

# 化療引起的掉髮

奇美醫院柳營分院藥劑科藥師 張雅筑、鄭淨黛、蘇郁仁、陳憲煜

## 摘要

化療除了會殺死癌細胞之外，任何快速分裂的細胞都會受影響。很多接受化療的病人都很擔心掉頭髮的問題。化療引起的毛髮掉落主要是影響到頭髮，但除了頭髮外，其他部位的體毛也會有同樣的情形。預防原則為藉由降低頭皮的血流量進而降低藥物進到毛球的量及利用藥物或生物製劑來阻斷化學治療的影響。化學治療引起的掉髮雖然是暫時性的，但卻對病人心理影響頗大。化學治療前應先告知病人在治療過程中會產生的副作用如掉髮，也可事先準備帽子或頭巾，讓病人可以提早做好心理建設。

## 關鍵字：

化學治療、掉髮、頭皮止血帶、minoxidil、 $\alpha$ -tocopherol

## 壹、前言

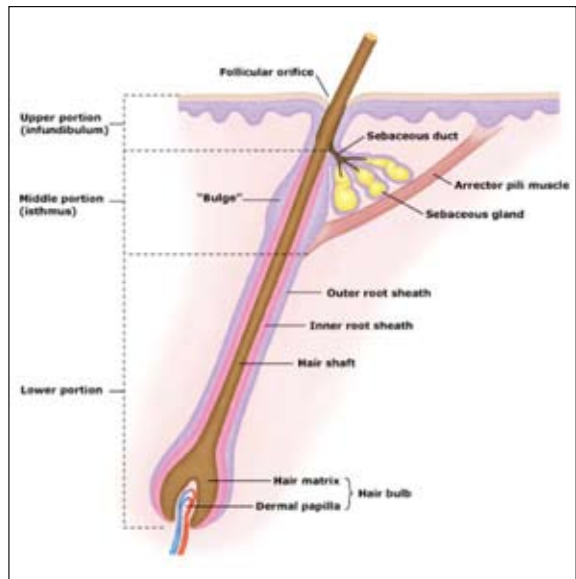
很多接受化療的病人都很擔心掉頭髮的問題。事實上，掉頭髮之可能性及嚴重性與所接受化療的藥物、頻率、療程的長短有關。掉頭髮對於病人而言，是整個治療過程中最大的創傷，甚至因而中斷或拒

絕治療。通常在化學治療四至六週之後，才會開始有掉頭髮的情形。不過，掉髮只是暫時的現象，當完成治療後三至六個月，頭髮就會再長出來。

## 貳、頭髮的簡介

### 一、頭髮的生理結構

每一根頭髮是由毛囊(hair follicle)最深層的毛基質(hair matrix)製造。毛囊主要是由三個部份組成(圖一)<sup>2</sup>。



圖一 毛囊的解剖圖<sup>2</sup>

(1)下層部份：由毛囊底部至立毛肌(arrector pili muscle)底部。毛球(hair

bulb) 是由毛乳頭(dermal papilla)及毛基質(hair matrix)所構成。毛乳頭控制了基質細胞的數目，決定毛髮的長短。毛基質含有黑色素細胞(melanocytes)，負責毛髮的顏色。內根鞘(inner root sheath)決定毛髮的捲曲或直。外根鞘(outer root sheath)不僅為頭髮的生長提供保護層，同時也為毛髮上部提供了一個導管，該導管也為皮脂細胞分泌物提供一個通向皮膚表層的通道。(2)中間部分：由立毛肌底部至皮脂導管(sebaceous duct)。毛囊的中段是維持毛囊生長不可或缺的，且現有的研究發現，毛囊幹細胞被定位在隴突部(bulge)而不是在毛球處(hair bulb)。頭髮的生長、毛囊的再生都與幹細胞有著密不可分的關係。(3)上層部分：由皮脂導管至毛孔(follicular orifice)處。

## 二、頭髮的生長週期

頭髮的生長並非連續不停的，而是週期性的。頭髮從毛囊內長出到脫落，大致分為3個階段，即生長期(anagen)、退化期(catagen)和休止期(telogen)<sup>3</sup>。

(1)生長期(anagen)：約有85~90%的毛囊屬於生長期，時間約2~6年。毛囊中的基質細胞快速增生及分化，因此毛髮每天以0.35mm生長，平均一個月約可長出1cm。(2)退化期(catagen)：約有1~6%的毛囊屬於退化期，時間約為1至2週。(3)休止期(telogen)：約有10%的毛囊屬於休止期，時間約為3至4個月。此階段所有的分化動作都會靜止。之後再進入生長期，進行下一個循環。

