

Epilacja owłosionej skóry głowy po profilaktycznym napromienianiu mózgowia

Marzena Gawkowska-Suwińska¹, Dorota Syguła², Rafał Suwiński², Aleksander Zajusz¹

Pomimo upowszechnienia profilaktycznego napromieniania mózgowia (PNM) mało jest danych literaturowych na temat przebiegu epilacji po tym typie leczenia.

Cel pracy. Celem pracy jest określenie czynników wpływających na czas trwania epilacji owłosionej skóry głowy po PNM.

Materiał i metoda. Analiza obejmuje dwie grupy: do grupy I należy 34 chorych, którzy brali udział w badaniu oceniającym toksyczność PNM jako elementu leczenia radykalnego z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (NRP), do grupy II należy 18 chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP), poddanych jednoczasowej chemioradioterapii. W grupie I u 12 chorych zastosowano wyłącznie radioterapię, u pozostałych stosowano indukcyjną/pooperacyjną chemioterapię wg schematu cisplatyna + winorelbina (PN) lub cisplatyna + gemcytabina (PG), od 2 do 6 cykli. Chorzy z grupy I napromieniani byli na mózgowie do dawki całkowitej 30 Gy w 15 frakcjach przez ostatnie 3 tygodnie radioterapii w obszarze klatki piersiowej lub, co najmniej 2 tygodnie po zakończeniu chemioterapii uzupełniającej. Chorzy z grupy II napromieniani byli na mózgowie do dawki całkowitej 25 Gy w 10 frakcjach, począwszy od drugiego tygodnia radioterapii w obszarze klatki piersiowej. Chemioterapia wg schematu cisplatyna + wepezid (PE) rozpoczynała się jednocześnie z pierwszym dniem radioterapii i podawana była w rytmie 21-dniowym.

Wyniki. U wszystkich chorych, u których stosowano PNM, wystąpiła epilacja owłosionej skóry głowy, rozpoczynająca się po 2-3 tygodniach od rozpoczęcia napromieniania na mózgowie. W grupie I u 33 chorych nastąpił pełen odrost włosów, jedna chora zmarła w trakcie leczenia z powodu rozsiewu przed odrostem włosów. Całkowity czas odrostu (COW) wyniósł 1,5-6 miesięcy, mediana 2,5 miesiąca. W tej grupie stwierdzono istnienie wyraźnego trendu do wolniejszego odrostu włosów u chorych, którzy otrzymali więcej niż 3 cykle chemioterapii ($p=0,07$). W grupie II odrost włosów nastąpił między 5 a 12 miesiącem od zakończenia leczenia (od 6 ostatniego cyklu chemioterapii), mediana wyniosła 10 miesięcy i była istotnie dłuższa niż w grupie I ($p=0,00004$).

Wnioski. Uzyskane wyniki sugerują, iż najistotniejszym czynnikiem wpływającym na COW jest typ stosowanej chemioterapii oraz ilość zastosowanych cykli leczenia chemicznego.

Alopecia after prophylactic cranial irradiation

Prophylactic cranial irradiation (PCI) is currently widely used in the treatment of patients with lung cancer; but despite that the data on alopecia after this type of treatment are limited.

Aim. The aim of the study was to identify factors influencing the duration of alopecia after prophylactic cranial irradiation.

Material and methods. Two groups of patients were analyzed: group I – 34 patients radically treated for non-small cell lung cancer (NSCLC) and group II – 18 patients undergoing concurrent chemo-radiotherapy for small cell lung cancer (SCLC). In group I 12 patients were treated with radiotherapy only, the remaining patients were treated with neo- or adjuvant chemotherapy (cisplatin + vinorelbin: PN or cisplatin + gemcitabin: PG) in 2 to 6 cycles. PCI was administered during the last three weeks of thoracic irradiation or ≥ 2 weeks after the last cycle of chemotherapy and consisted of 15 fractions of 2 Gy per day (30 Gy), 5 days per week. Patients from group II received 25 Gy in 10 fractions starting from the second week of thoracic irradiation; chemotherapy (cisplatin + vepesid: PE every 21 days) started concurrently with thoracic irradiation.

