioni è oltre il 57% e sicuramente dipende molto dalla terapia in questione. È una grande opportunità senza però perdere di vista l'obiettivo che è quello di fare terapia e guarire.”*

**+ Infermiera**

*“La Dignicap ha reso meno ostile il percorso che le donne devono affrontare con la chemioterapia, perché il dispiacere per la perdita dei capelli in tanti casi supera emotivamente il problema della malattia. Il dispiacere di perdere i capelli riguarda non solo le tante giovani donne che si trovano ad affrontare il tumore ma le donne di qualsiasi età e laddove si verifichi un importante diradamento dei capelli, nonostante il trattamento Dignicap, sono poche le donne che lo vogliono interrompere e proseguire solo con la chemioterapia.”*

**+ Infermiera**

*“Ogni giorno, lavorando in reparto, posso constatare la forza delle pazienti, che decidono di fare la chemioterapia con il caschetto Dignicap. Scegliendo questo metodo e, consapevoli del disagio del freddo causato dalla macchina, vedono una possibilità di mantenere la loro femminilità non perdendo i capelli. A volte questo risultato non è fattibile per il paziente ma resta comunque un'opportunità.”*

## ***MATERIALI E METODI***

È stata utilizzata una metodologia di revisione integrativa per assimilare le prove provenienti da diversi approcci metodologici di ricerca. È stata condotta una ricerca bibliografica sui maggiori data base Medline attraverso Pub Med, Chinal, Google scholar, per identificare articoli che andassero a studiare il fenomeno dell'alopecia chemio-indotta e le principali tecniche di prevenzione. la ricerca si è concentrata in misura maggiore sul raffreddamento del cuoio capelluto per il trattamento dell'alopecia indotta dalla chemioterapia (CIA). Per la ricerca del materiale sono state utilizzate termini chiave "key word" come: *alopecia, hair loss, cancer, chemotherapy, cancer therapy, scalp cooling, scalp* incrociati con termini mesh come *hypothermia, hypothermic hood, cold hood, hair preservation*. Sono stati inclusi studi degli ultimi venti anni e presi in considerazione trial clinici condotti con rigorosa metodologia, pubblicati in lingua inglese e italiana; tra questi, sono stati inclusi studi randomizzati controllati (RCT) e studi clinici controllati (CCT) che hanno riportato l'efficacia di qualsiasi intervento per la prevenzione della CIA rispetto a quello dei controlli (placebo o nessun trattamento). Le bibliografie degli studi inclusi sono state sottoposte a screening per ricercare ulteriori pubblicazioni idonee. In primo luogo, sono stati valutati i titoli e gli abstract degli articoli cercati, successivamente si è valutato il testo completo degli articoli selezionati e determinato la loro idoneità per questa ricerca. Gli articoli inclusi sono stati letti in dettaglio e le informazioni pertinenti sono state riassunte in una tabella dati (inserita negli allegati) che riporta: nome dello studio, nome degli autori, nome della rivista, anno di pubblicazione e tipo di disegno di studio, popolazione "campione dello studio", obiettivo dello studio e infine i risultati principali dello studio.

## ***RISULTATI***

La ricerca bibliografica ha identificato 27 rapporti, di cui 15 studi sono stati considerati rilevanti. L'alopecia indotta dalla chemioterapia è associata ad un aumento dello stress psicosociale rispetto all'immagine corporea, all'autostima e alla sessualità. La sua incidenza è stimata al 65%, anche se la prevalenza e la gravità della caduta dei capelli sono correlate a diversi fattori di rischio, tra cui: aspetti legati al trattamento come la dose del farmaco, il regime di somministrazione, ma anche caratteristiche legate al paziente come l'età, le comorbidità, la presenza di qualsiasi tipo di alopecia (più frequentemente alopecia androgenetica) e lo stato nutrizionale e ormonale. La CIA è generalmente reversibile e i capelli di solito ricrescono dopo 3-6 mesi. Anche se temporaneamente i nuovi capelli possono mostrare cambiamenti di colore e/o consistenza. Sebbene rari, sono riportati casi di alopecia permanente, con grave ritardo o senza ricrescita dei capelli, associati a chemioterapia ad alte dosi o alla somministrazione di busulfan e ciclofosfamide, ed è probabilmente la conseguenza di un danno delle cellule staminali del follicolo pilifero. Varie tecniche sono state utilizzate nel tentativo di prevenire l'alopecia indotta dalla chemioterapia, tra cui la compressione del cuoio capelluto, il raffreddamento del cuoio capelluto e terapie mediche come il minoxidil e la vitamina D3. Sebbene ognuna di queste tecniche si sia dimostrata promettente negli studi sugli animali, il raffreddamento del cuoio capelluto è il meglio studiato ed è l'unica modalità con efficacia documentata negli esseri umani. Gli studi randomizzati sul raffreddamento del cuoio capelluto sono scarsi e ci sono poche informazioni sui determinanti del risultato. L'efficacia del raffreddamento del cuoio capelluto per la conservazione dei capelli dipende dalla dose e dal tipo di chemioterapia, con risultati meno favorevoli a dosi più elevate. La temperatura sembra essere un fattore determinante. Vari studi suggeriscono che per la conservazione dei capelli è necessaria una temperatura sottocutanea del cuoio capelluto inferiore a 22 ° C. I dati disponibili suggeriscono che questa tecnologia è più efficace per i regimi chemioterapici a base di taxano rispetto ai regimi chemioterapici a base di antracicline. Gli eventi avversi più frequenti del raffreddamento del cuoio capelluto includono: dolore al cuoio capelluto, mal di testa e brividi, ma è tollerabile per la maggior parte dei pazienti inclusi in recenti studi clinici. Dati retrospettivi suggeriscono che l'incidenza delle metastasi del cuoio capelluto legate al raffreddamento del cuoio capelluto è bassa e non dovrebbe limitare l'uso di questa tecnologia.

