

我国学者发现他莫西芬影响乳腺癌患者决策能力 他莫西芬不良反应不容忽视

▲ 本报记者 王坤

他莫昔芬治疗乳腺癌已应用40年，对其机制、用法和不良反应已形成基本共识，但仍不断有研究和规范更新医生对其用于乳腺癌辅助治疗的认识。今年7月，安徽医科大学第一附属医院神经内科汪凯教授在《激素与行为》杂志上发表的一项最新研究发现，他莫昔芬导致乳腺癌患者决策能力等认知功能减退，医生应及时发现并给予指导。(Horm Behav. 2014;66:449)



汪凯 教授

服用他莫昔芬患者决策能力减弱

汪凯教授介绍，他莫昔芬可透过血脑屏障，与雌激素受体(ER α 和ER β)结合，起到调节剂效应，但在脑内是否为拮抗剂或激动剂作用，尚未有研究报道。本研究对服用他莫昔芬患者进行脑认知功能研究，探索他莫昔芬在脑内可能的机制。

研究入选47例服用他莫昔芬患者、45例未服用他莫

昔芬者和50例对照，方法采用安徽医科大学-香港大学联合编制的部分神经心理学测验和决策能力试验方式。

汪教授表示，决策能力是一种重要的认知加工过程，即在日常生活中对某一事件作出最佳选择。两种类型的决策方式，分别为“风险模糊下决策”和“风险明确下决策”。这种决策分型主要

基于对选择事件的几率和对于潜在后果预知分析信息的处理。

研究显示，服用他莫昔芬患者在记忆、信息加工速度项目评分明显差于其他两组。风险模糊和风险明确情境下的决策能力均受损，即不能利用已知风险几率进行估计分析，也不能对反馈结果分析再加工。

医生应积极关注患者认知情况

长期使用他莫昔芬可致患者卵巢、骨骼、心脏、眼、肝脏不良反应，也有研究提示，其可致抑郁或妄想等精神症状。此外，还常见患者向医生表达其认知功能的改变，如记忆力下降，注意力不集中及不能进行部分娱乐活动等，这种认知功能损害是影响患者长期生活质量的一个重要因素。

他莫昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂，在乳腺细胞中与其雌激素受体结合，不刺激转录，表现类似拮抗作用；但对血浆脂代谢、子宫内膜和骨的作用仍

是雌激素性质，有激动剂效应。

脑雌激素受体表达于前额叶和边缘系统，特别是海马及杏仁核等脑区。一般雌激素与受体结合后，增强胆碱能神经元及谷氨酸盐等神经递质活性，两者结合后增加机体记忆(言语、视空间)、注意、学习和执行功能。

既往有关决策能力的神经心理学和神经影像学提示，决策能力加工与前额叶皮层和前扣带回皮层活动密切相关。另外，杏仁核、海马也参与了这种加工过程，与前额叶皮层构

成加工环路。

“因此，我们推测他莫昔芬透过血脑屏障后与相应脑区受体结合，表现为拮抗剂效应，从而导致认知功能障碍。”汪教授表示。

乳腺癌患者接受他莫昔芬治疗后存在认知功能损害，表现为记忆和信息处理速度障碍，决策能力受损。目前尚无特异性药物治疗方法，临床工作中，需要医生及时发现并给予积极指导，汪教授强调，通过认知功能训练方法，改善认知功能，对提高患者生活质量具有重要意义。

第二届乳腺癌个体化治疗大会热议辅助内分泌治疗 绝经前后首选药物有差异

8月初举行的第二届乳腺癌个体化治疗大会上，德国柏林-布赫赫利俄斯医院 Michael Untch 教授表示，绝经前激素受体阳性乳腺癌患者接受他莫昔芬治疗后，可首选促性腺激素释放激素；我国医学科学院肿瘤医院张频教授提出，绝经后乳腺癌患者内分泌治疗推荐芳香化酶抑制剂。

绝经前：促性腺激素释放激素成首选

8月初举行的第二届乳腺癌个体化治疗大会上，德国柏林-布赫赫利俄斯医院 Michael Untch 教授对绝经前乳腺癌患者辅助内分泌治疗提出建议。他表示，激素受体阳性(HR $^+$)乳腺癌患者接受他莫昔芬治疗后，可首选促性腺激素释放激素(GnRH)；化疗后的绝经前HR $^+$ 患者也可首选GnRH。

