

## Kanser Tedavileri ve Alopesi: Bir Sistematik Derleme

### Cancer Treatments and Alopecia: A Systematic Review

Bilgin DEMİR<sup>a</sup>, Sabri BARUTCA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD, Aydın, TÜRKİYE

**ÖZET** Kanser tedavilerine ikincil alopesi, en sık ve en fark edilebilir yan etkiler arasında olup, genellikle geçici ancak seyrek olarak kalıcı da olabilen kısmi veya tam saç kaybı durumudur. Hastalar için en rahatsız edici ve istenmeyen yan etki olabilir. Kemoterapi (KT) sonrası olduğu gibi onkolojide kullanılan hedefe yönelik tedaviler, biyolojik ve immünolojik tedavileri de içeren yeni tedavi yöntemleri sonrasında da görülebilmektedir. Kanser tedavilerine ikincil alopesi, genellikle skatrisyel olmayan alopesi olarak ortaya çıkar. Alopesinin değerlendirilmesinde, “Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler İçin Ortak Terminoloji Kriterleri” ve “Dean Alopesi Ölçeği” gibi çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Genellikle KT uygulaması sonrasında 2-3. haftalarda başlar ve düzelmesi 3 aya kadar uzayabilir. En sık ve şiddetli alopesi oluşturan KT ajanları arasında alkilleyici ajanlar, antimikrotübül ajanlar, antitümör antibiyotikler ve topoizomaz inhibitörleri yer alır. Potansiyel olarak alopesi oluşturan bir tedavi öncesinde hasta bilgilendirilerek hazırlanmalıdır. Bu yaklaşım, saç dökülmesine bağlı psikolojik travmayı en aza indirmek açısından önemlidir. Alopesiyi önleme ve tedavi amacıyla bazı uygulamalar yapılmaktadır. Bunlar, saç köküne verilen ilaç miktarını fiziksel olarak azaltmaya yönelik stratejileri ve farmakolojik uygulamaları içerir. İki farklı otomatik hipotermi cihazı “DigniCap ve Paxman”, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından (neo) adjuvan KT alan hastalarda onaylanmıştır. Preklinik çalışmalar, alopesinin önlenmesine yönelik farmakolojik uygulamaların yararlı olabileceğine işaret etse de günümüzde hiçbir farmakolojik uygulama, kanser tedavilerine bağlı alopeside onaylanmamıştır. Kanser tedavilerine ikincil alopesinin önlenmesi ve tedavisi konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Alopesi; ilaç tedavisi; tümörler; önleme ve kontrol

**ABSTRACT** Alopecia is the partial or total loss of scalp hair and it is also among the most common and remarkable toxicities of cancer treatments, which is usually transient, though can also be permanent in that case. Treatment related alopecia in cancer can sometimes be the most unwanted and disturbing complication. As in the case of chemotherapy (CT), targeted treatments, biological and immunological therapies can also result with alopecia. Alopecia related to cancer treatments is generally seen in non-scarring form. The most common scalars used in the classification of alopecia are “American National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Effects” and “Dean’s Alopecia Scale”. Alopecia generally appears in the 2nd to 3rd weeks of CT and recovers up to 3 months. Among the CT agents the most frequent and severe alopecia is usually seen with alkylating and anti-microtubular agents, as well as anti-tumor antibiotics and topoisomerase inhibitors. The patients have to be informed before a potentially alopecia causing treatment. This policy is extremely important for the prevention and to minimize the psychological trauma. Certain procedures are used to prevent or treat the alopecia. These include the strategies to decrease the amount of drug-scalp hair interactions physically and pharmacological treatments. Two different automatic hypothermia devices (DigniCap and Paxman) are approved by the American Food and Drug Agency for (neo) adjuvant CT. Although some preclinical studies indicate the benefit of certain pharmacological agents, currently, none of these have been approved in cancer treatments related alopecia. In the era of both prevention and therapy of cancer treatments related alopecia more extended studies are certainly needed.

**Keywords:** Alopecia; medication; tumors; prevention and control

Kanser tedavilerine bağlı alopesi, en sık ve en fark edilebilir yan etkiler arasında olup, kısmi veya tam olarak, genellikle geçici ancak seyrek olarak kalıcı da olabilen saç kaybı durumudur. Tedavi sonrasında hastaların yaklaşık olarak %65’inde görülür. Hastanın fiziksel görünümü, vücut imajı ve benlik saygısı hakkındaki algılarını olumsuz etkiler. Özel-

likle kadın hastaların yaşamları üzerinde psikolojik travma yaratır.<sup>1-4</sup> Araştırmalar, bazı olgularda alopesinin, kanser tedavisinin en travmatik yan etkisi olarak kabul edildiğini belirtmektedir.<sup>5</sup> Alopesi endişesi, hastanın yararlanabileceği bir tedaviyi reddetmesi veya geciktirmesine yol açabilir. İyileşme, genellikle birkaç aydan 1 yıla kadar sürer.<sup>6</sup> Alopesi, kemoterapi-

**Correspondence:** Sabri BARUTCA

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD, Aydın, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** bilgin287@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine.

**Received:** 30 Jan 2021

**Received in revised form:** 06 May 2021

**Accepted:** 10 May 2021

**Available online:** 26 May 2021

2458-8733 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

vide (KT) olduğu gibi onkolojide kullanılan hedefe yönelik tedaviler, biyolojik ve immünolojik tedavileri de içeren yeni tedavi yöntemleri sonrasında da görülebilmektedir.

Bu makalenin hazırlanmasında, PubMed veri tabanı ve Google Scholar'ı kullanarak, bir literatür taraması gerçekleştirildi. Aşağıdaki kavramlar için standartlaştırılmış terimler ve anahtar kelimeler kullanıldı: Onkoloji, kanser, alopesi, tedavi. Literatür taramaları, Kasım-Aralık 2020 tarihleri arasında tamamlandı. Başlık ve/veya özetten, dâhil edilme konusunda yapılan ilk tespit sonrasında makalenin tamamı gözden geçirildi.