## ***CONCLUSIONE***

L'alopecia indotta dalla chemioterapia (CIA) è una forma temporanea, ma dal punto di vista psicologico alquanto devastante, di perdita di capelli.

Più classi di agenti con diversi meccanismi d'azione sono state valutate in modelli animali della CIA. La maggior parte di questi agenti protettivi ha un'attività limitata a un singolo agente chemioterapico. In confronto, il calcitriolo e la ciclosporina A hanno uno spettro più ampio di attività e, si è dimostrato che possono prevenire contro la CIA da più agenti chemioterapici. Tra i tre agenti che sono stati valutati negli esseri umani, AS101 e Minoxidil sono stati in grado di ridurre la gravità o abbreviare la durata della CIA, ma non hanno potuto prevenire la CIA.

Nel 1970, l'ipotermia del cuoio capelluto è stata introdotta come misura preventiva contro lo sviluppo della CIA. Nei primi anni il raffreddamento del cuoio capelluto veniva eseguito attraverso impacchi di ghiaccio tritavo, a volte, associato al laccio emostatico. Il disagio nel paziente era molto elevato, ma nonostante questo, essendo l'unico metodo conosciuto in quei anni, i pazienti si sottoponevano a trattamenti molto fastidiosi e dolorosi pur di avere una piccola speranza di non perdere i capelli.

Successivamente, con il passare degli anni e con lo sviluppo della tecnologia sono entrati nel mercato dispositivi innovativi volti a diminuire sempre di più il disagio del paziente e aumentare l'efficacia nella prevenzione della CIA. Si utilizzava aria fredda, confezioni di gel, fino ad arrivare ai giorni d'oggi dove vediamo l'utilizzo sempre più frequente di tappi raffreddati elettronicamente con un refrigerante liquido che circola attraverso un'unità refrigerata collegata. Numerosi studi, ricercati dalla letteratura, forniscono prove dell'efficacia del raffreddamento del cuoio capelluto per prevenire la CIA, anche se i risultati variavano a causa delle differenze nel regime chemioterapico, nella tecnica di raffreddamento, nella modalità di somministrazione e nei fattori del paziente. Ad oggi, non sono state stabilite linee guida chiare per un uso ottimale del raffreddamento del cuoio capelluto come modalità di trattamento e la sua efficacia rimane sconosciuta. Tuttavia, il raffreddamento del cuoio capelluto rimane il metodo più utilizzato per la prevenzione della CIA e nel dicembre 2015 la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha autorizzato il sistema di raffreddamento del cuoio capelluto DigniCap per la commercializzazione e l'Orbis di Paxman Coolers ha ricevuto l'autorizzazione nel 2017. Per la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), il raffreddamento del cuoio

capelluto è una raccomandazione di Categoria 2A per ridurre l'incidenza dell'alopecia indotta dalla chemioterapia per i pazienti sottoposti a chemioterapia con cancro al seno. Per la Società Europea di Oncologia Medica (ESMO), il raffreddamento del cuoio capelluto è una raccomandazione di trattamento di categoria IIB.

Il principale approccio medico per prevenire o ridurre al minimo la perdita di capelli indotta dalla chemioterapia rimane il raffreddamento del cuoio capelluto, mentre il minoxidil topico può accelerare la ricrescita dei capelli.

## ***DISCUSSIONE***

La CIA è un effetto collaterale significativo che compromette la qualità della vita dei malati di cancro. Il superamento della CIA rappresenta un'area di bisogni insoddisfatti, specialmente per le donne. Uno strumento appropriato in grado di misurare l'impatto della CIA deve essere progettato e convalidato al fine di determinare la reale misura in cui la CIA compromette la qualità della vita.

In considerazione del fatto che il cancro viene solitamente trattato con combinazioni di chemioterapici, un trattamento efficace della CIA richiederebbe probabilmente agenti efficaci per diversi chemioterapici con diversi meccanismi d'azione. La protezione dovrebbe essere selettiva per i follicoli piliferi (ad esempio, applicazione topica), in modo tale che l'efficacia antitumorale della chemioterapia non sia compromessa.

Dopo aver fornito una revisione di diversi aspetti biologici e clinici della CIA, ci siamo concentrati sulla ricerca per la sua prevenzione. Nonostante il ben consolidato tasso di successo del ~50% del raffreddamento del cuoio capelluto, le prove cliniche e biologiche suggeriscono che è possibile migliorare ulteriormente.

