

Skuteczność i tolerancja metody chłodzenia skóry głowy w oparciu o doświadczenia pacjentów chorych na raka piersi leczonych chemioterapią adiuwantową

Christel Protière
Katrín Evans
Jacques Camerlo
Marie-Pierre d'Ingrado
Geneviève Macquart-Moulin
Patrice Viens
Dominique Maraninchi
Dominique Genre

Published online: 15 August 2002
© Springer-Verlag 2002

C. Protière
232 boulevard de Sainte-Marguerite,
13273 Marseille Cedex 9, France
C. Protière
Research Group in Quantitative Economy
of Aix-Marseille II, Marseille, France
K. Evans · J. Camerlo · M.-P. d'Ingrado
G. Macquart-Moulin · P. Viens
D. Maraninchi · D. Genre (✉)
Medical Oncology Department,
Institut Paoli-Calmettes, 232,
Boulevard de Sainte-Marguerite,
13273 Marseille, Cedex 9, France
e-mail: oncomed@marseille.fnclcc.fr
Tel.: +33-4-91223537
Fax: +33-4-91223560
P. Viens · D. Maraninchi
University of Mediterranean
(Aix-Marseille II), Marseille, France

Streszczenie

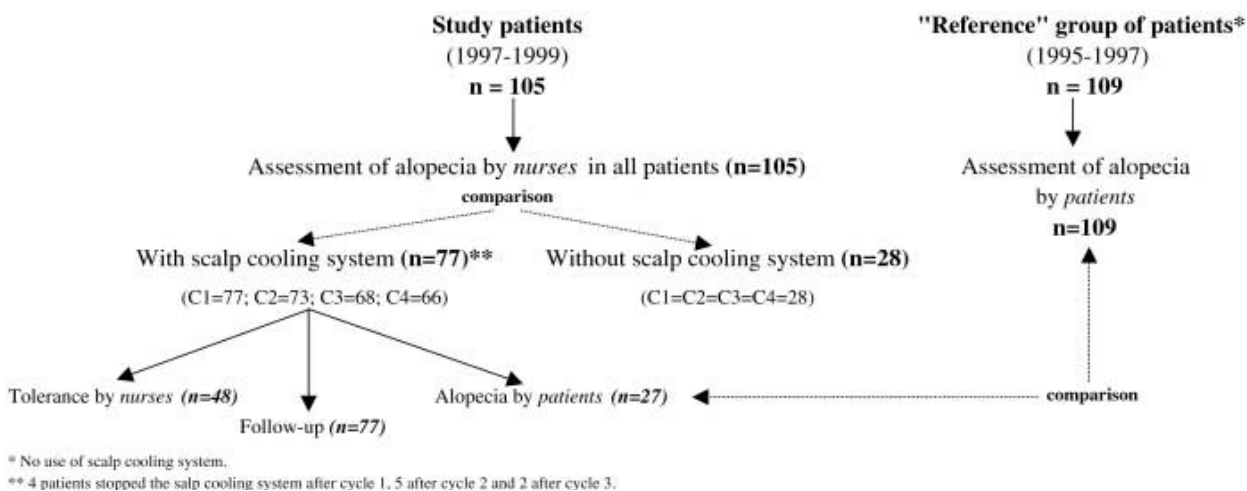
Stosowność i skuteczność systemu chłodzenia skóry głowy zostały zbadane na 105 przypadkach pacjentów chorych na raka piersi, którzy otrzymywali cztery cykle chemioterapii adiuwantowej (cyklofosfamid+mitoxantron, chemioterapia NC). Kobiety, które zaakceptowały zastosowanie systemu chłodzenia zostały porównane do kobiet, które odmówiły leczenia tą metodą oraz do grupy "referencyjnej" 109 pacjentek, które leczono tą samą grupą chemioterapeutyków, lecz nie zastosowano u nich pomocniczej metody chłodzenia skóry głowy. Ewaluacja stopnia utraty włosów w 105 badanych przypadkach oceniana była przez pielęgniarki według standardów światowej organizacji zdrowia dla każdego z 4 etapów cyklu chemioterapii. Jednocześnie w przypadku 48 pacjentów badanej grupy zbadano również tolerancję pacjentów na czepek oraz ewentualne skutki uboczne. W tym samym czasie podgrupa 27 pacjentów, tak samo jak grupa referencyjna została poddana badaniu poprzez samoocenę przy pomocy ankiety mierzącej częstotliwość, dotkliwość oraz

stres utożsamiany z symptomem utraty włosów. Ocena pielęgniarek (n=105) indykuje, że częstotliwość utraty włosów była zdecydowanie niższa przy każdym cyklu chemioterapii. W badanej grupie (n=77) w porównaniu do pozostałych (n=28). Różnice pomiędzy obydwoma grupami statystycznie mają ogromne znaczenie w cyklach 1 i 3 (P<0.05). W porównaniu do grupy referencyjnej (n=109), samoocena badanych pacjentów pod względem częstotliwości łysienia (n=27) dostarczyła dużo bardziej znaczące wyniki od tych dostarczonych przez pielęgniarki (cykle 1-3 : P<0.01; cykl 4 : P<0.05). Tolerancja była raczej dobra, nie zaobserwowano metastazy u pozostałych 77 pacjentów akceptujących leczenie. Badanie to demonstuje, że chłodzenie skóry głowy okazało się efektywną metodą zapobiegającą utracie włosów spowodowaną zastosowaniem chemioterapii NC. W związku z tym, rutynowe użycie systemu chłodzenia powinno poważnie zostać wzięte pod uwagę podczas stosowania chemii adiuwantowej, w przypadkach raka o niskim ryzyku przerzutów na skórę głowy.