## PATOGENEZ

Kıl folikülü, derinin üst tabakası olan epidermis (ektoderm) ve altındaki mezenşimin (mezoderm) karşılıklı etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Kıl folikülleri; anagen (büyüme), katagen (geçiş) ve telogen (dinlenme) dönemleri ile karakterize döngü içindedir. Dökülme durumu ise ekzogen dönem olarak adlandırılır. Herhangi bir zamanda foliküllerin yaklaşık %80-90'ı anagen, %5-10'u mitotik aktivitenin durduğu telogen ve %1-3 kadarı da katagen aşamasındadır. Ekzogen dönem sonrasında kök hücreler, bir sonraki döngü için saç büyümesini yeniden başlatmaktan sorumludur.<sup>7</sup> Saç döngüsünün kontrolünde Sonic sinyali (Shh), Wnt/beta-catenin sinyali, kemik morfogenetik proteinleri, kemik morfogenetik proteinleri antagonisti Notch proteinleri de dâhil olmak üzere çok sayıda sinyal molekülü rol oynar.<sup>8</sup> Siklofosamid KT'sine ikincil fare alopesi modelinde, uygulamadan 3-7 hafta sonra Sonic sinyal proteininde geçici aşırı ekspresyon gösterilmiştir.<sup>9</sup>

Alopesi, histopatolojik olarak 2 ana grupta sınıflandırılabilir: Skatrisyel ve skatrisyel olmayan. Skatrisyel alopesi, aktif inflamasyonlar (liken plano-

pilaris, kronik kütanöz lupus eritematozus ve folikülit dekalvans gibi lenfosit/nötrofil infiltrasyonu ile oluşan alopesiler) veya folikül hasarı oluşturan durumlar (yanıklar, radyasyon ve travma gibi) sonucu ortaya çıkar. Skatrisyel olmayan alopeside (androgenetik alopesi, alopesi areata, anagen effluvium ve telogen effluvium gibi), klinik olarak foliküler açıklıklar belirgindir ve histopatolojik olarak foliküler epitel sağlamdır.<sup>10</sup> Kanser tedavilerine ikincil alopesi, genellikle skatrisyel olmayan alopesi olarak ortaya çıkar. Ancak taksan grubu ilaçlar veya bazı epitelyal büyüme faktörü reseptörü [epidermal growth factor receptor (EGFR)] inhibitörleri gibi ajanlarla tedavi sonrası papülopüstüler döküntüler, skatris oluşumu ve ardından kalıcı saç dökülmesi vakaları bildirilmiştir.

Sitotoksik KT, saç folikül hücreleri gibi vücutta bölünmekte olan hücreleri ağırlıklı olarak etkiler. Proliferatif matris keratinositleri ve foliküler pigmenter sisteme, doğrudan KT toksisitesinin bir sonucu olarak alopesi meydana geldiği varsayılmaktadır. Mitotik sıklusa özgül ajanları içeren KT, anagen fazdan telogene geçişi artırır, katagen ve telogen fazları mitoz içermedikleri için etkilemez. KT ajanlarının siklus ve faz özgül olup olmama durumlarına göre alopesi üzerine olan etki dereceleri değişkenlik gösterir.<sup>11</sup>

## KLİNİK ÖZELLİKLER

Kanser tedavilerine ikincil gelişen alopesinin değerlendirilmesinde, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler İçin Ortak Terminoloji Kriterleri ve Dean Alopesi Ölçeği gibi çeşitli ölçekler kullanılmaktadır (Tablo 1, Tablo 2).<sup>12</sup> Alopesi zamanlaması tedavi ajanlarının etki mekanizmaları, dozları ve kombinasyon durumlarına göre farklılık gösterebilir. Genellikle KT uygulaması sonrasında 2-3. haftalarda başlar ve

**TABLO 1:** Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler İçin Ortak Terminoloji Kriterleri.

Yan etki	Grade 1	Grade 2
Alopesi	Uzaktan belirgin olmayan ancak yakından bakıldığında fark edilen, <%50 saç kaybı. Saç kaybının gizlenmesi için farklı bir saç modeli gerekebilir, ancak peruk veya takma saç gerekli değildir.	Kolayca fark edilebilen ≥%50 saç kaybı. Psikososyal durum ile ilişkili olarak saç kaybı, bir peruk veya takma saç ile gizlenmek istenebilir.

\*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0 tablosu Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır.

TABLO 2: Modifiye Dean Ölçeği.

Grade (Derece)	Saç kaybı oranı
0	Saç kaybı yok
1	>0 ile ≤%25 arası
2	>25 ile ≤%50 arası
3	>50 ile ≤%75 arası
4	>%75

\*6 no.lu kaynaktan Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır.

tedavinin bitiminden 1-3 ayı içeren zaman dilimi sonrasında kıllar yeniden gelişmeye başlar. Tamamen normale dönüş genellikle 6-12 ay arasında gerçekleşir. Dinamik veya metronomik KT uygulamalarında (sık ve azaltılmış dozlarda), alopesi bazen daha yavaş ve hafif gelişebilir. Hematopoietik hücre transplantasyonunda kullanılan yüksek doz KT uygulamalarında ise genellikle hızlı ve tam alopesi gelişir.<sup>13</sup> Genel olarak saçlı deri (skalp) üzerinde yer alan foliküllerin %90 kadarı, anagen fazda oldukları için alopesi en çok skalpta belirgindir. Özellikle erkeklerde oksipital ve frontal alanlar gibi düşük saç yoğunluğuna sahip bölgeler daha fazla etkilenir.<sup>14,15</sup> Total alopesi, en yaygın görülenidir, ancak seyrelme veya düzensiz formda da olabilir. Tedavi ajanı ve doza bağımlı olarak yüz, koltuk altı ve kasık kılları yanı sıra kaş ve kirpikler de etkilenebilir. Yeni saç büyümesi sırasında saçlar daha ince ve kıvrımlı olarak belirir. Olgunun yaş ve fizyolojik özelliklerine bağlı olarak foliküler melanositlerin işlev kazanım potansiyellerine bağlı olarak geçici ya da kalıcı renk değişiklikleri olabilir.<sup>11</sup>

## ALOPESİYE SEBEP OLAN KANSER TEDAVİLERİ

Kanser tedavisinde kullanılan ajanlara ikincil gelişen alopesi, ilacın etki mekanizması, uygulama yolu ve dozajı gibi faktörlere bağlıdır (Tablo 3). Alopesi, en yaygın uygulanan kanser tedavisi olarak sitotoksik KT alanlarda görülse de hedefe yönelik tedavi ajanları, hormonal tedaviler ve immünoterapi uygulanan olgularda da görülebilmektedir. Alopesi gelişme riski, KT ajanları arasında önemli ölçüde farklılıklar gösterir. Özellikle yüksek dozlar, intravenöz uygulamalar ve kombinasyon (birden fazla ajanla tedavi içeren) KT rejimlerinde risk artar. Alopesi gelişimi ve dere-

cesini etkileyebilecek diğer faktörler arasında, ilaç metabolizması (örneğin bireysel enzimatik farklılıklar, karaciğer fonksiyon bozukluğu), radyasyon tedavileri, ileri yaş ve androjenik etkiler sayılabilir. Meme kanseri tedavisinde, klasik ajanlarla KT uygulanan ve Grade 2 alopesi gelişen 303 olguyu kontrollü olarak inceleyen bir genomik çalışmada, voltaj bağımlı kalsiyum kanalı beta 4 yakınında bulunan rs3820706 tek nükleotid polimorfizmi ile KT ilişkili alopesi gelişimi arasında güçlü ilişki saptanmıştır.<sup>16</sup>