Nel complesso, i risultati di CCT e RCT fino ad oggi suggeriscono che l'ipotermia del cuoio capelluto rappresenta un'efficace misura preventiva per la CIA, ma l'applicazione attuale deve essere valutata e ottimizzata per risultati migliori. Inoltre, sono necessari ulteriori studi per chiarire più chiaramente la fisiopatologia della CIA. Una maggiore comprensione di questi complessi meccanismi consentirà lo sviluppo di approcci e trattamenti più preventivi per indirizzare l'alopecia indotta dal trattamento del cancro, oltre a facilitare potenzialmente il miglioramento di metodi preesistenti come il raffreddamento del cuoio capelluto. Gli studi attuali si sono quasi tutti concentrati sull'efficacia con scelte arbitrarie per tempi e temperature di raffreddamento. È necessaria un'adeguata ricerca aggiuntiva, compresi studi sul tempo e il controllo della temperatura, così come l'aggiunta di topici durante il raffreddamento del cuoio capelluto. Idealmente, l'uso del raffreddamento del cuoio capelluto dovrebbe essere personalizzato per ogni paziente. Se il livello di soglia della temperatura del cuoio capelluto è un problema critico, i tempi e la tecnica del raffreddamento del cuoio capelluto devono essere adattati alle misurazioni individuali della temperatura della pelle. Per consigliare i pazienti su base individuale per quanto riguarda il raffreddamento del cuoio capelluto per la prevenzione

della CIA, fattori come la temperatura ottimale e il tempo di raffreddamento post-infusione devono essere studiati ulteriormente.

Pertanto, dovremmo condurre studi volti a migliorare i risultati e cercare di migliorare la fornitura di informazioni. Le attività educative dovrebbero includere aspetti come l'impatto della CIA, il desiderio del paziente per la conservazione dei capelli, l'efficacia e la sicurezza.

C'è un urgente bisogno di studi prospettici che valutino i pazienti durante e dopo i loro trattamenti per identificare la reale incidenza e gravità di queste condizioni e per chiarire le basi meccanicistiche dell'alopecia associata a questi farmaci e di conseguenza di progettare strategie di gestione basate sull'evidenza.

## BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- 
- <sup>1</sup> F. Bray, J. F. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, CA. *Cancer J. Clin*, pp. 394-424,.
- <sup>2</sup> Pontieri, G. (2018). Elementi di Patologia Generale e Fisiopatologia Generale. In G.M.Pontieri, *Elementi di Patologia Generale e Fisiopatologia Generale* (p. 860). Firenze: Piccin Nuova Libreria S.p.A Padova.
- <sup>3</sup> <https://www.iss.it/tumori>
- <sup>4</sup> [https://ec.europa.eu/health/non\\_communicable\\_diseases/cancer\\_it](https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/cancer_it)
- <sup>5</sup> <https://www.airc.it/news/impatto-del-cancro-le-stime-per-il-2020-in-europa-1020>
- <sup>6</sup> <https://www.humanitas.it/enciclopedia/principi-attivi/antineoplastici-antitumorali/>
- <sup>7</sup> <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/chemioterapia>
- <sup>8</sup> <https://www.aimac.it/libretti-tumore/chemioterapia>
- <sup>9</sup> Christopher John Dunnill, W. A.-T. (2017). A Clinical and Biological Guide for Understanding Chemotherapy-Induced Alopecia and Its Prevention. *The Oncologist*, 23(1): 84–96.
- <sup>10</sup> A. Rossi, M. F. (2017). Chemotherapy-induced alopecia management: clinical experience and practical advice. *J Cosmet Dermatol. Author manuscript*, 16 (4): 537-541.
- <sup>11</sup> Giselle de Barros Silva, K. C. (2020). Scalp cooling to prevent chemotherapy-induced alopecia. *An Bras Dermatol.* , 95(5): 631–637.
- <sup>12</sup> <https://oncologypro.esmo.org/>
- <sup>13</sup> <https://www.uptodate.com/>
- <sup>14</sup> Paul J. Hesketh, D. B. (2004). Chemotherapy-induced alopecia: psychosocial impact and therapeutic approaches. *Supportive Care in Cancer* , 12, pages 543–549.
- <sup>15</sup> Azael Freitas-Martinez, J. S. (2018). Persistent chemotherapy-induced alopecia, persistent radiotherapy-induced alopecia, and hair growth disorders related to endocrine therapy or cancer surgery. *J Am Acad Dermatol*, 80(5): 1199–1213.
- <sup>16</sup> Kirsten van Alphen, A. V. (2020). Giving A Face to Chemotherapy-Induced Alopecia: A Feasibility Study on Drawings by Patients. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 7(2): 218–224.

- 
- <sup>17</sup> Marco Mulders, A. V. (2008). The impact of cancer and chemotherapy: Perceptual similarities and differences between cancer patients, nurses and physicians. *European Journal of Oncology Nursing*, Pages 97-102.
- <sup>18</sup> Jie Wang, Z. L.-S. (2006). Protection Against Chemotherapy-Induced Alopecia. *Pharmaceutical Research* volume, 23, pages 2505–2514.
- <sup>19</sup> Toshihiko Tsuda, Y. O. (2001). Inhibitory effect of M50054, a novel inhibitor of apoptosis, on anti-Fas-antibody-induced hepatitis and chemotherapy-induced alopecia. *European Journal of Pharmacology*, Volume 433, Pages 37-45.
- <sup>20</sup> Gensure, R. C. (2014). Parathyroid hormone-related peptide and the hair cycle – is it the agonists or the antagonists that cause hair growth? *Experimental Dermatology*, volume 23, Pages 865-867.
- <sup>21</sup> <https://dignicap.com/scalp-cooling/>
- <sup>22</sup> [https://dignicap.com/wp-content/uploads/2021/07/Global-Patient-Guide\\_IT-0521.pdf](https://dignicap.com/wp-content/uploads/2021/07/Global-Patient-Guide_IT-0521.pdf)
- <sup>23</sup> Manon M.C. Komen, C. H. (2013). Factors Influencing the Effectiveness of Scalp Cooling in the Prevention of Chemotherapy-Induced Alopecia. *The Oncologist*, 18(7): 885–891.
- <sup>24</sup> Vidhi V. Shah, T. C. (2018 ). Scalp hypothermia as a preventative measure for chemotherapy-induced alopecia: A review of controlled clinical trials. *Author manuscript*, 32(5): 720–734.
- <sup>25</sup> Katharina Smetanay, P. J. (2019). COOLHAIR: a prospective randomized trial to investigate the efficacy and tolerability of scalp cooling in patients undergoing (neo)adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 173, pages135–143.
- <sup>26</sup> Mona Ridderheim, M. B. (2003). Scalp hypothermia to prevent chemotherapy-induced alopecia is effective and safe: A pilot study of a new digitized scalp-cooling system used in 74 patients. *Supportive Care in Cancer* , 11, pages371–377.
- <sup>27</sup> Shruti Kate, R. P. (2021). Safety and efficacy of scalp cooling system in preventing chemotherapy induced alopecia - A single center prospective study. *Cancer Treatment and Research Communications*, Volume 26.