Wstęp

Wśród ubocznych skutków chemioterapii, wymioty, nudności, łysienie są efektami ubocznymi najdotkliwiej odczuwanymi przez pacjentów. Użycie sterydów pozwoliło na znaczne ograniczenie wymiotów, ale problem łysienia pozostaje ciągle nierozwiązany. Niemniej jednak, wiadomo, że utrata włosów ma ogromny psychologiczny wpływ na pacjenta- zagrożenie poczucia własnej wartości, poczucie bycia innym w oczach ludzi, widoczność

choroby dla świata zewnętrznego, itd.[3,8,24,31]. Co więcej skutki te wywołują jeszcze inne fizyczne problemy(dyskomfort wywołany protezą kapilarną, irytacja, ciągłe napięcie i niepokój wywołany utratą włosów) [29]. W końcu, łysienie może skłonić niektórych pacjentów, w szczególności kobiety do całkowitej odmowy poddania się leczeniu. W konsekwencji, łysienie jest poważnym przedmiotem zmartwienia pracowników klinik zaangażowanych w leczenie raka piersi.



W kontekście klasycznego raka piersi, w leczeniu, którego stosuje się powszechną metodę adiuwantową, z kombinacją takich chemioterapeutyków jak cyklofosfamid, methotrexate i 5-fluorouracyl(CMF) Innym aktywnym składnikiem jest doxorubicyn, którą powszechnie stosuje się w kombinacji z innymi lekami. Jednakże leki te powodują wiele skutków toksycznych(utrata włosów, nudności i wymioty, zapalenie błony śluzowej, kardiopatię, supresję szpiku kostnego). Z tego powodu wynaleziono leki z analogicznym biomechanizmem, wywołującymi mniejsze działanie toksyczne. Leki, do których należy mitoxantrone, są lepiej akceptowane przez pacjentów.

Spowodowało to wprowadzenie przez klinicystów mitoxantrone do metody adiuwantowej w standardowym leczeniu raka piersi. Lek ten jest z reguły dobrze tolerowany przez pacjentów, powoduje umiarkowane łysienie[14,15,20,23,25,32] ponadto uważa się, że mitoxantrone powoduje selektywną utratę siwych włosów [2]. Jednakże, jego toksyczność w zestawieniu, z cyklofosfamidem, który jest lekiem wywołującym poważne łysienie, budzi dalsze dyskusje.

Instytut Paolli-Calmettes we Francji przeprowadził badanie jakości u 109 pacjentów leczonych kombinacją leków mitoxantrone i cyklofosfamid (NC) w czterech 21 dniowych cyklach, które pokazało utratę włosów w 74% cyklów[22], co stanowi relatywnie wysoki wynik. Następnym tych

badan była decyzja o stosowaniu systemu chłodzenia skóry głowy u pacjentów, którym zaordynowano leczenie chemioterapią NC. Metody zapobiegania utracie włosów wynaleziono 30 lat temu z powodu podawania leków przeciw wymiotnych. Metoda istnieje w oparciu o teorię, że zmniejszenie krążenia skórnego głowy powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, co wpływa na zmniejszenie ilości antybiotyków, które wpływają na niszczenie naczyń włosowatych.

Pierwsza opisana metoda dotyczyła użycia kompresji za pomocą opaski uciskowej, następnie używano już różnych metod schładzania (kostki lodu, makroporowatych żeli-cryogels, schłodzonych kasków). Celem tego artykułu jest omówienie zastosowania i wydajności metody chłodzenia skóry głowy(schłodzony kask) u pacjentów leczonych chemioterapią adiuwantową NC. Porównano kobiety, u których zastosowano metodę chłodzenia z kobietami, które odmówiły użycia tej metody, oraz z grupą pacjentów z wyżej opisanego badania. Kobiety zostały porównane biorąc pod uwagę czynnik utraty włosów.

Pacjenci i metody

Pacjenci

Badane pacjentki(n=105)

Sto pięć pacjentek cierpiących na raka piersi, bez przerzutów, z czego mniej niż dziewięć przypadków dotyczyło węzłów chłonnych leczono metodą adiuwantową łączoną z polichemioterapią oraz z jednoczesnym lub opóźnionym zastosowaniem radioterapii.

Rekrutacji pacjentek dokonano w regionalnym szpitalu onkologicznym we Francji, pomiędzy 10 Luty 1997r a 4 Maja 1999r. dawki chemioterapeutyków oparte były na wadze ciała pacjentek. Protokół leczenia obejmował 12mg/m² mitoxantrone i 600mg/m² cyklofosfamidy administrowanych w czterech 21 dniowych cyklach. Mitoxantrone podawano metoda 15min infuzji, a cyklofosfamide 30min infuzją w ciągu jednego dnia. Profilaktyka przeciw wymiotna składała się z granisteronu (Kytrill) podawanego w formie 1mg tabletki na godzinę przed każdym cyklem i na 12 godzin po pierwszym podaniu. Pacjentom zaferowano metodę chłodzenia, po wcześniejszym zapoznaniu ich z techniką jej działania, wynikach oraz potencjalnym ryzyku(głównie metastazy). Od pacjentów wymagano jedynie słownego potwierdzenia. System chłodzenia zastosowano od momentu rozpoczęcia pierwszego cyklu i z każdym następnym.