Tüm bunların yanı sıra kanser tedavisinde kullanılan ajanlar, saç yapısı üzerinde alopesiye sebep olmadan da çeşitli etkiler gösterebilirler. Metotrekstat, bazı hedefe yönelik ilaçlar ve immünoterapiler ile alopesi olmaksızın saç kıvrımları ve renk değişiklikleri bildirilmiştir.<sup>17,18</sup>

## SİTOTOKSİK KEMOTERAPİ AJANLARI VE ALOPESİ

En yaygın kullanılan, en sık ve şiddetli alopesi oluşturan KT ajanları arasında alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, ifosfamid, busulfan, tiotepa), antimikrotübül ajanlar (paklitaksel, dosetaksel, epirubisin, iksabepilon, eribulin), antitümör antibiyotikleri (daktinomisin, doksorubisin, idarubisin) ve topoizomeraz inhibitörleri (etopozit, irinotekan) yer alırlar. Alopesinin daha az ve hafif görüldüğü ilaçlar; bleomisin, düşük doz epirubisin veya doksorubisin (özellikle <30 mg/m<sup>2</sup>), oral ilaçlar (siklofosfamid, fluorourasil, gemsitabin, melfalan, metotrekstat, mitomisin, mitoksantron), platinler (oksalipatin, sisplatin ve karboplatin), topotekan ve vinka alkaloidleridir. Antikor-ilaç konjugatları, ajana özgü değişken saç dökülmesi ile ilişkilidir.<sup>14,19-21</sup>

Nadiren de olsa busulfan, siklofosfamid ve taksanlarla tedavi edilen meme kanserli hastalarda, ciddi şekilde gecikmiş veya kalıcı alopesi vakaları bildirilmiştir. Bu durum, muhtemelen foliküler kök hücrelerin kalıcı hasarının bir sonucudur.<sup>22,23</sup> Meme kanseri nedeniyle adjuvan doksorubisin, siklofosfamid ve dosetaksel içeren KT rejimleri uygulanan 61 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, 6 ayda ve 3 yılda kalıcı alopesi oranları sırasıyla %39,5 ve 42,3 olarak saptanmıştır.<sup>24</sup>

## HORMONOTERAPİ AJANLARI VE ALOPESİ

Genellikle meme kanseri tedavisinde kullandığımız tamoksifen ve aromataz inhibitörlerine bağlı olarak

TABLO 3: Alopesi oluşturan tedavi ajanları.

Ajan tipi	Alopesi tipi	Sıklık (%)
<b>Sitotoksik kemoterapi ajanları</b>		
Topoizomerez inhibitörleri		
Topotekan, irinotekan, etopozit, tenipozid, mitoksantron	Skatrisyel olmayan	60-100
Antimikrotübüler ajanlar		
Vinkristin, vinblastin, vinorelbin, vinflunin, paklitaksel, dosetaksel	Skatrisyel olmayan	80
Alkilyici ajanlar		
Bendamustin, siklofosamid, estramustin, ifosfamid, mekloreタミン, melfalan, karboplatin, sispilin, oksaliptin, dakarbazin, prokarbazin, temozolomid	Skatrisyel olmayan	>60
Antimetabolitler		
Metotreksat, 6-merkaptopürin, 6-tioguanin, azatiyopürin, fludarabin, 5-florourasil, kapesitabin, sitarabin	Skatrisyel olmayan	10-50
<b>Hormonoterapi ajanları</b>		
Aromataz inhibitörleri		
Letrozol, anastrozol, ekzemestan	Skatrisyel olmayan	10-16
<b>Hedefe yönelik ajanlar</b>		
Epitelyal büyüme faktörü reseptörü inhibitörleri		
Setuksimab, panitimumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib	Skatrisyel olmayan	50-90
Tirozin kinaz inhibitörleri		
Sorafenip, sunitinip, pazopanib	Skatrisyel olmayan	5-21
B-raf inhibitörleri		
Vemurafenib, dabrafenib	Skatrisyel olmayan	1-30
MEK inhibitörleri		
Trametinib, kobimetinib, binimetinib	Skatrisyel olmayan	1-17
Hedgehog sinyal yolak inhibitörleri		
Vismodegib, sonidegib, glasdegib	Skatrisyel olmayan	10-63
CDK 4/6 inhibitörleri		
Palbosiklib, ribosiklib, abemasiklib	Belirsiz (Aromataz inhibitörleri ile beraber alopesiyi destekler)	
<b>İmmünoterapi ajanları</b>		
CTLA-4, PD-1 inhibitörleri		
İpilimumab, nivolumab, pembrolizumab	Skatrisyel olmayan	1-1,6
PD-L1 inhibitörleri		
Atezolizumab, durvalumab	Alopesi görülmedi	0

\*Taksanlarla kalıcı alopesi vakaları; \*\*Androjenik alopesi; \*\*\*Erlotinibe bağlı skatrisyel alopesi vakaları; <sup>†</sup>Saçta pigmentasyon kaybı; <sup>‡</sup>Saç kıvrılması; <sup>§</sup>Alopesi areata vakaları ve pigment artışı; CDK: Siklin bağımlı kinaz; CTLA-4: Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein-4; PD-1: Programlanmış hücre ölüm proteini-1; PD-L1: Programlanmış ölüm ligand 1.

Grade 1 düzeyinde alopesi görülür. Yaygın olmasına rağmen fazla rapor edilmemektedir.

Tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlüdür.<sup>25-27</sup> Aromataz inhibitörleri için Grade 1 alopesi oranları %10-16 aralığında bildirilmiştir.<sup>28,29</sup> Östrojenlerin, saç büyüme ve saç koruyuculuğu üzerine etkisi vardır. Saç folikülünde östrojen, aromataz enzimi ile androjenlerden sentezlenir. Aromataz inhibitörleri, serum ve doku östrojen seviyelerini düşürür. Bu nedenle aromataz inhibitörü kullanan hastalarda, erkek tipi

androjenik alopesi meydana gelir. Frontal ve oksipital saçlı derideki P450 aromataz enzim seviyeleri, kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. Frontal ve paryetal saç çizgilerinin gerilemesi, frontotemporal bölgede foliküllerin yaygın incilmesi ile karakterizedir.<sup>30-33</sup>

#### HEDEFE YÖNELİK AJANLAR VE ALOPESİ

Anti-EGFR ajanlar, B-raf inhibitörleri, siklin bağımlı kinaz [cyclin-dependent kinase (CDK)] inhibitörleri

ve Hedgehog yolağı inhibitörleri gibi hedefe yönelik ajanlar, kanser hücrelerinin büyümesini seçici bir şekilde bloke ederler ve alopesi de ortak bir genel yan etkidir. Saç dökülmesi; frontal (androjenik benzeri), dağınık veya düzensiz olarak meydana gelebilir. Tedavi bitiminde geri dönüşümlü olabilir. Bununla birlikte özellikle anti-EGFR ajanlardan erlotinib kullanımı ile ağrı ve enfeksiyonla ilişkili skatrisyel alopesi gelişebilir.<sup>34,35</sup>

Oral çok hedefli tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda, geri dönüşümlü alopesi tarif edilmektedir. Alopesi, değişik oranlarda olmak üzere vasküler epidermal büyüme faktörü inhibitörlerinden sorafenip (%29), regorafenip (%24), kabozantinib (%16), pazopanib (%12), aksitinib (%8) ve sunitinib (%7); B-raf inhibitörlerinden vemurafenib (%24), dabrafenib (%19) ve encorafenib (%14) ile Bcr/Abl inhibitörlerinden nilotinib (%16), dasatinib (%8) ve imatinib (%7) gibi ajanlarla bildirilmiştir.<sup>18,36-41</sup>

İleri evre bazal hücre kanseri tedavisinde kullanılan Sonic sinyal yolağı inhibitörleri, vismodegib ve sonidegib ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %57 ve %49 oranlarında alopesi bildirilmiştir.<sup>42,43</sup> Aynı yolak üzerinde etkili, yaşlı erişkin hastalarda akut lösemi için onaylanan glasdegib ile tedavi edilen hastaların da %30'unda alopesi bildirilmiştir.<sup>44</sup>

CDK 4/6 inhibitörleri olarak adlandırılan palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib; metastatik hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastalarında endokrin tedaviler ile kombine hâlde kullanılmaktadır. Bu ajanlar, aromataz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında, tek başına endokrin tedaviye göre alopesi sıklık ve şiddeti artmaktadır. Grade 2 alopesi %1,5 oranında artarken, tüm grade alopesiler yaklaşık 2 kat artmaktadır.<sup>28,29</sup> Bu alopesi, tedavinin sonlandırılması sonrasında genellikle geri dönüşümlüdür.

### İMMÜNÖTERAPİ AJANLARI VE ALOPESİ

Genelde immün kontrol noktası inhibitörleri olarak bilinen sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein-4 [cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)], programlanmış hücre ölüm proteini-1 [programmed cell death protein 1 (PD-1)] ve programlanmış ölüm ligand 1 [programmed death ligand 1 (PD-L1)] monoklonal antikorları, çeşitli kanserlerin tedavisinde

kullanılır. Birçok hastada endokrinopatiler, pnömoni, kolit, hepatit ve dermatolojik olaylar dâhil olmak üzere immün sistemle ilişkili yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olurlar.<sup>45</sup> Alopesi, PD-1 reseptör inhibitörlerinin ve anti-CTLA-4 ajanlarının bilinen bir yan etkisidir, prevalansı %1-1,6 arasındadır. İlginç olarak PD-L1 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda alopesi rapor edilmemiştir.<sup>46-48</sup> Otoimmün bir hastalık olan alopesi areata, son zamanlarda immünoterapi ile tedavi edilen hastalarda olgu serileri olarak bildirilmektedir.<sup>17</sup> İmmünoterapi ile tedavi edilen hastalarda, ayrıca saçlarda pigmentasyon farklılaşması da görülebilmektedir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri tedavisi için anti-PD-L1 ajanların kullanıldığı bir çalışmada, tedaviye iyi yanıt veren hastaların saçlarında bu durumun gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>49</sup>

### KANSER TEDAVİSİNDE ALOPESİNİN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

Kanser tedavisinde kullanılan ajanların saç foliküllerine etkileri, tipik olarak hızlı bölünen hücreler üzerindedir. Folikül büyümesini yeniden başlatmaktan sorumlu olan kök hücreleri genellikle korunur. Bu nedenle alopesi genellikle geri dönüşümlüdür. Saç folikülü, tedavinin kesilmesinden sonraki birkaç hafta içinde normal döngüye geri döner ve yeniden büyüme 3-6 ay içinde belirgin hâle gelir. Yeni saç, genellikle orijinal saçtan farklı özelliklere sahiptir. Hastaların %65'i, muhtemelen KT'nin saç folikülü melanositleri ve iç kök kılıfı epitelindeki farklı etkilerine bağlı olarak bir grileşme, kıvrılma veya düzleşme etkisi yaşar. Ancak bu etkiler, genellikle zamanla düzelir.<sup>50</sup> Güncel tıbbi literatür tarama sonuçlarımıza göre kanser tedavilerine ikincil alopesi yönetimi için uluslararası geçerli ve kabul görmüş kılavuzlar bulunmamaktadır.

Potansiyel olarak alopesiye neden olabilen bir tedavi öncesinde hasta bilgilendirilerek onayı alınmalıdır. Bu yaklaşım, saç dökülmesine bağlı psikolojik travmayı en aza indirmek açısından önemlidir. Saç dökülmesine etkileri nedeniyle hastaların hemoglobini, demir, tiroid hormon ve D vitamini düzeyleri kontrol edilmelidir.<sup>51</sup>

Alopesiyi özellikle önlemek ve tedavi amacıyla bazı uygulamalar yapılmaktadır. Bunlar, saç köküne verilen ilaç miktarını fiziksel olarak azaltmaya yöne-

lik stratejileri (saç derisi hipotermi, topikal epinefrin veya norepinefrin) ve farmakolojik (topikal bimatoprost, minoksidil veya kalsitriol) uygulamaları içerir.