Untch 教授指出，内分泌治疗应根据患者月经情况进行判断。分析血液激素水平，包括雌激素、

卵泡刺激素、雌二醇。如果年轻患者还有生育期望，医生应更关注卵巢储备功能评估，如窦卵泡数。如患者有高复发风险，可考虑化疗序贯内分泌治疗。在患者耐受情况下，推荐他莫昔芬治疗5~10年，GnRH治疗2~5年。对于年轻患者，Untch 教授倾向于他莫昔芬联合GnRH治疗。对内分泌治疗敏感的患者，不会推荐化疗和内分泌治疗同时进行。

若患者存在他莫昔芬禁忌证时，可单用

GnRH。他莫昔芬治疗过程中患者出现进展时，也可选择GnRH联合芳香化酶抑制剂(AI)。

Untch 教授也介绍了今年美国临床肿瘤学会年会热点研究：AI联合卵巢功能抑制(OFS)治疗HR $^+$ 乳腺癌患者，与标准他莫昔芬联合OFS相比，患者总生存并无显著差异。目前德国还在沿用标准方法，因研究结论仍需进一步证实。此外，医生还可思考他莫昔芬联合OFS对比单用他莫昔芬两种方案，哪个更好？



绝经后：芳香化酶抑制剂为最常用药物

“绝经后乳腺癌患者辅助内分泌治疗最常用的药物当属芳香化酶抑制剂”，中国医学科学院肿瘤医院张频教授指出。

早期乳腺癌辅助内分泌治疗的目的是降低患者复发和死亡风险，提高生存率。常用药物包括他莫昔芬和AI(如阿那曲唑、来曲唑和依西美坦)。

既往，他莫昔芬是雌激素受体阳性(ER $^+$)乳腺癌辅助治疗的标准。但

近年一系列研究显示，与其相比，初始接受AI治疗的患者无病生存期明显获益。

2014年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐，绝经后乳腺癌患者内分泌辅助治疗选择AI或他莫昔芬(I类)，我国2013版乳腺癌诊治指南与规范也明确向所有绝经后ER $^+$ 和(或)孕激素受体阳性患者推荐AI。

因此，多数绝经后乳

腺癌患者可选择初始接受AI治疗5年。低危或AI禁忌患者可初始接受他莫昔芬治疗5年。因各种原因需换药者，可选择两种药物序贯治疗5年。

那么，5年AI治疗后是否也可延长至10年或序贯5年他莫昔芬治疗呢？目前的研究还未得出结论。

最后，张教授强调，医生应注意内分泌治疗应权衡风险/获益及患者意愿综合决定。



医师报

社址：北京市西城区西直门外大街1号西环广场A座17~18层 邮编：100044 广告经营许可证号：2200004000115

社长 王雁鹏
常务副社长兼常务副总编 张艳萍
总编辑 邢远翔
副社长 黄向东
副总编 杨进刚
新闻人文中心主编 陈惠 转6844

新闻人文中心助理 张雨 转6869
学术中心主编 许奉彦 转6866
学术中心助理 李玉梅 转6883
市场部总监 张新福 转6692
市场部常务副总监 李顺华 转6614
市场部副总监 张杨杨 转6629

外联与发行副总监 于永 转6674
美术副总监 林丽芬 转6889
新媒体副主管 宋攀 转6884
总编办副主任 王蕾 转6831
法律顾问 邓利强
首席医学顾问 张力建

编委会名誉主任委员：殷大奎
编委会主任委员：张雁灵
名誉总编：杨民
执行总编：庄辉 蔡忠军 梁万年
胡大一 郎景和 王辰
马军 赵玉沛 张澍田
顾问：齐学进



卓信医学传媒集团《医师报》社出品

东北亚出版传媒主管、主办

网址：www.mdweekly.com.cn

微信号：DAYI2006

每周四出版 每期24版 每份3元 各地邮局均可订阅 北京昊天国彩印刷有限公司 发行部电话：(010)58302970 总机：010-58302828