Referencyjna grupa pacjentów (n=109)

Rekrutacja tej grupy pacjentów odbyła się w instytucie Paoli-Calmettes (regionalny szpital onkologiczny) we Francji pomiędzy 12 Maja 1995r a 4 Lutym 1997r, stosując te same kryteria jak wyżej. Protokół leczenia oparty był na tej samej polichemioterapii jak u poprzedniej grupy, również zastosowano chemioterapię w połączeniu z radioterapią. Grupie nie zaproponowano jednak leczenia metodą chłodzenia. Pacjenci poddani byli samoocenie pod względem stopnia łysienia w kontekście pojawiających się skutków ubocznych[22]

System chłodzenia skóry głowy

Urządzenie do badania pochodziło z Peters Labo Pharma, kask Fridge Cap. Kask wymaga z moczenia włosów i ochrony głowy za pomocą czepka. Kask zakładany był na 15min przed podaniem leku i ściągany 45min po jego podaniu. Temperatura kasku sprawdzana była po upływie 45min i był on wymieniany, jeśli uległ nagrzananiu, co miało miejsce w 4 na 77 przypadkach. Po użyciu kask był czyszczony i ponownie zmrażany do temperatury -25C, przez minimum 48 godzin.

Skuteczność i tolerancja systemu chłodzenia

Skuteczność i tolerancja systemu zostały zbadane w oparciu o dane dostarczone przez pielęgniarki stosujące standardowe procedury wypracowane przez personel medyczny i lekarzy. Informacje zostały dostarczone przez pacjentów w formie ustnych konsultacji z pielęgniarkami. Na każdym etapie cyklu chemioterapii ewaluowano stopień utraty włosów zgodnie z kryteriami WHO w skali 0- brak utraty włosów, 1-minimalna utrata, 2-umiarkowana utrata, łysienie miejscowe, 3-całkowita utrata włosów, odwracalna, 4-całkowita utrata, nieodwracalna. Tolerancja systemu przez pacjentki została zbadana przez pielęgniarki stosujące i nadzorujące jego użycie. Tolerancja została sklasyfikowana jako: bardzo dobra, dobra, umiarkowana i słaba. Wszystkie efekty uboczne związane z zastosowaniem kasku były systematycznie gromadzone przez pielęgniarki, w oparciu o regularne wywiady z pacjentami, których pytano o problemy związane z użyciem kasku, jego ciężarem, odczuwanym chłodem, bólu głowy, bólu karku. Wyniki zawierały również spontaniczne wypowiedzi pacjentów.

Doświadczenia pacjentów związane z utratą włosów
Badania przeprowadzono za pomocą wywiadów z pacjentami, których pytano o takie czynniki związane z utratą włosów jak częstotliwość, dotkliwość występowania i stres utożsamiany z badanym symptomem. Wyniki badań rozpatrzono z uwzględnieniem podawanej chemioterapii NC u grupy referencyjnej badanych pacjentów. Pacjentów pytano o utratę włosów w czasie poprzedniego cyklu. Dokuczliwość, i stres utożsamiany z tym symptomem oceniane były w skali, 1-mało do 4-całkowicie, dla dokuczliwości od 1-wcale do 4-bardzo dla stresu. Na początku każdego cyklu pacjenci odpowiadali na pytania zawarte w ankiecie (od 2cyklu w górę) i w czasie wizyty na zakończenie chemioterapii(planowanej na miesiąc po ostatnim cyklu chemioterapii). Schemat nie różnił się niczym od tego zastosowanego w referencyjnej grupie pacjentów.

Analiza statystyczna

Analizy dokonano za pomocą programu SPSS [28]. Dane przeanalizowano używając test niezależności Pearson'a i testu Fisher'a. Jakościowe dane zostały porównane parametrycznie, lub za pomocą testu Mann-Whitney. Na każdym etapie cyklu chemioterapii grupa akceptująca leczenie (n=77) metodą chłodzenia, była porównywana do grupy, która odmówiła (n=28), w aspekcie utraty włosów. Dodatkowo podgrupa (n=27) pacjentów

akceptujących leczenie została porównana do grupy pacjentów poddanych chemioterapii NC. Współzależność Kappa była czynnikiem określającym częstotliwość występowania łysienia według pacjentów i danych pielęgniarek kierujących się kryteriami WHO. W oparciu o generalne statystyki natężenie współzależności wyniosło: < 0.40 Słaba do małej współzależności, 0.41-0.60 Umiarkowana współzależność, 0.61-0.80 Dobra współzależność, 0.81-1 Bardzo dobra. Na sam koniec dokonano analizy tolerancji systemu przez pacjentów w sposób opisowy. Wszystkie statystyki były dwustronne, istotę znaczenia osiągnięto na poziomie 5%.