### SAÇLI DERİ HİPOTERMİSİ

Saçlı deriye hipotermi uygulaması, dünyada yaygın olarak kullanılan ve %50-80 aralığında yanıt elde edilen bir uygulamadır.<sup>52</sup> Etki mekanizması, skalpta hipotermi aracılığıyla vazokonstriksiyon sağlanarak, saç foliküllerinde ilaç maruziyetinin azaltılmasıdır.<sup>50,53</sup> İki farklı otomatik hipotermi cihazı (DigniCap ve Paxman), Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından (neo) adjuvan KT alan hastalarda onaylanmıştır. Yakın dönemde gerçekleştirilen bir metaanaliz çalışması, saçlı deri hipotermisinin alopesi riskini önemli ölçüde azaltan tek müdahale olduğu sonucuna varmıştır.<sup>54</sup> Antrasiklin içeren KT, kombinasyon rejimleriyle birlikte kullanıldığında daha az etkili olmuştur, ancak bu uygulanan tedavi şemasına bağlıdır. Hipotermi uygulaması, baş ağrısı, bulantı, kuruluk ve deride termal yaralanma gibi yan etkilere neden olabilir.<sup>55</sup> Kullanılan spesifik cihazdan bağımsız olarak saçlı derinin istenen sıcaklığa kademeli olarak soğumasını sağlamak için KT infüzyonu başlamadan yaklaşık 30 dk önce soğutma başlatılır. Hipotermi uygulaması, infüzyonun bitiminden genellikle 90 dk ile 3 saate kadar sürdürülür.<sup>56</sup> Başarılı bir hipotermi uygulamasında optimum saçlı deri ısısı 22 °C, deri altı ısısı da 15 °C'nin altında olmalıdır.<sup>57</sup>

Antrasiklin içermeyen taksan bazlı KT alan erken evre meme kanserli hastaları içeren çok-merkezli prospektif bir çalışmada, "DigniCap" saçlı deri hipotermi cihazının kullanıldığı 101 hasta ile 16 kontrol hastası karşılaştırıldı. Tedavi başarısı olarak Dean Ölçeği'ne göre  $\leq 2$  Grade (%50 ve daha az) alopesi kabul edildi. Hipotermi uygulanan hastaların %66,3'ü başarılı bir yanıt ( $< \%50$  alopesi) gösterirken, kontrol grubunda hiçbir hastada başarılı yanıt alınmadı ( $p < 0,001$ ).<sup>19</sup>

"DigniCap" yönteminin kullanıldığı diğer bir çalışmada, meme kanseri tedavisi için adjuvan KT alan 139 hasta değerlendirildi. Hastaların %95'i, en az 4 kür antrasiklin bazlı KT ve sonrasında taksan tedavisi aldı. Dean Ölçeği'ne göre  $\leq 2$  Grade ( $\leq \%50$ ) alopesi tedavi başarısı olarak kabul edildi. Çalışmayı 104 hasta tamamlayabildi. Bunların %54'ünde alo-

pesi başarıyla önlendi. Tedavi ile ilişkili ciddi bir yan etki bildirilmedi.<sup>58</sup> Meme kanseri tanılı 182 hasta içeren bir diğer çok-merkezli prospektif çalışmada, "Paxman" cihazının etkinliği değerlendirildi. Hastalar, cihaz kullanım durumuna göre 2:1 oranında randomize edildi. Hastaların %36'sı antrasiklin içeren, %64'ü taksan içeren KT aldı. Başarılı saç koruması tanımı için Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler Kriteri kullanıldı. Bu kritere göre peruk geiktirmeyen %50'den az saç dökülmesi başarılı olarak tanımlandı. Çalışmanın etkinliği için yapılan ara analiz, alopesi sonlanım noktası için değerlendirilebilir 142 hastayı içermiştir. Tümü, kendilerine verilen KT'nin 4 siklusunu tamamlamıştı. Saçlı deri hipotermisi hastaların %50,5'inde başarılı olarak sonuçlanırken, kontrol grubunda başarı mevcut değildi ( $p=0,0061$ ). Başlıca yan etkiler, baş ağrısı ve üşüme dâhil olmak üzere Grade 1 ve 2 düzeyindeydi.<sup>20</sup>

Erken evre meme kanseri için KT sırasında saçlı deri hipotermisi kullanan hastaları değerlendiren bir çalışmada, soğutma cihazı kullanımı ile daha sonra kafa derisi metastazlarının gelişimi arasında bir ilişki gösterilemedi.<sup>59</sup> Başka bir çalışmada, saçlı deri hipotermisinin sağ kalım üzerinde etkisi saptanmadı.<sup>60</sup>

Saçlı deri hipotermisi, soğuk aglütinin hastalığı, kriyoglobülinemisi ve travma sonrası soğuk distrofisi olan hastalarda kontrendikedir.<sup>61</sup> Ayrıca saçlı deriye yüksek metastaz potansiyeli nedeniyle küçük hücreli ve skuamöz hücreli akciğer kanserleri, melanom, skuamöz hücreli ve Merkel hücreli cilt kanserleri, hematolojik maligniteler, miyeloablatif dozlarda KT ve/veya radyasyon tedavisi yapılan hastalarda da kontrendikedir.<sup>52</sup> Uzun süre kesintisiz infüzyonel KT uygulanan, kranial radyoterapi alan ve karaciğer disfonksiyonu olan bazı hastalar için de uygun olmamaktadır.<sup>62</sup>

### FARMAKOLOJİK UYGULAMALAR

Preklinik çalışmalar, alopesinin önlenmesine yönelik farmakolojik uygulamaların yararlı olabileceğine işaret etmektedir. Genel olarak hayvan modellerinde çalışılmış olmasına rağmen topikal bimatoprost, kalsitriol ve topikal minoksidil gibi bazı ilaçlar insanlar üzerinde uygulanmıştır. Günümüzde hiçbir farmakolojik uygulama, kanser tedavilerine bağlı alopeside onaylı değildir.