## ALLEGATI

N°	TITOLO	BANCA DATI	AUTORI, RIVISTA DI PUBBLICAZIONE, DATA DI PUBBLICAZIONE, DISEGNO DELLO STUDIO	POPOLAZIONE "CAMPIONE" DELLO STUDIO	OBIETTIVO DELLO STUDIO	RISULTATI PRINCIPALI
1	Chemotherapy-induced alopecia management: Clinical experience and practical advice	Pub med	1) A. Rossi 1, M C Fortuna 1, G Caro 1, G.Pranteda 1, V.Garelli 1, U. Pompili 1, M. Carlesimo 2 2) 2017 3)Review	Analizzati 43 RCT	Identificare strategie di prevenzione dell'alopecia chemio indotta.	Non ci sono studi che identificano e dimostrano strategie di prevenzione per tanto sono necessari studi prospettici per questo obiettivo
2	Scalp cooling to prevent chemotherapy-induced alopecia	Pub med	1) Silvia GB, Ciccolini K, Donati A, Hurk C. 2) 2020 3) Revisione della letteratura	Analizzati 69 RCT	Fornire una panoramica sul raffreddamento del cuoio capelluto e della CIA.	Il raffreddamento del cuoio capelluto è un'opzione approvata e generalmente ben tollerata per prevenire la CIA e può ridurre al minimo il peso del trattamento del cancro e i potenziali danni alla QoL e al benessere psicosociale dei pazienti.
3	A Clinical and Biological Guide for Understanding Chemotherapy-Induced Alopecia and Its Prevention	Pub med	1) Christopher John Dunnill , Wafaa Al-Tameemi , Andrew Collett , Iain Stuart Haslam , e Nikolaos Theodoros Georgopoulos, 2) 2017 3) Review	Analizzati 131 RCT	Comprendere le caratteristiche molecolari del follicolo pilifero umano (HF), come diversi agenti antitumorali danneggiano l'HF per causare la CIA e la successiva fisiopatologia dell'HF. Valutare noti ed emergenti modalità di prevenzione che hanno mirato a ridurre o prevenire la CIA.	Il raffreddamento del cuoio capelluto è l'unica modalità disponibile sicura e approvata dalla Food and Drug Administration statunitense. La probabilità che un paziente che utilizzi il raffreddamento del cuoio capelluto durante la chemioterapia mantenga abbastanza capelli da non richiedere una parrucca è di circa il 50%
4	Familiarity, opinions, experiences	Pub med	1) Mijke Peerbooms , Corina JG van	178 pazienti, 64 infermieri e 132 medici	indagare la familiarità e le opinioni dei	Con tassi di successo previsti rispettivamente del 35% e del 50%, il 36% e il 54% dei pazienti

	and knowledge about scalp cooling: a Dutch survey among breast cancer patients and oncological professionals		den Hurk, Wim PM Breed 2) Asia-Pacific journal of oncology nursing vol. 2,1 3) 2015 4)Studio trasversale (questionari)		pazienti e l'atteggiamento e la conoscenza dei professionisti oncologici sul raffreddamento del cuoio capelluto nei Paesi Bassi.	utilizzerebbero nuovamente il raffreddamento del cuoio capelluto (SC)
5	Efficacy and tolerance of a scalp-cooling system for prevention of hair loss and the experience of breast cancer patients treated by adjuvant chemotherapy	Springer Link	1) Christel Protière, Katrin Evans, Jacques Camerlo, Marie-Pierre d'Ingrado, Geneviève Macquart-Moulin, Patrice Viens, Dominique Maraninchi & Dominique Genre 2) Supportive care in cancer 3) 2002 4) RCT	105 pz hanno ricevuto il trattamento di raffreddamento del cuoio capelluto, 109 pz no.	Valutare l'applicabilità e l'efficacia di un sistema di raffreddamento del cuoio capelluto.	Questo studio dimostra che il raffreddamento del cuoio capelluto era un metodo efficace di protezione contro la perdita di capelli causata dalla chemioterapia. Il suo uso di routine come parte della chemioterapia adiuvante, specialmente nei tumori con bassa prevalenza di metastasi del cuoio capelluto, dovrebbe essere considerato.
6	The physical, psychological and social experiences of alopecia among women receiving chemotherapy: An integrative literature review	Pub med	1) Vanessa Boland, Anne-Marie Brady, Amanda Drury 2) European Journal of Oncology Nursing 3) 2020 4) Revisione integrativa	Analizzati 23 studi	Condurre una revisione integrativa dell'ambito delle esperienze fisiche, psicologiche e sociali delle donne che hanno sperimentato l'alopecia indotta dalla chemioterapia (CIA).	C'è disparità nelle prove attuali per quanto riguarda l'esperienza della CIA per le donne tra i gruppi di età più avanzata, con forme più rare di cancro, tumori ematologici maligni e quelli che ricevono cure palliative o modalità di trattamento mirate.
7	Management of Chemotherapy-Induced Alopecia With Scalp Cooling	Pub med	1) Megan Kruse and Jame Abraham 2) Journal of Oncology	Analizzati 18 RCT	Comparare vari metodi per prevenire l'alopecia chemio indotta	Il metodo del raffreddamento del cuoio capelluto è il metodo meglio studiato ed è l'unica modalità con efficacia coerente documentata negli esseri umani.