Rezultaty

Charakterystyka pacjentów

Stu pięciu pacjentów przystąpiło do badania, z czego po pierwszym cyklu 77 wyraziło zgodę na leczenie systemem chłodzenia, a 28 odmówiło. 4 Pacjentów z grupy 77, zaprzestało leczenia systemem zaraz po pierwszym cyklu, 5 po drugim cyklu i dwóch po cyklu 3. Opis kliniczny badania znajduje się w tabeli nr1. nie było statystycznie znaczących różnic pod względem wieku, statusu hormonalnego, zajętych węzłów chłonnych, typu zabiegu i modalności w stosowanej radioterapii(przed lub po chemioterapii) pomiędzy pacjentami, którzy wyrazili zgodę(n=27) i tymi, którzy odmówili w czasie całego kursu radioterapii (n=28)., Co więcej, nie pojawiły się też żadne znaczące różnice w związku z powyższą charakterystyką dla 105 osobowej grupy pacjentów obecnego badania i 109 pacjentów, którzy brali udział w badaniu poprzednim. Należy jednak zaznaczyć, że w grupie referencyjnej radioterapia była systematycznie stosowana razem z chemioterapią.

Tabela nr 1 Charakterystyka pacjentów

	Badani pacjenci (N=105)		referencyjna grupa pacjentów (N=109)
	system chłodzenia (n=77)	bez systemu chłodzenia (n=28)	bez systemu chłodzenia (n=109)
Charakterystyka			
Wiek	50 (25-73)	49 (29-72)	49 (29-73)
Stan hormonalny			
Okołomenopauzalny	34 (44.2%)	11 (39.3%)	59 (55.1%)
Menopauza	43 (55.8%)	17 (60.7%)	48 (44.9%)
Zajętych węzłów chłonnych	0 (0-8)	0 (0-12)	1 (0-25)
Zabiegi			
Tumorektomia	52 (67.5%)	18 (64.3%)	81 (78.6%)
Mastektomia	25 (32.5%)	10 (35.7%)	22 (21.4%)
Radioterapia			
Razem z chemioterapią	52 (67.5%)	18 (64.3%)	109 (100%)
Po chemioterapii	25 (32.5%)	10 (35.7%)	

Tabela nr 2 Łysienie szacowane przez pielęgniarki u 105 badanych pacjentów

	Bez systemu chłodzenia (n=28)	system chłodzenia (n=77)
Cykl 1		
Brak łysienia	19/28 (67.9%)	67/77 (87.0%)
Łysienie	9/28 (32.1%)	10/77 (13.0%)
Cykl 2		
Brak łysienia	14/28 (50.0%)	46/73 (63.0%)
Łysienie	14/28 (50.0%)	27/73 (37.0%)
Cykl 3		
Brak łysienia	10/28 (35.7%)	40/68 (58.8%)
Łysienie	23/28 (64.3%)	8/68 (41.2%)
Cykl 4		
Brak łysienia	8/26 (30.8%)	29/66 (43.9%)
Łysienie	18/26 (69.2%)	37/66 (56.1%)

Efektywność systemu chłodzenia szacowana przez personel pielęgniarski: porównanie pacjentów (n=77) stosujących system chłodzenia vs pacjentom (n=28), niestosującym systemu

Tabela 2 pokazuje częstotliwość łysienia szacowanego przez pielęgniarki na każdym etapie cyklu chemioterapii w oparciu o kryteria WHO, przez obydwie grupy pacjentów. Tabela 2 klasyfikuje pacjentów w następujący sposób:

Brak łysienia-0 WHO, łysienie 1-4 WHO. Po pierwszym cyklu chemioterapii NC, częstotliwość łysienia u pacjentów stosujących system chłodzenia wynosiła 13%, 32,1% u pacjentów niestosujących systemu. Figura nr2 pokazuje częstotliwość łysienia w dwóch grupach po pierwszym cyklu chemioterapii NC. Bez większego zaskoczenia postępujący wzrost częstotliwości został zaobserwowany w obydwu

grupach pacjentów w późniejszych cyklach. Różnice pomiędzy tymi dwoma grupami były jednak statystycznie znaczące dla cykli 1(P=0,024) i 3(P=0,038). Pod koniec cyklu 4 pielęgniarki odnotowały utratę włosów u 56,1% pacjentów akceptujących leczenie, i 69,2% u pacjentów, którzy odmówili.

Pośród grupy 105 pacjentów pielęgniarki odnotowały co najmniej jeden epizod utraty włosów w trakcie całego kursu chemioterapii 73,1% (76/104), podczas gdy nie odnotowano żadnych w 26,9% (28/104). W porównaniu do pacjentów, którzy poczuli, co najmniej raz skutki utraty włosów, pacjenci bez żadnego epizodu byli częściej poddawani równoczesnej radioterapii [82.1%(23/28)vs60.8%(45/74)-P=0.041]. kiedy dane zostały przeanalizowane cykl po cyklu, okazało się, że rezultaty dla cyklu 3 [76.9%(40/52)vs57.1%(28/49)-P=0.034], dla cyklu 4 [81.1%(30/37)vs58.7%(37/63)-P=0.022], ale nie dla cykli 1 i 2. Niemniej jednak procent pacjentów, którzy zaakceptowali leczenie systemem chłodzenia przy jednoczesnej chemioterapii i radioterapii był podobny. Co więcej, nie odnotowano znaczącego związku pomiędzy utratą włosów a następującymi czynnikami: wiek, typ zabiegu, status hormonalny, zajęte węzły chłonne.

Efektywność systemu chłodzenia szacowana przez pacjentów: porównanie pacjentów stosujących metodę chłodzenia (n=27), z pacjentami niestosującymi tej metody(n=109)

Tabela 3 pokazuje częstotliwość łysienia na każdym etapie cyklu chemioterapii przez podgrupę 27 osób, stosujących metodę chłodzenia. Informacje z tej grupy zostały porównane z informacjami z grupy referencyjnej 109 pacjentów. Statystycznie wyniki znacząco się różniły na każdym etapie cyklu (P<0.01 dla trzech pierwszych cykli i P<0.05 dla ostatniego cyklu).