Topikal bimatoprost (%0,03), bir prostaglandin analogudur ve kırpikleri etkilenen alopesi areata hastalarında başarılı bir şekilde kullanılmıştır. İdiyopatik veya KT'ye ikincil kırpik kaybı olan 130 hasta içeren randomize bir çalışmada, kontrol grubundaki hastaların %18,2'sine karşı bimatoprost oftalmik solüsyon ile tedavi edilen hastaların %37,5'inde klinik iyileşme saptanmıştır. Sonuçlar, uygulamalardan yaklaşık 12 ay sonra en belirgin olmuştur. Topikal bimatoprost, KT'ye ikincil kırpik kaybının tedavisi için düşünülebilirse de koruyucu bir etkiyi destekleyen veri mevcut değildir.<sup>63</sup>

Kalsitriol, hücre büyümesine neden olan G0/G1 ara fazını durdurarak DNA sentezini inhibe eder.<sup>64</sup> Topikal kalsitriol ile yapılan çalışmalarda, kanser hücrelerinde KT etkisini azaltması ve alopesi önleme konusunda çelişkili veriler elde edilmiştir. Meme kanseri için antrasiklin ve siklofosfamid KT rejimi uygulanan 12 hasta içeren bir Faz I çalışmada fayda gösterilemedi.<sup>65</sup>

Minoksidil, saç folikülü boyutunu artırdığı için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından androjenik alopesinin tedavisinde onaylıdır. Kanser tedavilerine ikincil alopesinin önlenmesi ve tedavi edilmesi ile ilgili 2 randomize klinik çalışma mevcuttur. Antrasiklin içeren KT rejimi alan hastalara %2 ve %5'lik topikal minoksidil uygulandığında alopesi önlenmemiştir. Ancak tedaviler sonlandırıldığında, saçların yeniden uzamasını hızlandırdığı rapor edilmiş.<sup>66,67</sup>

Bir Tip II 5-alfa redüktaz inhibitörü olan finasterid, erkek tipi alopesi tedavisinde kullanılmaktadır. Finasterid ile ilgili yapılan çalışmalarda, serum östrojen seviyesini artırdığı için kullanılması önerilmemiştir. Benzer şekilde spironolakton kullanımı sonrasında da serum östrojen seviyelerinde artış olduğu için kullanımı önerilmemiştir.<sup>68</sup>

Yukarıda belirtilen topikal ilaçların alopesiyi önleyici faydası olsa da mevcut araştırmalar, daha etkin yeni ajanları keşfetmeye odaklanmıştır. Soreff ve Fahl, topikal epinefrin ve norepinefrinin fare çalışmaları, radyoterapi ve KT uygulanan farelerde alopesiyi önlemedeki etkinliğini değerlendirdi.<sup>69</sup> Uygulanan ilaçların topikal vazokonstriksiyon yaparak, saç köküne ulaşan ilaç miktarını azalttığını gösterdiler. Topikal CDK-2, interlökin-1, EGF ve fibroblast bü-

yüme faktörünün farelerde uygulamalarını içeren bazı çalışmalarda, KT'ye ikincil alopesinin azaldığı bildirilmiştir.<sup>70-74</sup> Hayvan modellerinde yapılan bu çalışmaların, şu anda insanlarda etkinlik ve uygunluğunu gösteren kanıtlar mevcut değildir.

## SONUÇ

Kanser tedavisine ikincil alopesi, bazı hastalar için en rahatsız edici ve istenmeyen yan etki olabilmektedir. Olguların çoğunda, fiziksel ve psikolojik morbiditeye neden olmaktadır. Tedavi başlanmadan önce hastaların bilgilendirilerek hazırlanması, bu psikolojik travmayı azaltabilir. Kanser tedavilerine ikincil alopesi, genellikle skatrisyel olmasa da özellikle busulfan, taksanlar ve EGFR inhibitörlerinden sonra kalıcı (skatrisyel) alopesi vakaları bildirilmiştir.

Güncel olarak Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylı tek tedavi saçlı deri hipotermisidir. Saçlı deri hipotermi uygulamaları ile %50-80 arasında değişen yüksek yanıt oranları raporlanmıştır. Ancak maliyeti yüksek ve belirli yan etkileri olan ve her olgu için uygun olamayabilen bir tedavidir. Şu anda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı farmakolojik bir uygulama da mevcut değildir. İnsanlar üzerinde uygulanan topikal minoksidil, bimatoprost ve kalsitriolün, alopesi tedavisinde etkinlikleri konusunda arzulanan sonuçlar elde edilememiş, hayvan deneylerinde kullanılan topikal vazokonstriktörler, siklosporin, interlökin-1, CDK-2 inhibitörleri ve büyüme faktörleri ile ilgili sonuçlar ise insanlarda uyarlanabilmiş değildir. Saç dökülmesine neden olabilecek diğer faktörler (demir, çinko eksiklikleri ve tiroid hormon bozuklukları) göz ardı edilmemelidir. Kanser tedavisine ikincil alopesi konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle kanser hastalarını takip eden klinisyen hekimler, bu yan etkiyi daha doğru yönetebilmek için etiyopatogenez, tanı ve değerlendirme ölçeklerinin yanı sıra güncel önleyici uygulamalar konusunda da bilgi sahibi olmalıdır.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma*

ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Bilgin Demir, Sabri Barutça; **Tasarım:** Bilgin Demir, Sabri Barutça; **Denetleme/Danışmanlık:** Sabri Barutça; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Bilgin Demir, Sabri Barutça; **Analiz ve/veya Yorum:** Bilgin Demir, Sabri Barutça; **Kaynak Tarayması:** Bilgin Demir; **Makalenin Yazımı:** Bilgin Demir, Sabri Barutça; **Eleştirel İnceleme:** Bilgin Demir, Sabri Barutça.