Results. Alopecia occurred in all patients treated with PCI; hair loss began 2-3 weeks after the initiation of therapy. In group I full re-growth of hair occurred in 33 patients, one patient died during treatment, before hair re-growth had the chance to take place. Time to re-growth (TRG) was 1.5-6 months, median 2.5 months. In this group we observed a trend towards

¹ II Klinika Radioterapii

² Zakład Radioterapii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach

longer re-growths in patients who had received more than 3 cycles of chemotherapy ($p=0.07$). In group II hair re-growths occurred between 5 and 12 months after the completion of treatment, with median time of 10 months, and was significantly longer than in group I.

Conclusion. The results suggest that the most important factor for TRG is the type and the number of chemotherapy cycles.

Słowa kluczowe: profilaktyczne napromienianie mózgowia, niedrobnokomórkowy rak płuca, drobnokomórkowy rak płuca, chemioradioterapia

Key words: prophylactic cranial irradiation, non small cell lung cancer, small cell lung cancer, chemo-radiotherapy

Wstęp

Profilaktyczne napromienianie mózgowia (PNM) jest coraz powszechniej stosowaną metodą terapeutyczną. W leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP) z postacią ograniczoną PNM jest postępowaniem rutynowym [1]. Coraz powszechniej stosowane jest również w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NRP) [2] oraz w przypadkach rozległej postaci DRP (z dobrą odpowiedzią na leczenie chemiczne, z długim przewidywanym czasem przeżycia). Niepożądanym skutkiem profilaktycznego napromieniania mózgowia jest epilacja owłosionej skóry głowy. Dane w piśmiennictwie na temat tej niepożądanego reakcji tkanek zdrowych są jednak skąpe. Epilacja owłosionej skóry jest istotnym problemem klinicznym. Aspekt psychologiczny utraty włosów jest bowiem dla chorego zwykle istotny i wpływa na decyzję dotyczącą zgody na leczenie. Ocenia się, że dla 58% kobiet możliwość epilacji jest najważniejszym objawem ubocznym w przypadku stosowania chemioterapii [3]. Utrata włosów po PNM występuje w 100% i jest to zwykle jedyna informacja, jaką lekarz może z dużą wiarygodnością udzielić choremu. Brakuje jednak danych o czasie trwania epilacji po radioterapii i/lub radiochemioterapii. Doniesienia na temat epilacji po chemioterapii nie pozwalają bowiem na przewidywanie czasu i nasilenia epilacji po leczeniu promieniami.

Owłosiona skóra głowy zawiera około 1000 000 włosów, które wyrastają z mieszka włosowego. Macierz jest częścią nabłonkową mieszka, w której znajdują się najszybciej dzielące się komórki. Po zrogowaceniu stają się łożdęgą włosa [4]. Mieszek oparty jest na łącznotkankowej, silnie unerwionej i unaczynionej brodawce. Uszkodzenie brodawki powoduje trwałą utratę włosa. Większość włosów (85-95%) znajduje się w stadium anagenu, czyli w fazie wzrostu włosów (trwa około 4 lat). W okresie spoczynku – telogenu znajduje się 10-20% włosów (faza ta trwa od 2 do 4 miesięcy, średnio 100 dni), a pozostała część włosów znajduje się w fazie przejściowej (od aktywnej do spoczynkowej), zwanej katagenem [4]. Cytostatyki i promieniowanie jonizujące wywołują apoptozę proliferujących komórek macierzy. Włos pozbawiony stałego dopływu zkeratynizowanych komórek staje się cienki i wypada z mieszka włosowego. Ten typ utraty włosów nazwany jest łysieniem anagenowym (*anagen effluvium*) [5]. Jeśli czynnik działający na macierz jest dostatecznie silny, aby zahamować aktywność mitotyczną większości komórek odpowiedzialnych za wzrost włosów, należy

spodziewać się nagłego wypadania włosów po określonym czasie od zadziałania czynnika szkodliwego. Po samodzielnej epilacjogennej chemioterapii ma to miejsce w 2-4 tygodnie od zastosowania leku i często poprzedza je uczucie świądu owłosionej skóry głowy [6]. Odrost włosów będzie miał miejsce, jeśli komórki zarodkowe macierzy zachowają zdolność podziałów, przy nie uszkodzonej brodawce włosa. Po samodzielnej chemioterapii zaczyna się on w przeciągu 3-6 miesięcy, czyli w przybliżeniu po czasie równym długości trwania telogenu i może występować nawet w trakcie kontynuacji leczenia chemicznego (6). Jednak pełen odrost włosów trwa od 6 do 12 miesięcy od zakończenia leczenia cytotatykami [7].