## 三、禿頭的分級

掉髮的程度是可以測定並分級的，下列分級也許比較主觀：(1)輕微掉髮(minimal loss ; grade 1)：掉髮量<25%全髮量。(2)中度掉髮(moderate loss ; grade2)：掉髮量約為25~50%全髮量，頭髮明顯變稀疏但還不需要使用假髮或帽子。(3)重度掉髮(severe loss ; grade3)：掉髮量>50%全髮量，一般需要使用假髮或帽子。

以國家癌病組織通用毒性評分表(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)來看，掉髮的程度可以簡單的分成稀疏(thinning ; grade 1)及完全(complete ; grade2)二種類型。

## 參、掉髮的機轉及化療藥物的影響

### 一、機轉

化療除了會殺死癌細胞之外，任何快速分裂的細胞都會受影響，包括頭髮的基質細胞。造成掉髮的機轉有以下二種：(1)在化療作用最大時髮幹會變得較稀疏且造成Pohl-Pinkus收縮，這樣的結果可能會使髮幹斷裂在毛孔內。(2)如果基質細胞的分裂受到抑制，則導致生長期毛髮之生長突然停止或破壞，直接進入退化期及休止期，最後產生大量的掉髮，這個過程稱為生長期脫髮症(Anagen effluvium)。

### 二、化學治療藥物的影響<sup>4</sup>

(1)高劑量、靜脈輸注、間歇性的給

予化療藥品發生掉髮機率較高。(2)低劑量、口服劑型、每週的給予化療藥品發生掉髮機率較低。舉例來說，靜脈投予 cyclophosphamide 掉髮的機率大於口服投予的。(3)合併療法造成掉髮的機率遠大於單一使用的。不過一般常見的化療藥品組合(regimen)引起掉髮的發生率並不一致(表一)<sup>5</sup>。

表一 合併療法引起掉髮的發生率<sup>5</sup>

化學治療的組合	引起掉髮的百分比%
CMF	10
CAF/FAC	40
Cisplatin/etoposide	90
MOPP	42
MOPP/ABVD	68
Paclitaxel/carboplatin	50~100
Irinotecan/5-FU/leucovorin	37

CMF: cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil; CAF/FAC: cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil; MOPP: nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, prednisone; ABVD: doxorubicin, bleomycin, vincristine, dactinomycin; 5-FU: 5-fluorouracil.

一般常見較易引起掉髮的藥物有：cyclophosphamide、dactinomycin、bleomycin、doxorubicin、irinotecan、paclitaxel、docetaxel、topotecan。較不易引起掉髮的藥物有：etoposide、fluorouracil、gemcitabine、ifosfamide、melphalan、methotrexate、mitomycin-C、mitoxantrone、vinca alkaloids。

化療引起的毛髮掉落主要是影響到頭

髮，但除了頭髮外，其他部位的體毛也會有同樣的情形。如：鬍鬚、腋毛、陰毛等。

化療引起的掉髮一般是屬於可逆的。當治療中斷後數週，毛囊會重新它的正常週期，大約3~6個月毛髮就會重新長出來，有時候甚至治療中毛髮就會生長了。有65%的病人新長出來的頭髮髮質和顏色也許會改變，這可能和化療對毛囊內的黑色素細胞及內根鞘不同的影響有關<sup>4</sup>。

## 肆、掉髮的預防

預防原則為藉由降低頭皮的血流量進而降低藥物進到毛球的量及利用藥物或生物製劑來阻斷化學治療的影響。

### 一、降低達頭皮的藥物量

前提必須要是半衰期短及清除率快的化療藥物<sup>4</sup>。

#### (一)、頭皮止血帶(scalp tourniquet)

有好幾個實驗發現頭皮止血帶對於預防頭髮掉落是有效的。但是因為這些實驗中的化學治療藥品組合、止血帶壓力、抽樣樣本數及掉髮程度的界定皆不同，因此所提供的數據很難解釋結果如何。而頭皮止血帶可能的副作用有頭痛及不同程度的神經壓迫。

#### (二)、降低頭皮溫度(scalp hypothermia)

降低頭皮的溫度可使血管收縮及減少毛囊代謝速率因而抑制細胞攝入的藥物量<sup>4</sup>。頭皮降低的溫度要低於24°C，因此副作用可能會造成病人的不適。

適合此種方式的藥物有：doxorubi-

cin、daunorubicin、paclitaxel、epirubicin、vincristine、vinblastine、actinomycin D、mechlorethamine。而合併的配方如靜脈給予cyclophosphamide，methotrexate及fluorouracil(CMF)是有效的，但對doxorubicin加上cyclophosphamide則無預防掉髮效果<sup>6</sup>。