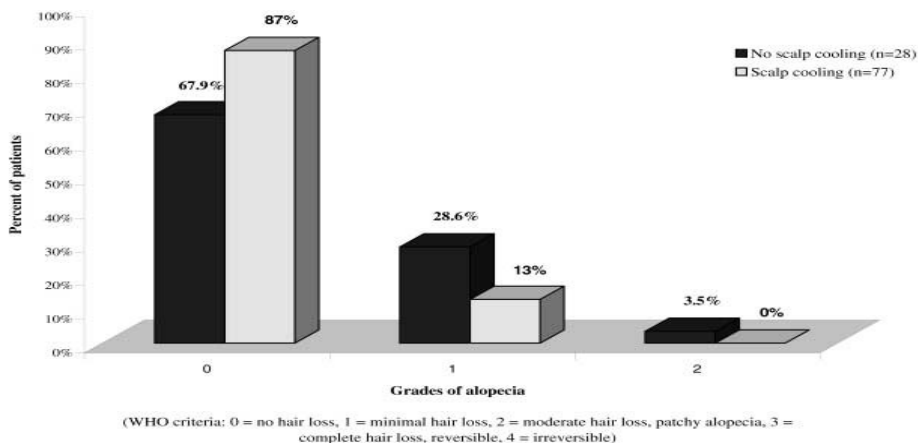


Tabela nr3 Częstotliwość łysienia szacowana na podgrupie 27 badanych pacjentów w porównaniu do referencyjnej grupy 109 pacjentów

	bez systemu chłodzenia referencyjna grupa-109	system chłodzenia obecne badanie-27
Cykl 1		
Bez łysienia	42/103 (40.8%)	19/27 (70.4%)
Łysienie	61/103 (59.2%)	8/27 (29.6%)
Cykl 2		
Bez łysienia	24/102 (23.5%)	14/25 (56.0%)
Łysienie	78/102 (76.5%)	11/25 (44.0%)
Cykl 3		
Bez łysienia	19/101 (18.80%)	12/23 (52.2%)
Łysienie	82/101 (81.2%)	11/23 (47.8%)
Cykl 4		
Bez łysienia	15/93 (16.1%)	9/22 (40.9%)
Łysienie	78/93 (83.9%)	13/22 (59.1%)

Częstotliwość łysienia zgłaszana przez pacjentów przy każdym cyklu chemioterapii została porównana z wynikami odnotowanymi przez pielęgniarki. Odnosząc się do kryteriów Landis'a i Koch'a zgodność pomiędzy wynikami pacjentów i pielęgniarek była dobra dla cykli 1,2,3(współczynnik Kappa = 0.72, 0.74, 0.75) i bardzo dobry dla cyklu 4 (Kappa=0.91). Tabela 4 pokazuje dotkliwość łysienia i element stresu w skali 1-4, w oparciu o wyniki pochodzące od 27 osobowej grupy pacjentów stosujących metodę i 109 osobowej grupy referencyjnej. Tabela pokazuje, że procent pacjentów dających oceny w skali 3-4(duża intensywność) była mniejsza przy każdym cyklu chemioterapii u pacjentów stosujących system chłodzenia. Podsumowując, różnice pomiędzy dwoma grupami pacjentów nie były statystycznie znaczące w odniesieniu do żadnego z cyklu stosowanej chemioterapii NC.

Tolerancja i bezpieczeństwo systemu chłodzenia (n=48)

Ewaluacji systemu dokonano w 48 przypadkach pacjentów na 77 badanych. Tabela 5 pokazuje

wyniki tolerancji przy każdym cyklu chemioterapii w fazie przed i po infuzyjnej i pokazuje wysoki wynik tolerancji zarówno przed jak i po infuzji.

W badanej grupie 48 pacjentów, 4 pacjentów zaprzestało używania systemu po pierwszym cyklu chemioterapii z powodu bólu karku, obawą przed przerzutami, zapalenia zatok, zespołu gorączkowego, 3 pacjentów wycofało się po drugim cyklu z powodu bólu głowy, uczucia zimna lub z personalnych powodów, 2 pacjentów po trzecim cyklu z powodu psychologicznego odrzucenia i nietolerancji na zakładany kask. W czasie leczenia pacjenci komentowali głównie wagę kasku, odczucie zimna (5-10min), uczucie palenia lub bóle głowy. Po podaniu chemioterapeutyków najczęściej odczuwanymi symptomami były: bóle głowy, bóle karku, trudności psychologiczne związane z założonym kaskiem, agresywna awersja na zimno, lód i zamrażanie.

W następstwie 44 miesięcy (23-63), od początku chemioterapii, żaden z pacjentów, którzy zaakceptowali leczenie systemem (n=77) nie doniósł o fakcie pojawienia się jakichkolwiek przerzutów na skórę.