Po radioterapii przejściowa epilacja występuje u większości chorych już po podaniu dawki około 2 Gy [8]. U osób, które przeżyły napromienienie po wybuchu bomby atomowej w Hiroszimie [9], epilacja występowała już po dawce około 0,75 Gy. Duża promieniowrażliwość mieszków włosowych skłoniła do prób wykorzystania ich jako biologicznych dozymetrów [10]. Badania te nie znalazły szerszego klinicznego zastosowania. Zwrócono jednak uwagę, że morfologiczne zmiany w korzeniu włosa, polegające na zmniejszeniu gęstości komórkowej, osiągają *plateau* po dawce 2 Gy [8]. Uważa się, że trwała alopecia może wystąpić po podaniu 36-45 Gy w dawkach frakcyjnych 1,8-2 Gy, podanych 5 razy w tygodniu [11] i po 7 Gy w dawce jednorazowej [12].

Celem przedstawionej pracy jest analiza własnych danych, dotyczących alopecji po PNM u chorych na NRP i DRP.

Materiał

Analiza obejmuje 52 chorych leczonych w oddziale gliwickim, w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie, w latach 2001-2005. Wszyscy chorzy leczeni byli radykalnie z powodu raka płuca. Cała grupa podzielona została na dwie podgrupy I i II, w zależności od sposobu leczenia (co odpowiada innym standardom postępowania terapeutycznego w zależności od rozpoznania mikroskopowego; tak więc w grupie I znalazło się 34 chorych na NRP, a w grupie II 18 chorych na DRP).

Chorzy z grupy I brali udział w badaniu mającym na celu ocenę tolerancji i skuteczności PNM w NRP. W badaniu brali udział chorzy z rozpoznaniem NRP, podlegający leczeniu radykalnemu, w tym również chorzy po chemioterapii uzupełniającej leczenie chirurgiczne. Czynniki wykluczającymi był wiek powyżej 75 lat, incydenty naczyniowe w obrębie mózgowia, cukrzyca insulinozależna, zły stan ogólny (ZUBROD >1), poziom leukocytów <4 tys./ml, a trombocytów <100 tys./ml. Chorzy napromieniani byli na całe mózgowie do dawki całkowitej 30 Gy w 15 frakcjach (6MV, 20 MV lub wiązką mieszaną

6 i 20 MV). Planowanie radioterapii prowadzono z wykorzystaniem tomografii komputerowej (3D). Głowę chorego unieruchamiano w termoplastycznej masce. PNM stosowano równocześnie z radioterapią w obszarze klatki piersiowej (przez 3 ostatnie tygodnie jej trwania). W przypadku, gdy stosowano chemioterapię, odstęp między napromienianiem a PNM musiał być nie mniejszy niż 2 tygodnie.

W grupie I wśród 34 chorych, 20 leczonych było sekwencyjnie: zastosowano chemioterapię indukcyjną (17 chorych leczonych było wg schematu cisplatyna + winorelbina: PN, a trzy osoby wg schemat cisplatyna + gencytabina: PG), z następową radioterapią radykalną. Pięciu chorych było leczonych samodzielnie napromienianiem. Dziewięciu chorych leczonych było uzupełniająco po operacji radykalnej; wśród tych chorych u 7 stosowano samodzielną radioterapię, 1 chora poddana była samodzielnej chemioterapii uzupełniającej, 1 chora przeżyła jednoczasową chemioradioterapię. Z powyższych danych wynika, że u 12 chorych zastosowano radioterapię (bez chemioterapii), u pozostałych 22 zastosowano różną ilość cykli chemioterapii (6 otrzymało 2 cykle, 11 chorych – 3 cykle, 4 otrzymało – 4 cykle, 1-5 cykli i 2 chorych otrzymało 6 cykli).