			Practice 3) 2018 4) Revisione Integrativa			
8	Scalp hypothermia as a preventative measure for chemotherapy-induced alopecia: A review of controlled clinical trials	Pub med	1) Shah VV, Wikramanayake TC, DelCanto GM, van den Hurk C, Wu S, Lacouture ME, Jimenez JJ 2) J Eur Acad Dermatol Venereol. 3) 2018 4) Review	Analizzati 46 RCT	Fornire una revisione aggiornata e confronti affiancati di studi clinici controllati e randomizzati che valutano l'ipoteremia del cuoio capelluto per la prevenzione della CIA.	I risultati di RCT fino ad oggi suggeriscono che l'ipoteremia del cuoio capelluto rappresenta un'efficace misura preventiva per la CIA, ma l'applicazione attuale deve essere valutata e ottimizzata per risultati migliori. Inoltre, a livello di base, sono necessari ulteriori studi per chiarire la fisiopatologia fondamentale della CIA.
9	Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling	Elsevier	1) E.G. Grevelman W.P.M. Breed 2) European Society for Medical Oncology 3) 2004 4) Review	Analizzati 60 studi	Si concentra sull'efficacia del trattamento del raffreddamento del cuoio capelluto, gli effetti collaterali, i possibili svantaggi e le controversie in queste aree.	Il raffreddamento del cuoio capelluto è diventato un metodo sempre più efficace per prevenire la caduta dei capelli. Sfortunatamente, molti studi erano piccoli e mal progettati e sono quindi difficili da confrontare. La maggior parte dei pazienti tollera molto bene il raffreddamento.
10	Scalp cooling in the prevention of alopecia in patients receiving depilating chemotherapy	Pub med	1) Ron IG, Kalmus Y, Kalmus Z, Inbar M, Chaitchik S. 2) Support Care Cancer 3) 1997 4) RCT	35 pz. Sottoposte a chemioterapia. (19 trattate con raffreddamento del cuoio capelluto, 16 a temperatura ambiente)	Valutare qualsiasi differenza nell'incidenza di alopecia durante il trattamento e di metastasi craniche durante il follow-up tra le pazienti con carcinoma mammario sottoposte a raffreddamento del cuoio capelluto durante la chemioterapia e quelle trattate a temperatura ambiente.	il 48% (9 pazienti) di coloro che avevano subito un raffreddamento ha sofferto di alopecia, mentre l'81% (13 pazienti) del gruppo che non aveva subito il raffreddamento ha perso i capelli del cuoio capelluto. L'implementazione dell'ipoteremia del cuoio capelluto di routine come parte del trattamento chemioterapico adiuvante, specialmente nei tumori senza tendenze alle metastasi ossee, dovrebbe essere seriamente considerata.

11	COOLHAIR: a prospective randomized trial to investigate the efficacy and tolerability of scalp cooling in patients undergoing (neo)adjuvant chemotherapy for early breast cancer	Pub med	1) Katharina Smetanay, Philippe Junio, Manuel Feißt, Julia Seitz, Jessica Cecile Hassel, Luisa Mayer, Lina Maria Matthies, Arina Schumann, André Hennigs, Jörg Heil, Christof Sohn, Dirk Jaeger, Andreas Schneeweiss & Frederik Marmé 2) 2019 3) RCT	Sono stati randomizzati 79 pazienti al raffreddamento del cuoio capelluto (CAP) o all'osservazione (NoCAP).	Definire l'efficacia del trattamento del raffreddamento del cuoio capelluto per prevenire la CIA	La conservazione dei capelli è stata osservata nel 39,3% dei pazienti nel braccio CAP rispetto allo 0% nel braccio NoCAP. Questo studio si aggiunge all'evidenza che il raffreddamento del cuoio capelluto previene efficacemente la CIA in un numero significativo di pazienti.
12	Scalp hypothermia to prevent chemotherapy-induced alopecia is effective and safe: a pilot study of a new digitized scalp-cooling system used in 74 patients	Pub med	1) Mona Ridderheim 1, Maria Bjurberg, Anita Gustavsson 2) 2003 3) Studio pilota non randomizzato	74 pz oncologiche di sesso femminile sottoposte a 13 regimi chemioterapici variabili e in contemporanea al trattamento DIGNICAP	Esaminare l'efficacia e la sicurezza di un nuovo sistema di raffreddamento del cuoio capelluto digitalizzato (DIGNICAP) e controllato per prevenire l'alopecia indotta dalla chemioterapia.	Il sistema di raffreddamento del cuoio capelluto digitalizzato, controllato, rappresenta un dispositivo efficace e sicuro che dovrebbe essere valutato clinicamente in uno studio randomizzato e in studi che utilizzano altri regimi chemioterapici per determinare temperature e durate ottimali di raffreddamento per la massima efficacia.
13	Safety and efficacy of scalp cooling system in preventing chemotherapy induced alopecia - A single center prospective study	Pub med	1) Shruti Kate, Roshankumar Patil, Dina Pathan, Rohini Vyavhare, Sheila Giuseppe, Vibin Bambino, Yasam Venkata, Rameshd RajNagarkar 2) 2021	100 pazienti affetti da differenti tumori (donne: 94 e maschi: 6)	Identificare e valutare la sicurezza, l'efficacia e la tollerabilità del dispositivo di raffreddamento del cuoio capelluto tra i pazienti con vari tumori sottoposti a chemioterapia neoadiuvante o adiuvante o palliativa con un	Il raffreddamento del cuoio capelluto è stato osservato per essere più efficace nel ridurre l'alopecia indotta dalla chemioterapia nei pazienti trattati con chemioterapia a base di taxano rispetto alle antracicline. Le sessioni di raffreddamento del cuoio capelluto sono state ben tollerate. L'interruzione delle metastasi del cuoio capelluto e del raffreddamento del cuoio capelluto è stata osservata molto rara.