Tabela nr 4 Dotkliwość i niepokój wywołany łysieniem, szacowany przez grupę 27 pacjentów w porównaniu do grupy referencyjnej

	bez systemu chłodzenia (grupa referencyjna-109)	system chłodzenia (obecne badanie-27)
Cykl 1		
Dotkliwość 1-2	51/61 (83.6%)	7/8 (87,5%)
Dotkliwość 3-4	10/61 (16.4%)	1/8 (12,5%)
Niepokój 1-2	27/48 (56.2%)	6/8 (75,0%)
Niepokój 3-4	21/48 (43.8%)	2/8 (25,0%)
Cykl 2		
Dotkliwość 1-2	58/78 (74.4%)	11/11 (100,0%)
Dotkliwość 3-4	20/78 (25.6%)	0/11 (0,0%)
Niepokój 1-2	30/71 (42.3%)	11/11 (100,0%)
Niepokój 3-4	41/71 (57.7%)	0/11 (0,0%)
Cykl 3		
Dotkliwość 1-2	62/82 (75.6%)	11/11 (100,0%)
Dotkliwość 3-4	20/82 (24.4%)	0/11 (0,0%)
Niepokój 1-2	30/69 (43.5%)	6/11 (54,5%)
Niepokój 3-4	39/69 (56.5%)	5/11 (45,5%)
Cykl 4		
Dotkliwość 1-2	52/78 (66,7%)	12/13 (92,3%)
Dotkliwość 3-4	26,78/ (33,3%)	1/13 (7,7%)
Niepokój 1-2	31/72 (43,1%)	8/13 (61,5%)
Niepokój 3-4	41/72 (56,9%)	5/13 (38,5%)

Tabela nr 5 Ewaluacja tolerancji systemu chłodzenia, w czasie i po perfuzji, na przykładzie podgrupy 48 pacjentów

	W czasie perfuzji		Po perfuzji	
	bardzo dobry/dobry	umiarkowany/słaby	bardzo dobry/dobry	umiarkowany/słaby
Cykl 1	35/48 (75.0%)	12/48 (25.0%)	42/48 (87.5%)	6/48 (12.5%)
Cykl 2	33/44 (75.0%)	11/44 (25.0%)	35/44 (79.5%)	9/44 (20.5%)
Cykl 3	32/41 (78.1%)	9/41 (21.9%)	30/41 (73.2%)	11/41 (26.8%)
Cykl 4	28/39 (71.18%)	11/39 (28.2%)	31/39 (79.5%)	8/39 (20.5%)

Dyskusja

Celem tego badania było sprawdzenie skuteczności działania systemu chłodzenia w zapobieganiu utracie włosów u kobiet chorych na raka piersi leczonych kombinacją Mitoxantrone i cyklofosfamidu - oraz eksploracja doświadczeń pacjentek. Pośród wielu metod zapobiegania łysienia, metoda

hipotermii używana od 1978r stała się metodą najszerzej stosowaną. Dwa badania dowodzą, że metoda hipotermiczna w sposób odwrotnie proporcjonalny wiąże się z pod i nad skórą temperaturą skóry głowy. W oparciu o te badania chłodzenie przed i po chemioterapeutyczne stosuje się w celu utrzymania stałej, niskiej temperatury. Poziom temperatury na poziomie skóry jest

powodem zainteresowania wielu naukowców. Gregory[13] twierdzi, że uzyskanie ochrony włosów jest możliwe tylko, kiedy uzyska się temperaturę poniżej 22C, podczas gdy Cooke[11] twierdzi że zjawisko to zachodzi, kiedy temperaturę zredukuję się do 24C lub niżej. Innym przedmiotem dyskusji jest kuracja czasu schładzania wymaganego zarówno przed jak i po infuzji leku. Według Tolloneara [30] wymagany czas schładzania-, co najmniej 15min, przed i 30 min po infuzji jest niezbędny w przypadku podania antracykliny jako jedyne leku. W obecnym badaniu Katsimbriego okres aplikacji systemu chłodzenia dodawał około 2.5 godz do duracji każdej sesji chemioterapii. Zmrożony do temperatury -25C przez 24 godz system używany w naszym badaniu, utrzymuje uzyskaną temperaturę przez około 60min. Przed i po infuzyjny czas chłodzenia 15 i 45 min zgadzał się z czasem Tolloneara . należy dodać, że podczas naszego badania kask był wymieniany z powodu nagrzania się tylko w 5% przypadków, co stanowi bardzo niewiele. Niektóre farmakinetyczne charakterystyki mitoxantrone tłumaczą relatywną skuteczność systemu chłodzenia. W rzeczywistości poprzednie badania pokazują, że fazy dystrybucji leku są bardzo krótkie, $T_{1/2\alpha}$ i $T_{1/2\beta}$ dla 2.5 i 16 min[20]. W konsekwencji kuracja schładzania w naszym badaniu przekroczyła długość ekspozycji na wysoko plazmatycznie skoncentrowany Mitoxantrone potencjalnie wpływając na redukcję toksykacji włosów . Osiągnięcie konsensusu w materii efektywności systemu schładzania zostało utrudnione dzięki ogromnym zróżnicowaniu cytotoksycznych czynników i ilości podawanego leku, ponadto mała kohorta pacjentów i porażki zrandomizowały pacjentów lub nastąpiła inkorporacja grup porównawczych(16,19,26,27,29,30). Inną limitacją było używanie niestandardowych metod, czy też kryteria ewaluacji stopnia utraty włosów(głównie zdjęcia skóry głowy, zastosowanie skali stopniowej, użycie peruki, czy jej brak). Ponadto analiza badawcza zespołu medycznego i pielęgniarstwa nie uwzględniała punktu widzenia pacjenta. Niektóre limitacje tego badania budzą dalszą dyskusję. Po pierwsze pacjenci nie byli wybierani losowo, procedury użyto celowo ze względów etycznych. Wiedzieliśmy też, że pacjenci zdawali sobie sprawę z możliwości zastosowania systemu, i mieli możliwość wymagania jej użycia od zespołu medycznego. Ponadto, mieliśmy już dostęp do dużej grupy pacjentek poddanej leczeniu przy użyciu chemioterapii NC, który nie zaoferowano użycia systemu. Analizy statystyczne dowodzą, że pacjenci objęci badaniem przedstawiali podobną charakterystykę medyczną do grupy referencyjnej. W następstwie tolerancja kasku była badana tylko w