Chorzy z grupy II DRP brali udział w badaniu mającym na celu ocenę tolerancji jednoczasowej chemioradioterapii. Do badania kwalifikowani byli chorzy z rozpoznaniem DRP, w dobrym stanie ogólnym, wiek <65 lat, z poziomem leukocytów >4 tys./ml, hemoglobiny >12 g/l, a trombocytów >100 tys./ml. Stosowano radioterapię w obszarze guza i regionalnych węzłów chłonnych (dawka całkowita: 50 Gy, dawka frakcyjna: 2 Gy), którą rozpoczynano w pierwszym dniu pierwszego cyklu chemioterapii. Stosowano schemat PE (DDP – 60 mg/m² dzień 1, VP16 – 120 mg/m² dzień 1-3, rytm 21 dni). Planowa ilość cykli chemioterapii wynosiła 6. Profilaktyczne napromienianie mózgowia rozpoczynało się w 8 dniu leczenia (od początku drugiego tygodnia, po I cyklu chemioterapii) i polegało na podaniu 25 Gy/g w 10 frakcjach. Napromienianie mózgowia kończyło się więc bezpośrednio przed planowym rozpoczęciem II cyklu

chemioterapii. Leczenie prowadzono bez unieruchomienia, granice pól do radioterapii wyznaczano wzdłuż kostnych granic mózgowia. Stosowano promieniowanie fotonowe 6 MV (2 pola boczne naprzeciwległe). W grupie II wszyscy otrzymali 6 cykli PE. Wszyscy chorzy żyli co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia.

Stosowane schematy leczenia podsumowuje Rycina 1.

Po zakończeniu leczenia chorzy podlegali regularnym, comiesięcznym badaniom kontrolnym, w trakcie których zbierano informacje dotyczące czasu, jaki upłynął od zakończenia leczenia do początku odrostu włosów i do całkowitego odrostu włosów (COW). Przy czym za moment całkowitego odrostu włosów uznano moment, gdy cała powierzchnia owłosionej skóry głowy ponownie była pokryta włosami (niezależnie od ich długości i jakości).

Wyniki

U wszystkich chorych nastąpiła całkowita epilacja owłosionej skóry głowy. Utrata włosów wystąpiła w przedziale od 2 do 4 tygodni (średnio 3 tygodnie) od rozpoczęcia PNM. Nie obserwowano istotnych różnic w czasie do utraty włosów między obu grupami (I vs II).

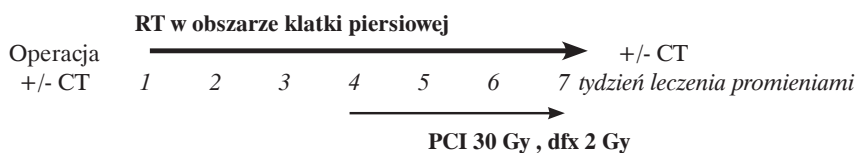
U wszystkich, z wyjątkiem jednej chorej, nastąpił całkowity odrost włosów. U chorej, u której włosy nie odrosły, obserwowano wznowę miejscową i odległą miesiąc po zakończeniu leczenia radykalnego. Chora zmarła w 7 miesiącu po zakończeniu PNM w trakcie chemioterapii paliatywnej.

W grupie I całkowity odrost włosów nastąpił w przedziale od 1,5 do 6 miesięcy od zakończenia PNM (mediana 2,5 miesiąca).

Schemat leczenia promieniami:

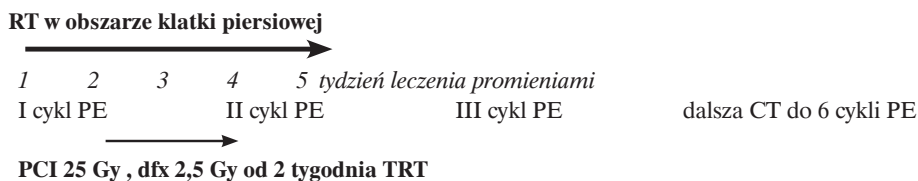
Grupa I

Samodzielna radioterapia radykalna (5 chorych)
CT indukcyjna z następową radioterapią radykalną (20 chorych)
RT pooperacyjna (8 chorych)
Samodzielna CT adjuwantowa (1 chora)