一般來說，約有50~80%的病人對此方法有良好的反應<sup>4</sup>。但有許多實驗也因為使用不同的冷卻系統、化學治療藥品組合、研究人數及對掉髮程度的界定，所以得到的結果難以解釋成效如何<sup>4</sup>。

不過這個方法可能會增加血循環腫瘤細胞(circulating tumor cells)病人的危險性(例如：淋巴瘤、白血病)及對於肝功能受損的病人會延長藥物的半衰期另外可能會增加某些癌症發生皮膚轉移的危險性(例如：肺癌、腎臟惡性腫瘤、胃癌、直腸癌及子宮惡性腫瘤)。

## 二、藥物

初步研究結果認為某些藥物或生物製劑也許可以減少或預防因化療導致的掉髮，但很可惜的，這些製劑沒有一個被證明有足夠的活性可廣泛的被使用。

### (一)、minoxidil

可以延長頭髮生長週期的生長期。Minoxidil目前已使用在雄性禿及圓禿的治療。而針對預防化療引起的掉髮有兩個隨機實驗可以解釋其效果。

(1)有48個固體瘤(solid tumors)的病人接受含有doxorubicin的組合，使用minoxidil(2%溶液一天使用2次)的與安慰

劑的比較並沒有預防掉髮的效果<sup>7</sup>。(2)有22個乳癌病人術後接受化學治療，使用minoxidil也沒有預防掉髮的效果，但是可以縮短頭髮需重新生長的時間及延長頭髮脫落需要的時間<sup>8</sup>。

### (二)、 $\alpha$ -tocopherol

最初發現有降低掉髮的發生率是在一個研究使用高劑量的 $\alpha$ -tocopherol(每天1600IU)用在doxorubicin治療期間的心臟保護劑。

但是在隨後的兩個研究中並沒有看到這樣的效果<sup>9,10</sup>。(1)有25個女性乳癌患者，在治療前每天使用1600IU $\alpha$ -tocopherol連續7天掉髮情形與安慰組沒有不同<sup>9</sup>。(2)有20位固體瘤的女性患者接受含有doxorubicin的組合即使治療前連續給予7天高劑量的 $\alpha$ -tocopherol仍有18位有明顯的掉髮情形<sup>10</sup>。

### (三)、CDK(cyclin-dependent kinase 2)的抑制劑

CDK2為細胞週期的調節劑，因此CDK2抑制劑為一種能降低毛囊進入細胞週期敏感度的細胞毒殺劑(cytotoxic agent)。在一個動物實驗中發現，CDK2抑制劑可以降低33~50%因化療引起的掉髮。

### (四)、生物反應調節劑(Biologic response modifiers)

在很多實驗中已經發現EGF(epidermal growth factor)及FGF(fibroblast growth factor)可以用來預防掉髮。全身性的使用EGF可以預防老鼠因cytarabine引起的掉髮但無法預防因cyclophosphamide引起的掉髮，然而EGF用在預防掉髮僅能



局部使用。FGF也是局部注射來使用。

### (五)、Cyclosporine

選擇性的immunophilin ligands如cyclosporin A(CsA)及FK506，它們不僅是免疫抑制劑(immunosuppressants)，也能調節頭髮的生長。在老鼠的身上局部使用CsA及FK506可以刺激頭髮的生長，也能抑制因cyclophosphamide引起的掉髮<sup>6</sup>。在另一個試驗中，局部使用CsA可以預防老鼠因合併etoposide、cyclophosphamide、cytarabine及doxorubicin引起的掉髮<sup>11</sup>。Cyclosporine機轉不明，但被認為可能藉由抑制p-glycoprotein做為在化學治療期間的毛囊角質細胞抑制劑(keratinocytes against)，也會增加IL-1受體的表現，因此也許可以增加預防掉髮的能力。

### (六)、IL-1(Interleukin-1)

在一個動物的實驗中，將48隻老鼠隨機分配成4組：分別接受cyclophosphamide或cytarabine合併或不合併使用IL-1<sup>12</sup>。實驗結果發現：以cytarabine(具細胞週期專一性)有使用IL-1可以降低明顯掉髮的情形；反之接受cyclophosphamide(非細胞週期專一性)則使用IL-1則無預防效果，由此推論細胞週期專一性與非細胞週期專一性的化療藥物引起掉髮的機轉可能不同。