			3) Studio osservazionale prospettico		possibile rischio di alopecia.	
14	Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: a literature review	Pub med	1) Julie Lemieux, Elizabeth Maunsell, Louise Provencher, 2) 2007 3) Wiley interScience 4) Literature Review	Analizzati 38 articoli	Descrivere gli aspetti dell'alopecia nella qualità della vita (QoL) nelle donne con cancro al seno	La perdita dei capelli è stata costantemente classificata tra gli effetti collaterali più fastidiosi, descritta come angosciante e capace di influenzare l'immagine del corpo.
15	The impact of cancer and chemotherapy: Perceptual similarities and differences between cancer patients, nurses and physicians	Pub med	1) Marco Muldersa, Ad Vingerhoetsa, Wim Breedb 2) 2007 3) Studio trasversale (questionari)	80 donne sopravvissute al cancro al seno, 41 infermieri, 49 medici.	Valutare e confrontare le percezioni sull'impatto del cancro e della chemioterapia degli operatori sanitari e dei pazienti	Notevole discrepanza tra le percezioni dei pazienti e dei professionisti sanitari. Per esempio infermieri hanno ampiamente sopravvalutato le relazioni con i partner e con i figli mentre i medici hanno sopravvalutato maggiormente la perdita dei capelli.
16	Scalp cooling: implementation of a program in a multisite organization.	EBSCO	1) Erica Fischer-Carlidge, Mikel Ross, Karen Hernandez, Ashley Featherstone, Curt Haase 2) 2018 3) Studio osservazionale prospettico	Otto siti all'interno di un'organizzazione, hanno iniziato a offrire simultaneamente e lo scalp cooling tramite macchina utilizzando un unico processo unificato.	Questo articolo descrive l'esperienza di una grande organizzazione multi sito (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York) che ha implementato un programma di raffreddamento del cuoio capelluto basato su macchine.	L'utilizzo di un approccio strutturato, collaborativo, interprofessionale per l'attuazione di un programma di raffreddamento del cuoio capelluto ha permesso la standardizzazione della cura tra i vari siti. Questo approccio può essere replicato in altre istituzioni sanitarie.
17	Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy	Pub med	1) Hyoseung Shin, Seong Jin Jo, Do Hun Kim, Ohsang Kwon, Seung-Kwon Myung	Analizzati 50 studi prospettici	Valutare l'efficacia di vari interventi nella prevenzione della CIA. Sono stati utilizzati	Il raffreddamento del cuoio capelluto, che è il metodo preventivo più popolare, ha ridotto significativamente il rischio di CIA, mentre il minoxidil topico al 2% e altri interventi