## KAYNAKLAR

- McGarvey EL, Baum LD, Pinkerton RC, Rogers LM. Psychological sequelae and alopecia among women with cancer. *Cancer Pract.* 2001;9(6):283-9. [PubMed]
- Williamson H, Harcourt D, Halliwell E, Frith H, Wallace M. Adolescents' and parents' experiences of managing the psychosocial impact of appearance change during cancer treatment. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2010;27(3):168-75. [Crossref] [PubMed]
- Frith H, Harcourt D, Fussell A. Anticipating an altered appearance: women undergoing chemotherapy treatment for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs.* 2007;11(5):385-91. Epub 2007 May 18. [Crossref] [PubMed]
- Hansen HP. Hair loss induced by chemotherapy: an anthropological study of women, cancer and rehabilitation. *Anthropol Med.* 2007;14(1):15-26. [Crossref] [PubMed]
- Kim IR, Cho J, Choi EK, Kwon IG, Sung YH, Lee JE, et al. Perception, attitudes, preparedness and experience of chemotherapy-induced alopecia among breast cancer patients: a qualitative study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(4):1383-8. [Crossref] [PubMed]
- Dean JC, Salmon SE, Griffith KS. Prevention of doxorubicin-induced hair loss with scalp hypothermia. *N Engl J Med.* 1979;301(26):1427-9. [Crossref] [PubMed]
- Fuchs E. Skin stem cells: rising to the surface. *J Cell Biol.* 2008;180(2):273-84. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends Mol Med.* 2001;7(7):293-301. [Crossref] [PubMed]
- Sato N, Leopold PL, Crystal RG. Effect of adenovirus-mediated expression of Sonic hedgehog gene on hair regrowth in mice with chemotherapy-induced alopecia. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(24):1858-64. [Crossref] [PubMed]
- Sperling LC, Cowper SE. The histopathology of primary cicatricial alopecia. *Semin Cutan Med Surg.* 2006;25(1):41-50. [Crossref] [PubMed]
- Paus R, Haslam IS, Sharov AA, Botchkarev VA. Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):e50-9. [Crossref] [PubMed]
- Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol.* 2003;13(3):176-281. [Crossref] [PubMed]
- Kanti V, Nuwayhid R, Lindner J, Hillmann K, Stroux A, Bangemann N, et al. Analysis of quantitative changes in hair growth during treatment with chemotherapy or tamoxifen in patients with breast cancer: a cohort study. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):643-50. [Crossref] [PubMed]
- Chon SY, Champion RW, Geddes ER, Rashid RM. Chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):e37-47. [Crossref] [PubMed]
- Yun SJ, Kim SJ. Hair loss pattern due to chemotherapy-induced anagen effluvium: a cross-sectional observation. *Dermatology.* 2007;215(1):36-40. [Crossref] [PubMed]
- Chung S, Low SK, Zembutsu H, Takahashi A, Kubo M, Sasa M, et al. A genome-wide association study of chemotherapy-induced alopecia in breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2013;15(5):R81. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Zarbo A, Belum VR, Sibaud V, Oudard S, Postow MA, Hsieh JJ, et al. Immune-related alopecia (areata and universalis) in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Br J Dermatol.* 2017;176(6):1649-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Belum VR, Marulanda K, Ensslin C, Gorczy L, Parikh T, Wu S, et al. Alopecia in patients treated with molecularly targeted anticancer therapies. *Ann Oncol.* 2015;26(12):2496-502. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Rugo HS, Klein P, Melin SA, Hurvitz SA, Melisko ME, Moore A, et al. Association between use of a scalp cooling device and alopecia after chemotherapy for breast cancer. *JAMA.* 2017;317(6):606-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Nangia J, Wang T, Osborne C, Niravath P, Otte K, Papish S, et al. Effect of a scalp cooling device on alopecia in women undergoing chemotherapy for breast cancer: The SCALP randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317(6):596-605. [Crossref] [PubMed]
- Alley E, Green R, Schuchter L. Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Curr Opin Oncol.* 2002;14(2):212-6. [Crossref] [PubMed]
- Vowels M, Chan LL, Giri N, Russell S, Lam-Po-Tang R. Factors affecting hair regrowth after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1993;12(4):347-50. [PubMed]
- Fonia A, Cota C, Setterfield JF, Goldberg LJ, Fenton DA, Stefanato CM. Permanent alopecia in patients with breast cancer after taxane chemotherapy and adjuvant hormonal therapy: Clinicopathologic findings in a cohort of 10 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(5):948-57. [Crossref] [PubMed]
- Kang D, Kim IR, Choi EK, Im YH, Park YH, Ahn JS, et al. Permanent chemotherapy-induced alopecia in patients with breast cancer: a 3-year prospective cohort study. *Oncologist.* 2019;24(3):414-20. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Galicchio L, Calhoun C, Helzlsouer KJ. Aromatase inhibitor therapy and hair loss among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(2):435-43. [Crossref] [PubMed]
- Saggar V, Wu S, Dickler MN, Lacouture ME. Alopecia with endocrine therapies in patients with cancer. *Oncologist.* 2013;18(10):1126-34. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Freites-Martinez A, Shapiro J, Chan D, Fornier M, Modi S, Gajria D, et al. Endocrine therapy-induced alopecia in patients with breast cancer. *JAMA Dermatol.* 2018;154(6):670-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for hr-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-48. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018;379(26):2582. [Crossref] [PubMed]
- Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638-46. [Crossref] [PubMed]
- Buzdar A, Douma J, Davidson N, Eledge R, Morgan M, Smith R, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3357-66. [Crossref] [PubMed]
- Alonso L, Fuchs E. The hair cycle. *J Cell Sci.* 2006;119(Pt 3):391-3. [Crossref] [PubMed]
- Niiyama S, Happle R, Hoffmann R. Influence of estrogens on the androgen metabolism in different subunits of human hair follicles. *Eur J Dermatol.* 2001;11(3):195-8. [PubMed]
- Dunn C, Kearn SJ. Letrozole: a pharmacoeconomic review of its use in postmenopausal women with breast cancer. *Pharmacoeconomics.* 2006;24(5):495-517. [Crossref] [PubMed]
- Hepper DM, Wu P, Anadkat MJ. Scarring alopecia associated with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(5):996-8. [Crossref] [PubMed]
- Hoekzema R, Drillenburger P. Folliculitis decalvans associated with erlotinib. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(8):916-8. [Crossref] [PubMed]



36. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2): 125-34. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007; 357(2):203. [Crossref] [PubMed]
37. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008; 359(4):378-90. [Crossref] [PubMed]
38. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2505-12. [Crossref] [PubMed]
39. Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol*. 2008;144(7): 886-92. [Crossref] [PubMed]
40. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807): 1931-9. Erratum in: *Lancet*. 2012;380(9856): 1818. [Crossref] [PubMed]
41. Zhang L, Zhou Q, Ma L, Wu Z, Wang Y. Meta-analysis of dermatological toxicities associated with sorafenib. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(4):344-50. [Crossref] [PubMed]
42. Chang AL, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day BM, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(1):60-9. [Crossref] [PubMed]
43. Lear JT, Migden MR, Lewis KD, Chang ALS, Guminski A, Gutzmer R, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(3):372-81. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. Minami Y, Minami H, Miyamoto T, Yoshimoto G, Kobayashi Y, Munakata W, et al. Phase I study of glasdegib (PF-04449913), an oral smoothed inhibitor, in Japanese patients with select hematologic malignancies. *Cancer Sci*. 2017;108(8): 1628-33. [Crossref] [PubMed] [PMC]
45. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol*. 2015;26(12): 2375-91. Erratum in: *Ann Oncol*. 2016;27(7): 1362. [Crossref] [PubMed] [PMC]
46. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(26):2443-54. [PubMed] [PMC]
47. Assi H, Wilson KS. Immune toxicities and long remission duration after ipilimumab therapy for metastatic melanoma: two illustrative cases. *Curr Oncol*. 2013;20(2):e165-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
48. Jaber SH, Cowen EW, Haworth LR, Booher SL, Berman DM, Rosenberg SA, et al. Skin reactions in a subset of patients with stage IV melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 monoclonal antibody as a single agent. *Arch Dermatol*. 2006;142(2):166-72. [Crossref] [PubMed]
49. Rivera N, Boada A, Bielsa MI, Fernández-Figueras MT, Carcereny E, Moran MT, et al. Hair repigmentation during immunotherapy treatment with an anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 agent for lung cancer. *JAMA Dermatol*. 2017;153(11):1162-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
50. Dorr VJ. A practitioner's guide to cancer-related alopecia. *Semin Oncol*. 1998;25(5):562-70. [PubMed]
51. Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Pranteda G, Garelli V, Pompili U, et al. Chemotherapy-induced alopecia management: Clinical experience and practical advice. *J Cosmet Der matol*. 2017;16(4):537-41. [Crossref] [PubMed] [PMC]
52. Breed WPM, van den Hurk CJG, Peerbooms M. Presentation, impact and prevention of chemotherapy-induced hair loss: Scalp cooling potentials and limitations. *Expert Rev Dermatol*. 2011;6(1):109-25. [Crossref]
53. Vendelbo Johansen L. Scalp hypothermia in the prevention of chemotherapy-induced alopecia. *Acta Radiol Oncol*. 1985;24(2):113-6. [Crossref] [PubMed]
54. Shin H, Jo SJ, Kim DH, Kwon O, Myung SK. Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E442-54. [Crossref] [PubMed]
55. Betticher DC, Delmore G, Breitenstein U, Anchisi S, Zimmerli-Schwab B, Müller A, et al. Efficacy and tolerability of two scalp cooling systems for the prevention of alopecia associated with docetaxel treatment. *Support Care Cancer*. 2013;21(9):2565-73. [Crossref] [PubMed]
56. Komen MM, Breed WP, Smorenburg CH, van der Ploeg T, Goey SH, van der Hoeven JJ, et al. Results of 20- versus 45-min post-infusion scalp cooling time in the prevention of docetaxel-induced alopecia. *Support Care Cancer*. 2016;24(6):2735-41. [Crossref] [PubMed]
57. Hillen HF, Breed WP, Botman CJ. Scalp cooling by cold air for the prevention of chemotherapy-induced alopecia. *Neth J Med*. 1990; 37(5-6):231-5. [PubMed]
58. Munzone E, Bagnardi V, Campenni G, Mazzocco K, Pagan E, Tramacere A, et al. Preventing chemotherapy-induced alopecia: a prospective clinical trial on the efficacy and safety of a scalp-cooling system in early breast cancer patients treated with anthracyclines. *Br J Cancer*. 2019;121(4):325-31. [Crossref] [PubMed] [PMC]
59. van den Hurk CJ, van de Poll-Franse LV, Breed WP, Coebergh JW, Nortier JW. Scalp cooling to prevent alopecia after chemotherapy can be considered safe in patients with breast cancer. *Breast*. 2013;22(5):1001-4. [Crossref] [PubMed]
60. Lemieux J, Amireault C, Provencher L, Maunsell E. Incidence of scalp metastases in breast cancer: a retrospective cohort study in women who were offered scalp cooling. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;118(3):547-52. [Crossref] [PubMed]
61. Komen MM, Smorenburg CH, van den Hurk CJ, Nortier JW. Factors influencing the effectiveness of scalp cooling in the prevention of chemotherapy-induced alopecia. *Oncologist*. 2013;18(7):885-91. [Crossref] [PubMed] [PMC]
62. Witman G, Cadman E, Chen M. Misuse of scalp hypothermia. *Cancer Treat Rep*. 1981;65(5-6):507-8. [PubMed]
63. Glaser DA, Hossain P, Perkins W, Griffiths T, Ahluwalia G, Weng E, et al. Long-term safety and efficacy of bimatoprost solution 0.03% application to the eyelid margin for the treatment of idiopathic and chemotherapy-induced eyelash hypotrichosis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1384-94. [Crossref] [PubMed] [PMC]
64. Jimenez JJ, Yunis AA. Vitamin D3 and chemotherapy-induced alopecia. *Nutrition*. 1996;12(6):448-9. [Crossref] [PubMed]
65. Hidalgo M, Rinaldi D, Medina G, Griffin T, Turner J, Von Hoff DD. A phase I trial of topical topitriol (calcitriol, 1,25-dihydroxyvitamin D3) to prevent chemotherapy-induced alopecia. *Anticancer Drugs*. 1999;10(4):393-5. [Crossref] [PubMed]
66. Rodriguez R, Machiavelli M, Leone B, Romero A, Cuevas MA, Langhi M, et al. Minoxidil (Mx) as a prophylaxis of doxorubicin-induced alopecia. *Ann Oncol*. 1994;5(8):769-70. [Crossref] [PubMed]
67. Duvic M, Lemak NA, Valero V, Hymes SR, Farmer KL, Hortobagyi GN, et al. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(1):74-8. [Crossref] [PubMed]
68. Rozner RN, Freites-Martinez A, Shapiro J, Geer EB, Goldfarb S, Lacouture ME. Safety of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors and spironolactone in breast cancer patients receiving endocrine therapies. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 174(1):15-26. [Crossref] [PubMed] [PMC]
69. Soref CM, Fahl WE. A new strategy to prevent chemotherapy and radiotherapy-induced alopecia using topically applied vasoconstrictor. *Int J Cancer*. 2015;136(1):195-203. [Crossref] [PubMed] [PMC]
70. Davis ST, Benson BG, Bramson HN, Chapman DE, Dickerson SH, Dold KM, et al. Prevention of chemotherapy-induced alopecia in rats by CDK inhibitors. *Science*. 2001; 291(5501):134-7. Retraction in: Davis ST, Benson BG, Bramson HN, Chapman DE, Dickerson SH, Dold KM, et al. [Crossref] [PubMed]
71. Jimenez JJ, Wong GH, Yunis AA. Interleukin 1 protects from cytosine arabinoside-induced alopecia in the rat model. *FASEB J*. 1991;5(10):2456-8. [Crossref] [PubMed]
72. Shirai A, Tsunoda H, Tamaoki T, Kamiya T. Topical application of cyclosporin A induces rapid-remodeling of damaged anagen hair follicles produced in cyclophosphamide administered mice. *J Dermatol Sci*. 2001;27(1):7-13. [Crossref] [PubMed]
73. Jimenez JJ, Yunis AA. Protection from 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine-induced alopecia by epidermal growth factor and fibroblast growth factor in the rat model. *Cancer Res*. 1992;52(2):413-5. [PubMed]
74. Dueland S, Sauer T, Lund-Johansen F, Ostenstad B, Tveit KM. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly. *Acta Oncol*. 2003; 42(4):345-6. [Crossref] [PubMed]