



恩替司他片获 国家药品监督管理局批准上市

文 / 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 贺飞



贺飞，国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院副主任药师，肿瘤专业临床药师。2005年毕业于北京大学医学部。

2024年4月30日，国家药品监督管理局（NMPA）批准1类创新药恩替司他片（商品名：景助达）上市。恩替司他片为抗肿瘤口服药，适应证为：联合芳香化酶抑制剂（AI）治疗激素受体（HR）阳性、人类表皮生长因子受体2（HER2）阴性以及经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌患者。

可以看出，恩替司他片此次获批上市，主要造福的还是乳腺癌患者。那么，借着这次机会，我们就再来聊聊乳腺癌。

一、乳腺癌及患病人群

乳腺癌是发生在乳腺上皮（导管或小叶上皮）组织的恶性肿瘤。早期常表现为乳房肿块、乳头溢液、腋窝淋巴结肿大等症状；到了

晚期，随着癌细胞向远处转移，导致多个器官出现癌变，威胁患者的生命。

过去，受技术所限，乳腺癌发病的原因一直不明确；现在，随着基因检测技术的进步，乳腺癌发病的驱动因素陆续被发现：激素受体（ER）相关基因、HER2基因簇和增殖相关基因，在其中起主要作用。在新发现的基础上，并根据基因表达谱的相似性，临床上把乳腺癌分为Luminal A、Luminal B、HER2富集型和基底样型等4个亚型。所以，尽管都是“乳腺上的癌”，但是严格上来说“乳腺癌”并非独立的某一种病，具体可以分为4种：

● Luminal A型：最常见的乳腺癌亚型，约占所有乳腺癌的40%。典型表现为ER相关基因高表达，



HER-2及增殖相关基因低表达。

● Luminal B型：约占所有乳腺癌的20%。与Luminal A型相比，该型ER相关基因表达水平较低，HER2基因簇可变表达（可能HER2阳性），增殖相关基因表达水平较高。Luminal A型和B型（尤其是Luminal A型）患者对内分泌治疗（如抗雌激素药物或芳香化酶抑制剂）反应良好，恩替司他片也主

要用于这类患者。

● HER2富集型：占所有乳腺癌的10%~15%。通过免疫组化和（或）FISH检测，大多数HER2富集型的乳腺癌均显示出了高水平的HER2。HER2富集型乳腺癌的新型治疗药物较多，如单克隆抗体药物（曲妥珠单抗、伊尼妥单抗和帕妥珠单抗等）、酪氨酸激酶抑制剂（吡咯替尼、拉帕替尼等）和抗体

药物偶联物（德曲妥珠单抗、恩美曲妥珠单抗等）。

● 基底样型：占所有乳腺癌的15%~20%。绝大多数基底样型与乳腺癌易感基因1（BRCA1）突变有关，多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（PARP）抑制剂类靶向药物（奥拉帕利、氟唑帕利等）可用于该型患者的维持治疗。

2024年3月12日，国家癌症中心



发布了《2022年中国恶性肿瘤发病率与死亡率》报告,结果显示:在中国恶性肿瘤新发病例数的统计中,乳腺癌排在肺癌、结直肠癌、甲状腺癌、肝癌、胃癌之后,列第6位。对于女性而言,乳腺癌的新发病例数仅次于肺癌,列第2位;死亡率则位列前10。我国乳腺癌患者的特点也很显著:首先是发病早,比欧美国家提前10年,高发年龄是45~55

岁。其次是就诊晚、不及时,不少患者就诊时已是晚期,导致就诊时已发生了局部复发和远处转移。

二、乳腺癌的药物治疗

幸运的是,相比其他恶性肿瘤,乳腺癌治疗的选择较多,总的5年生存率也较高,可达80%~90%。现阶段,对于乳腺癌的治疗主要包括手术、放疗、化疗、内分泌治疗、靶向治疗以及免疫治疗等,强调多学科联合。

根据分子亚型进行分类治疗,是乳腺癌治疗的总体原则。近年来,各个分子亚型中均涌现出了一些新型抗肿瘤药物(大分子单克隆抗体和小分子靶向药物),如细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4/6抑制剂、抗体偶联(ADC)药物、免疫检查点抑制剂以及组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂等。这些药物让越来越多患者的临床症状得到缓解,生活质量得到改善,生存时间进一步延长;晚期乳腺癌的治疗格局也在不断被改写。

三、恩替司他的作用机制及临床疗效

在细胞核内,组蛋白乙酰化酶(HAT)及HDAC之间的动态平衡,控制着染色质的结构和基因表达,从而遏制正常细胞向癌细胞转化。但是,当组蛋白去乙酰化水平增加时,乙酰化水平相对降低,原本的动态平衡就会失衡,导致正常的细胞周期与代谢行为发生改变,进而可能诱发癌症。HDAC直接导致组蛋白去乙酰化水平增加,目前已知的有4种类型。其中,I类HDAC是首

个发现的存在于哺乳动物的HDAC亚型,在多种癌症(如肺癌、乳腺癌、前列腺癌等)中的表达明显偏高,与癌症存在密切的关联。

HDAC抑制剂通过抑制HDAC活性,调节组蛋白的乙酰化状态,促进细胞分化,阻滞细胞周期,诱导细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤的作用——恩替司他就是一种HDAC抑制剂。据公开资料显示,恩替司他通过选择性地抑制I类HDAC,可以调节组蛋白的超乙酰化,并促进特定基因的转录活化,最终抑制肿瘤细胞增殖、加快终末分化和(或)诱导肿瘤细胞凋亡,发挥抗肿瘤的作用。

一项在国内开展的随机、双盲、对照Ⅲ期临床研究显示:对比安慰剂联合依西美坦,恩替司他联合依西美坦可以显著改善经内分泌治疗失败的HR阳性、HER2阴性晚期乳腺癌患者的无进展生存期(PFS),使疾病进展或死亡的风险降低24%,并且总生存期呈现获益趋势,死亡风险降低16.3%;此外,绝经前或围绝经期患者从恩替司他联合方案中的治疗获益,与绝经后患者一致且安全性良好。这项研究共入组了354例患者,中位年龄为52岁(28~75岁)。其中,31.9%的患者为原发内分泌耐药,38.7%的患者既往曾接受过解救化疗;大多数患者(68.9%)存在内脏转移。临床研究过程中,恩替司他口服给药,每周1次,每次5 mg。

恩替司他的上市为HR阳性、HER2阴性的局部晚期或转移性乳腺癌患者提供了新的治疗选择。

药物与人