	py-induced alopecia: a systematic review and meta-analysis		2) international journal of cancer 3) 2014 4) revisione sistematica		come interventi: il raffreddamento del cuoio capelluto, la compressione del cuoio capelluto, una combinazione di raffreddamento e compressione, minoxidil topico e Panicum miliaceum	non hanno ridotto significativamente il rischio di CIA. I risultati suggeriscono che il raffreddamento del cuoio capelluto può prevenire la CIA nei pazienti sottoposti a chemioterapia. Tuttavia, la sicurezza a lungo termine del raffreddamento del cuoio capelluto dovrebbe essere confermata in ulteriori studi.
18	Factors influencing the effectiveness of scalp cooling in the prevention of chemotherapy-induced alopecia	Pub med	1) Manon M.C. Komen, Carolien H. Smorenburg, Corina J.G. van den Hurk, b e Johan W.R. Nortier 2) the Oncologist 3) 2013 4) Review	Analizzati 32 studi	Confronta l'efficacia del raffreddamento del cuoio capelluto con diversi regimi chemioterapici. Descrivere le tecniche che possono migliorare l'efficacia del raffreddamento del cuoio capelluto.	L'efficacia del raffreddamento del cuoio capelluto per la conservazione dei capelli dipende dalla dose e dal tipo di chemioterapia, con risultati meno favorevoli a dosi più elevate. La temperatura sembra essere un fattore determinante. Vari studi suggeriscono che per la conservazione dei capelli è necessaria una temperatura sottocutanea del cuoio capelluto inferiore a 22 ° C.
19	Cold thermal injury from cold caps used for the prevention of chemotherapy-induced alopecia	Pub med	1) Viswanath Reddy Belum, Giselle de Barros Silva, Mariana Tosello Laloni, Kathryn Ciccolini, Nancy T. Sklarin, Mario E. Lacouture 2) 2016 3) Review	Analizzati 28 articoli	Segnalare il verificarsi di lesioni termiche da freddo (congelamento) sul cuoio capelluto, a seguito dell'uso di tappi freddi per la prevenzione della CIA.	Le lesioni termiche da freddo sono probabilmente un AE poco frequente e prevenibile che può derivare da procedure di applicazione improprie del dispositivo durante il raffreddamento del cuoio capelluto.
20	Incidence of scalp metastases in breast cancer: a retrospective and cohort study in women who were offered scalp cooling	Pub med	1) Julie Lemieux 1, Carl Amireault, Louise Provencher, Elizabeth Maunsell 2) 2009	640 Donne con carcinoma mammario diagnosticato tra il 1 ° giugno 1998 e il 30 giugno 2002.	Determinare l'incidenza delle metastasi del cuoio capelluto nelle donne che utilizzavano il raffreddamento del cuoio capelluto nel setting neo adjuvante o	Questo studio ha trovato una bassa incidenza di metastasi del cuoio capelluto nelle donne con cancro al seno e in nessuno dei casi è stato il primo sito isolato di recidiva.

			3) studio di coorte retrospettivo		adiuvante e confrontarlo con quello di un gruppo di donne che non utilizzavano il raffreddamento del cuoio capelluto.	
21	Chemotherapy-Induced Hair Loss	Pub med	1) R.M. Trüeb, MD 2) Skin Therapy Letter 3) 2010 4) Review	Analizzati 21 RCT	Valutare l'esistenza di un potenziale terapeutico per la prevenzione o l'inversione della perdita di capelli indotta dalla chemioterapia.	Il principale approccio medico per prevenire o ridurre al minimo la perdita di capelli indotta dalla chemioterapia rimane il raffreddamento del cuoio capelluto, mentre il minoxidil topico può accelerare la ricrescita dei capelli
22	Chemotherapy-induced alopecia: psychosocial impact and therapeutic approaches	Pub med	1) Paul J. Hesketh, Diane Batchelor, Mitch Golant, Gary H. Lyman, Nelson Rhodes & Denise Yardley 2) Support Care Cancer 3) 2004 4) Review	Analizzati 51 RCT	Questo articolo fornisce una panoramica della CIA concentrandosi sugli aspetti psicosociali e di qualità della vita di questa complicazione. Verranno discussi gli approcci di gestione per i pazienti con CIA e verranno esaminate le modalità terapeutiche attuali e future.	Metodi efficaci per prevenire la CIA non sono attualmente disponibili; tuttavia, diverse modalità terapeutiche promettenti sono sotto studio. I nuovi sistemi di raffreddamento del cuoio capelluto sembrano essere sicuri ed efficaci nel prevenire la CIA prodotta da una serie di regimi chemioterapici. Inoltre, diverse strategie farmacologiche hanno prodotto risultati promettenti negli studi preclinici.
23	Giving A Face to Chemotherapy-Induced Alopecia: A Feasibility Study on Drawings by Patients	Pub med	1) Kirsten van Alphen, Anne Versluis, Wouter Dercksen, Henk de Haas, Rieneke Lugtenberg, Jitske Tiemensma,	Quindici pazienti di sesso femminile con diagnosi di cancro e trattate con chemioterapia sono state reclutate presso l'unità diurna	Gli individui affetti da cancro sperimentano l'impatto della chemioterapia sulla caduta dei capelli in modi diversi. Lo scopo di questo studio pilota era	I disegni hanno rivelato prevalentemente effetti fisici, piuttosto che emozioni. Le emozioni erano evidenti nel testo che i pazienti hanno scritto sotto i disegni e nella domanda aperta B-IPQ sulle conseguenze percepite dell'alopecia. L'impatto complessivo dell'alopecia emerso dai disegni