48 na 77 przypadków, ponadto dokonano samoistnego pomiaru stopnia łysienia na małej podgrupie (n=27) tych samych pacjentów. Powody były czysto logistyczne, nie łatwo było przekonać pacjentki do powtórnej ewaluacji stopnia utraty włosów w kontekście „obcej” kliniki. Jest wysoce prawdopodobne, że nierówne liczby w różnych grupach pacjentów mogły mieć wpływ na wyniki analizy porównawczej. Ostatecznie badania musiały być ukończone ewaluacją kosztów poniesionych w przekładzie na zainwestowany czas pracy personelu, oraz czasu wymaganego przez pacjenta. Uzyskane wyniki powinny demonstrować, w jaki sposób i czy w ogóle metoda ta może wpłynąć na globalne zmniejszenie symptomu łysienia w granicach 22%-31%, biorąc pod uwagę szacowane wyniki pielęgniarek i pacjentów. Należy wziąć pod uwagę brzemie kobiet i zaznaczyć, że większość z nich było usatysfakcjonowane procedura naszego badania. Pomijając krytykę, wierzymy, że dane dostarczone przez nas są użyteczne i mają ważne implikacje dla zdrowia pacjentek. Badanie to przejrzystość demonstruje skuteczność systemu w procesie zapobieganiu łysienia powodowanego chemoterapią NC. W 4 cyklu pielęgniarce odnotowały utratę włosów u 56.1% pacjentów leczonych systemem w porównaniu do 69.2% pacjentów, którzy odmówili Użycia metody. Dla 27 pacjentów, których porównamy do grupy referencyjnej rezultaty są jeszcze bardziej znaczące. W cyklu 4-59.1% dla pacjentów poddanych leczeniu i 83.9% dla reszty(P=0.017). w przeciwieństwie do naszych poprzednich doświadczeń z lekarzami, współpraca pacjentek z pielęgniarkami była bardzo wysoka. Nasze wyniki mogą zostać śmiało porównane z wynikami Ron'a, który stwierdził 47% utratę włosów u pacjentek leczonych systemem chłodzenia w przeciwieństwie do 81% pacjentów, u których systemu nie zastosowano(P=0.014). Ich grupa pacjentów składała się z 35 przypadków zachorowań na raka piersi, z czego 19 przypadków leczono metodą hypotermiczną, a 16 dopasowanych pod względem wieku leczono panującą temperatura pokojową. Wszystkim pacjentom podawano cyklofosfamid, mitoxantrone, 5-fluoracyl. Nasze doświadczenia dotyczące wyższej częstotliwości utraty włosów w cyklu 3 i 4 u pacjentów, którym zaordynowano sekwencyjne leczenie, tłumaczą obawę przed terapią uzupełniającą w postaci radioterapii. Sytuacja ta nie miałaby miejsca u pacjentów otrzymujących jednocześnie radiochemoterapię. W odniesieniu do grupy 109 pacjentów, dokuczliwość i stres utożsamiany z utratą włosów był zawsze mniejszy przy każdym cyklu chemii w podgrupie 27 pacjentów, którzy stosowali system chłodzenia skóry. Rezultaty te potwierdzają skuteczność systemu, dodatkowo demonstrują dużą

zaletę systemu w redukcji elementu stresu. Pomimo 4 przypadków wycofania się pacjentów z 48 osobowej grupy ewaluowanych pod względem tolerancji- akceptowalność była bardzo wysoka. Poza nielicznymi problemami, kobiety były wysoce usatysfakcjonowane swoim wyborem i nie żałują decyzji o podjęciu leczenia tym systemem. W rzeczywistości większość pacjentek, że psychiczny komfort związany z użyciem systemu przeważał kosztem wielu trudności natury fizycznej. Pomijając wątpliwości związane ze skutecznością hipotermii skóry dla niektórych leków i pozostających pytań w związku z metastazą, hipotermia skóry jest

rozwiązaniem relatywnie prostym dla personelu medycznego, o niskich kosztach i małym ryzyku. Jakość życia pacjenta staje się priorytetem, dlatego też rutynowe używanie systemu w formie terapii pomocniczej, w szczególności w przypadkach raka z małym ryzykiem występowania przerzutów, powinno poważnie zostać wzięte pod uwagę. Technika ta może pomóc w utrzymaniu poczucia godności pacjenta i w rezultacie zredukować dewastujące czynniki psychologiczne związane z rakiem, a czasem nawet bardziej z jego wyleczeniem.