雖然IL-1發現有預防掉髮的作用，但目前仍缺乏證據證實IL-1可直接或間接刺激毛囊生長的細胞激素。

### (七)、Calcitrol

接受化學治療前使用calcitrol(1,25(OH)2D3)可以預防老鼠因cyclo-

phosphamide、etoposide及doxorubicin引起的掉髮<sup>13</sup>。Calcitrol專一的受體在老鼠及人類的皮膚上都有，它還具有可誘發老鼠不同的表皮角質細胞(murine epidermal keratinocytes)的特性。

有一個研究發現化學治療前給予calcitrol不會改變化療的細胞毒殺作用但可以預防明顯的掉髮<sup>14</sup>。然而其他的實驗結果卻認為calcitrol會抑制生長及/或誘發一些癌細胞系(cancer cell lines)的變化<sup>13-15</sup>。由於上述可能的因素使得calcitrol用在預防化學治療引起的掉髮變的很有限。

## 伍、結論

化學治療引起的掉髮雖然是暫時性的，但卻對病人心理影響頗大。化學治療前應先告知病人在治療過程中會產生的副作用如掉髮，也可事先準備帽子或頭巾，讓病人可以提早做好心理建設。

雖然頭皮止血帶或頭皮降溫可以減少藥物進入毛囊的量近而減少掉髮的情形，但有些案例報告結果顯示可能會有癌細胞發生皮膚轉移的情形，又因為掉髮是暫時且可逆的，因此要使用這樣的方法前仍應先給予病人心理建設及支持。

目前沒有一個藥物是可以有效的預防化療引起的掉髮。雖然minoxidil也無法有效預防但在頭髮重新生長之前使用可以減少毛囊微型化而降低雄性禿(androgenetic alopecia)的發生。

## 參考資料：

1. Aimee S Payne, John E Harris (2008, Octo-

- ber, 7) Chemotherapy-induced alopecia. from <http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=chemagen/6359&selectedTitle>
- Elder, D, Elenitsas, R, Johnson, BL, Murphy, GF. *Lever's Histopathology of the Skin*, 9th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004. p1229.
  - James, WD, Berger, T, Elston, D. *Andrews' Diseases of the Skin*. In: *Clinical Dermatology*, 10th ed, WB Saunders, Philadelphia 2005.
  - Dorr, VJ. A practitioner's guide to cancer-related alopecia. *Semin Oncol* 1998; 25: 562.
  - Fischer, DS, Tish Knobf, M, Durivage, HJ (Eds). p461. *The Cancer Chemotherapy Handbook*, 4th ed, Mosby, 1993.
  - Maurer, M, Handjiski, B, Paus, R. Hair growth modulation by topical immunophilin ligands: induction of anagen, inhibition of massive catagen development, and relative protection from chemotherapy-induced alopecia. *Am J Pathol* 1997; 150: 1433.
  - Rodriguez, R, Machiavelli, M, Leone, B, et al. Minoxidil (Mx) as a prophylaxis of doxorubicin-induced alopecia. *Ann Oncol* 1994; 5: 769.
  - Duvic, M, Lemak, NA, Valero, V, et al. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 74.
  - Martin-Jimenez, M, Diaz-Rubio, E, Gonzalez Larriba, JL, Sangro, B. Failure of high-dose tocopherol to prevent alopecia induced by doxorubicin [letter]. *N Engl J Med* 1986; 315: 894.
  - Perez, JE, Macchiavelli, M, Leone, BA, et al. High-dose alpha-tocopherol as a preventive of doxorubicin-induced alopecia. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 1213.
  - Hussein, AM, Stuart, A, Peters, WP. Protection against chemotherapy-induced alopecia by cyclosporin A in the newborn rat animal model. *Dermatology* 1995; 190: 192.
  - Hussein, AM. Interleukin 1 protects against 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine-induced alopecia in the newborn rat animal model. *Cancer Res* 1991; 51: 3329.
  - Jimenez, JJ, Yunis, AA. Protection from chemotherapy-induced alopecia by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Cancer Res* 1992; 52: 5123.
  - Jimenez, JJ, Alvarez, E, Bustamante, CD, Yunis, AA. Pretreatment with 1,25(OH)2D3 protects from Cytoxan-induced alopecia without protecting the leukemic cells from Cytoxan. *Am J Med Sci* 1995; 310: 43.
  - Reichel, H, Koeffler, HP, Norman, AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 980.