Grupa II

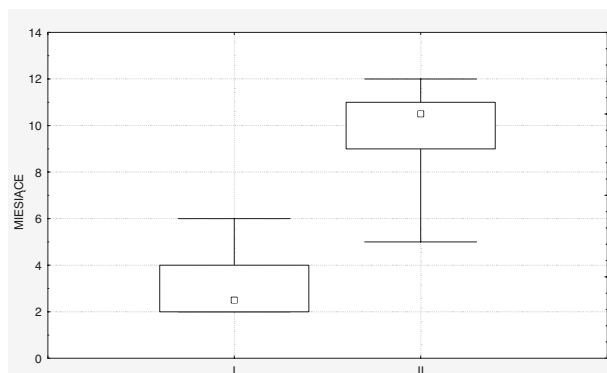
CT (PE rytm 21 dni) jednoczasowo (od 1 dnia) z RT, 18 chorych



Objaśnienia skrótów:

CT – chemioterapia
RT – radioterapia
PCI – profilaktyczne napromienianie mózgowia
TRT – radioterapia w obszarze klatki piersiowej

Ryc. 1. Schematy leczenia zastosowane w analizowanych grupach chorych



Ryc. 2. Różnice w czasie odrostu włosów między grupami I i II

W grupie II całkowity odrost włosów nastąpił w przedziale od 5 do 12 miesięcy od zakończenia leczenia (mediana 10,5 miesięcy).

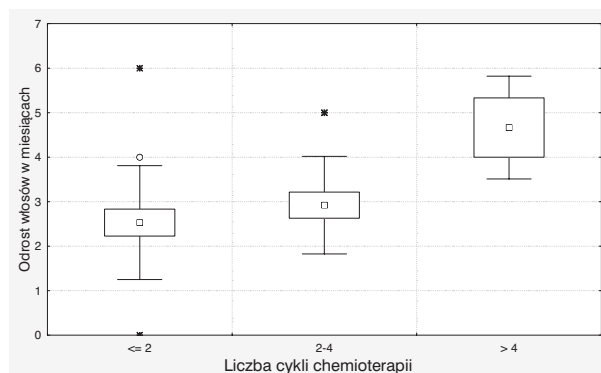
Porównano różnice w czasie do odrostu włosów między grupą I a II. Różnice te w testach dla dwóch niezależnych próbek są wysoce istotne statystycznie ($p < 0,00004$) – Rycina 2.

Analiza czasu COW w grupie I (chorych leczonych z powodu NRP) wykazała istnienie silnego trendu do szybszego odrostu włosów u chorych, którzy otrzymali mniejszą liczbę cykli chemioterapii, $p = 0,07$. (Ryc. 3). COW u chorych, którzy nie otrzymali chemioterapii, był podobny do COW chorych, którzy otrzymali nie więcej niż 4 cykle chemioterapii.

Omówienie wyników i wnioski

Odrost włosa po zadziałaniu czynnika toksycznego warunkowany jest zdolnością regeneracji macierzy i brodawki włosa. Macierz składa się z szybko dzielących się komórek i reaguje na promieniowanie odczynem ostrym (wysokie α/β). Brodawka natomiast, składająca się z nerwów, naczyń i tkanki łącznej, zachowuje się tak, jak tkanka reagująca odczynem późnym (cechująca się niższym współczynnikiem α/β). W omawianych badaniach własnych dawki całkowite były niższe niż dawki wywołujące trwałą epilację (około 40 Gy). Brak odrostu włosów zaobserwowano tylko u jednej chorej, leczonej prawie przez cały czas obserwacji chemicznie, ze względu na szybką wznowę i rozsiew procesu nowotworowego (poniżej 3 miesięcy od zakończenia PNM). Zaobserwowane różnice w COW mogą odzwierciedlać różny stopień uszkodzenia mieszka włosowego, w zależności od zastosowanego leczenia.