			Judith Kroep, Elizabeth Broadbent, Ad A. Kaptein, and Corina van den Hurk 2) Asia Pac J Oncol Nurs 3) 2020 4) intervista semi-strutturata	oncologica di un ospedale universitario nei Paesi Bassi.	di esplorare le esperienze di alopecia dei pazienti attraverso i disegni dei pazienti.	e dal B-IPQ corrispondeva alle informazioni ricavate dalle interviste, ovvero delusione, insicurezza, tristezza e confronto.
24	Persistent chemotherapy-induced alopecia, persistent radiotherapy-induced alopecia, and hair growth disorders related to endocrine therapy or cancer surgery	Pub med	1) Azael Freites-Martinez, Jerry Shapiro, Corina van den Hurk, Shari Goldfarb, Joaquin Jimenez, Anthony M. Rossi, Ralf Paus, Mario E. Lacouture, 2) J Am Acad Dermatol 3) 2018 4) Review	Analizzati 103 articoli	Facilitare una migliore comprensione dei disturbi dei capelli nei sopravvissuti al cancro, in modo che possano essere forniti un adeguato supporto e terapie idonee.	Il raffreddamento del cuoio capelluto è diventato lo standard più utilizzato per la prevenzione dell'alopecia indotta dalla chemioterapia, mostrando una prevenzione di grado 2 (>50% di alopecia) nel 51-67% dei pazienti. Tuttavia, non ci sono dati di follow-up a lungo termine disponibili sull'efficacia del raffreddamento del cuoio capelluto per prevenire la pCIA.
25	Protection Against Chemotherapy-Induced Alopecia	Pub med	1) Jie Wang, Ze Lu, Jessie L.-S. Au 2) Pharm Res 3) 2006 4) Review	Analizzati 108 articoli	L'obiettivo è quello di fornire una panoramica sui progressi nella protezione contro l'alopecia indotta dalla chemioterapia (CIA).	Più classi di agenti con diversi meccanismi d'azione sono state valutate in modelli animali della CIA. La maggior parte di questi agenti protettivi ha un'attività limitata a un singolo agente chemioterapico. In confronto, il calcitriolo e la ciclosporina A hanno uno spettro più ampio di attività e possono prevenire contro la CIA da più agenti chemioterapici. Tra i tre agenti che sono stati valutati negli esseri umani, AS101 e Minoxidil sono stati in grado di ridurre la gravità o abbreviare la durata della CIA, ma non hanno potuto prevenire la CIA.
26	Inhibitory effect of M50054, a novel inhibitor of apoptosis,	Pub med	1)Toshihiko Tsudaa, Youko Ohmori, Hiroyuki Muramatsu, Yoshitaka	Analizzati 40 articoli	M50054, 2,2'-metilenebis (1,3-cicloesano), è stato identificato come un nuovo	M50054 inibisce l'apoptosi indotta da una varietà di stimoli attraverso l'inibizione dell'attivazione della caspasi-3 e può quindi essere efficace per

	on anti-Fas-antibody-induced hepatitis and chemotherapy-induced alopecia		Hosaka, Kazuhiko Takiguchi, Fumihiko Saitoh, Kazuo Kato, Kazuyuki Nakayama, Norio Nakamura, Shigekazu Nagata, Hidenori Mochizuki 2) European Journal of Pharmacology 3) 2001 4) Review		inibitore dell'apoptosi (morte cellulare programmata) utilizzando un sistema di analisi della morte cellulare in vitro indotto in cellule WC8 umane che esprimono Fas dal ligando Fas solubile.	l'epatite e l'alopecia indotta dalla chemioterapia.
27	Parathyroid hormone-related peptide and the hair cycle – is it the agonists or the antagonists that cause hair growth?	Pub med	1) Robert C. Gensure 2) Experimental Dermatology 3) 2004 4) Review	Analizzati 25 RCT	Mostrare l'effetto del Peptide correlato all'ormone paratiroideo nel ciclo dei capelli.	L'effetto complessivo di PTHrP è quello di stimolare e accelerare il ciclo dei capelli, e nei modelli clinicamente più rilevanti di perdita di capelli in cui i follicoli piliferi sono stati danneggiati o diventano quiescenti, sono gli agonisti, non gli antagonisti, che dovrebbero promuovere la crescita dei capelli.

---

## ***RINGRAZIAMENTI***

Sono poche le occasioni in cui si ha la possibilità di dire pubblicamente «grazie» a una lunga serie di persone che in modo più o meno decisivo mi hanno aiutato ad arrivare in fondo a questo lungo percorso culminato con la redazione di questa tesi.

Fin dall'inizio ho sempre immaginato l'arrivo del "grande traguardo": il giorno della laurea, l'abilitazione alla professione a mio avviso più bella e più vera. Ora quel traguardo è finalmente arrivato. Non lo nego, il futuro mi intimorisce, come qualsiasi cosa nuova nella vita, di cui non abbiamo il controllo, ci rende vulnerabili e pieni di incertezze.

Ebbene è arrivato il momento di percorrere questa strada verso una crescita personale e professionale, avendo come obiettivo quello di riuscire a migliorare il mondo nel quale viviamo partendo dal desiderio di aiutare.

Il primo ringraziamento va al Prof. Roberto Canestrone, che mi ha seguito nel lavoro e nella stesura dell'operato ma che soprattutto ha saputo coltivare nelle sue lezioni l'entusiasmo per questa professione.

Un altro sincero "grazie" va a tutto il personale infermieristico del reparto di Oncologia-DH di Macerata, per avermi regalato un'esperienza molto formativa, per avermi insegnato a raggiungere il più possibile un'indipendenza sia dal punto di vista professionale, che dal punto di vista umano e relazionale con i pazienti. Infine grazie per aver contribuito ad aggiungere valore alla mia tesi.

Il mio "grazie" più grande va però alla mia famiglia. Su tutti i miei genitori, Annalisa e Euro che oltre ad essere stati i miei primi sostenitori mi hanno sempre spinto a superare i miei limiti e le difficoltà che inevitabilmente si sono presentate lungo la strada. Ringrazio mia sorella Clelia per il supporto e l'incoraggiamento quotidiano e il suo costante aiuto.

Un grazie immenso va poi ai miei nonni, le colonne portanti di una famiglia meravigliosa che hanno saputo costruire. Un abbraccio grande a mio nonno Tino, a cui penso tutti i giorni, so che da lassù mi ha aiutato ad andare avanti con coraggio e determinazione, mi ha fatto sentire la sua presenza, regalandomi gioie e sorprese.

In ultimo, ma non meno importante, un grazie sincero alle mie amiche più sincere che in un modo o nell'altro hanno condiviso con me tutti questi anni di gioie e sacrifici e alle quali voglio un mondo di bene.