Bibliografia

- Aisner J, Weinberg V, Perloff M, et al (1987) Chemotherapy versus chemoimmunotherapy (CAF v CAFVP v CMF Each +/- MER for metastatic carcinoma of the breast. A CALGB study. *J Clin Oncol* 5:1523–1533
- Arlin ZA, Friedland ML, Atamer MA (1984) Selective alopecia with mitoxantrone. *N Engl J Med* 310:1464
- Batchelor D. (2001) Hair and cancer chemotherapy: consequences and nursing care – a literature study. *Eur J Cancer Care* 10:147–163
- Bennett JM, Muss HB, Doroshow JH, et al (1988) A randomized multicenter trial comparing mitoxantrone, cyclophosphamide, and fluorouracil in the therapy of metastatic breast carcinoma. *J Clin Oncol* 6:1611–1620
- Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A et al (1995) Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 332:901–906
- Bull JM, Torney DC, Li SH, et al (1978) A randomized comparative trial of Adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 41:1649–1657
- Bulow J, Friberg L, Gaardsting O, Hansen M (1985) Frontal subcutaneous blood flow, and epi- and subcutaneous temperatures during scalp cooling in normal man. *Scand J Clin Lab Invest* 45:505–508
- Carpenter JS and Brockopp DY (1994) Evaluation of self-esteem of women with cancer receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 21:751–757
- Cline BW (1984) Prevention of chemotherapy-induced alopecia: a review of the literature. *Cancer Nurs* 7:221–228
- Cohen J (1968) Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Bull* 70:213–220
- Cooke T, Gregory RP, Middleton J, Williams C (1981) Prevention of doxorubicin-induced alopecia. *BMJ* 282:734–735
- Dorr VJ (1998) A practitioner's guide to cancer-related alopecia. *Semin Oncol* 25:562–570
- Gregory RP, Cooke T, Middleton J, Buchanan RB, Williams CJ (1982) Prevention of doxorubicin-induced alopecia by scalp hypothermia: relation to degree of cooling. *BMJ* 284:1674
- Hainsworth JD, Andrews MB, Johnson DH, Greco FA (1991) Mitoxantrone, fluorouracil, and high-dose leucovorin: an effective, well-tolerated regimen for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 9:1731–1735
- Hirvikoski PP, Kumpulainen EJ, Johansson RT (1997) CNF combination as adjuvant treatment in breast cancer patients is well tolerated. *Anticancer Drugs* 8:376–378
- Katsimbri P, Bamias A, Pavlidis N (2000) Prevention of chemotherapy-induced alopecia using an effective scalp cooling system. *Eur J Cancer* 36:766–771
- Landis RJ, Koch GG (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33:159–174
- Lemenager M, Genouville C, Bessa EH, Bonnetterre J (1995) Docetaxel-induced alopecia can be prevented. *Lancet* 346:371–372
- Lemenager M, Lecomte S, Bonnetterre ME, et al (1997) Effectiveness of cold cap in the prevention of docetaxel-induced alopecia. *Eur J Cancer* 33:297–300
- Lenk H, Muller U, Tanneberger S (1987) Mitoxantrone: mechanism of action, antitumor activity, pharmacokinetics, efficacy in the treatment of solid tumors and lymphomas, and toxicity. *Anticancer Res* 7:1257–1264
- Macquart-Moulin G, Viens P, Genre D, et al (1997) Discordance between physicians' estimations and breast cancer patients' self assessments of sideeffects of chemotherapy: An issue for quality of care. *Br J Cancer* 76:1640–1645
- Macquart-Moulin G, Viens P, Genre D, et al (1999) Concomitant chemoradiotherapy for nonmetastatic breast carcinoma: side-effects, quality of life, and daily organization. *Cancer* 85:2190–2199
- Panasci L, Shenouda G, Begin L, et al (1990) Mitomycin C and mitoxantrone chemotherapy for advanced breast cancer: efficacy with minimal gastrointestinal toxicity and alopecia. *Cancer*

- Chemother Pharmacol 26:457–460
24. Pickard-Holley S (1995) The symptom experience of alopecia. *Semin Oncol Nurs* 11:235–238
25. Posner LE, Dukart G, Goldberg J, Bernstein T, Cartwright K (1985) Mitoxantrone: an overview of safety and toxicity. *Invest New Drugs* 3:123–132
26. Robinson MH, Jones AC, Durrant KD (1987) Effectiveness of scalp cooling in reducing alopecia caused by epirubicin treatment of advanced breast cancer. *Cancer Treat Rep* 71:913–914
27. Ron I, Kalmus Y, Kalmus Z, Inbar M, Chaitchik S (1997) Scalp cooling in the prevention of alopecia in patients receiving depilating chemotherapy. *Support Care Cancer* 5:136–138
28. SPSS (1993) *SPSS-X Users' guide* (release 6.0).
29. Tierney AJ (1987) Preventing chemotherapy-induced alopecia in cancer patients: is scalp cooling worthwhile? *J Adv Nurs* 12:303–310
30. Tollenaar RAEM, Liefers GJ, Repelaer van Driel OJ, van de Helde CJH (1994) Prevention of chemotherapy-induced alopecia using an effective scalp cooling system. *Eur J Cancer [A]* 30:1448–1453
31. Williams J, Wood C, Cunningham-Warburton P (1999) A narrative study of chemotherapy-induced alopecia. *Oncol Nurs Forum* 26:1463–1468
32. Wils JA (1993) Mitoxantrone, leucovorin and high-dose infusional 5-fluorouracil: an effective and well-tolerated regimen for the treatment of advanced breast cancer. *Eur J Cancer [A]* 29:2106–2108