Porównywane grupy chorych różniły się między sobą przebytych leczeniem. Chorzy z grupy II (leczeni z powodu drobnokomórkowego raka płuca) poddani byli jednoczasowej chemioradioterapii, a zastosowana chemioterapia PE jest silnie epilacjogenna. Natomiast stosowana w grupie I (chorych z rozpoznaniem NRP) chemioterapia PN i PG nie ma właściwości epilacjogennych. Ponadto chorzy z grupy II otrzymali 25 Gy w 10 frakcjach, a chorzy z grupy I otrzymali 30 Gy w 15 frakcjach.



Ryc. 3. Korelacja między ilością cykli, a COW w grupie I

Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, że COW u chorych z grupy II, poddanych jednoczasowej chemio-radioterapii ze wczesnym PNM, jest znacznie dłuższy (mediana 10,5 miesiąca), niż u chorych z grupy I, podlegających leczeniu sekwencyjnemu (chemioterapia z następową radioterapią, operacja z następową chemioterapią lub radioterapią) lub samodzielnej radioterapii (mediana wyniosła 2,5 miesiąca).

Czas do COW (5-12 miesięcy), uzyskany w grupie II, jest podobny do opisywanego w piśmiennictwie czasu odrostu włosów po samodzielnej chemioterapii epilacjogennej. Sugeruje to, że PNM nie miało istotnego wpływu na COW w grupie chorych na DRP, chociaż należy zauważyć, że w publikacjach na ten temat zwykle brak określenia, który moment przyjmowano za całkowity odrost włosów.

Podsumowując można stwierdzić, że uzyskane wyniki sugerują, iż najistotniejszym czynnikiem wpływającym na COW jest typ stosowanej chemioterapii oraz ilość zastosowanych cykli leczenia chemicznego.

Dr n. med. Marzena Gawkowska-Suwińska

II Klinika Radioterapii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Oddział w Gliwicach

ul. Wybrzeże AK 15, 44-101 Gliwice

Piśmiennictwo

1. Auperin A, Arriagada R, Pignon J i wsp. Prophylactic cranial irradiation for patients with SCLC in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-84.
2. Gawkowska-Suwińska M, Zajusz A. Profilaktyczne napromienianie mózgowia w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Pulm info* 2005; 11-12: 23-6.
3. McGarvey EL. Psychological sequel and alopecia among women with cancer. *Cancer Pract* 2001; 9: 283-9.
4. Jabłońska S, Chorzelski T. Choroby skóry. W: *Budowa i czynność skóry*. Warszawa: PZWL; 1988, 17-18.
5. Sperling L. Hair and systemic disease. *Dermatological Clinics*. 2001; 19: 711-26.
6. Dorr V. Practitioner's guide to cancer-related alopecia. *Seminars in Oncology* 1998; 25: 562-70.
7. Durden F, Mirmirani P. Alopecia and cutaneous complications of chemotherapy. W: Chang A, Ganz P, Hayes D i wsp. (red.). *Oncology – an evidence based approach*. Springer; 2006, 1354.

8. Hamilton CH, Potten CS, Denham JW i wsp. Response of human hair cortical cells to fractionated radiotherapy. *Radiother Oncol* 1997; 43, 289-92.
9. Stram DO, Mizuno S. analysis of the DS86 atomic bomb radiation dosimetry methods using data on severe epilation. *Radiat Res* 1989; 117: 93-113.
10. Potten CS. Hair cortical cell counts (HCCC), a new sensitive *in vivo* assay with possible application for biological dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 63: 91-5.
11. Shakespeare TP, Dwyer M, Mukherjee R i wsp. Estimating risks of radiotherapy complication as part of informal consent: The high degree of variability between radiation oncologist may be related to experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 647-53.
12. Valentin J. Avoidence of radiation injuries from medical interventional procedures. *Ann ICRP* 2000; 30: 7-67.
13. Sygula D, Zajusz A, Plewicki G i wsp. Określenie toksyczności i wczesnej skuteczności równoczesnej radio- i chemioterapii wraz z elektrywnym napromienianiem mózgowia u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w postaci ograniczonej. *Pulm inf* 2005; 11-12: 19-22.

Otrzymano: 31 grudnia 2007 r.

Przyjęto do druku: 20 lutego 2008 r.