·药物安全与合理应用·

组蛋白去乙酰化酶抑制剂联合依西美坦治疗 HR +/HER2 - 晚期转移性乳腺癌有效性和安全性的 Meta 分析

李　硕[1],杨芷轩[1],巩文琳[1],郄宏鑫[1],王培源[1],高笑男[1],高敬林[1,2],王明霞[1,2*]

(河北医科大学第四医院 1 临床药理研究部,2 河北省肿瘤微环境与耐药重点实验室,石家庄 050011)

[摘要] **目的:**系统评价组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylaseinhibitors, HDACi)联合依西美坦对比依西美坦单药治疗激素受体阳性(hormone receptor-positive, HR +)、人表皮生长因子受体 2 阴性(human epidermal growth factor receptor 2-negative, HER2 -)乳腺癌患者的有效性和安全性。**方法:**计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、万方数据、中国知网和维普网等中英文数据库,收集公开发表的关于 HDACi 联合依西美坦对比依西美坦单药治疗 HR +/HER2 - 乳腺癌的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT),检索时限从建库至 2025 年 7 月 10 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险。采用 RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析。**结果:**最终纳入 5 项 RCT,共计 1 588 例患者。Meta 分析结果显示:HDACi 联合依西美坦组患者在无进展生存期[风险比(hazard ratio, HR) = 0.77, 95% CI (0.67, 0.89), P = 0.000 2]、客观缓解率[比值比(odds ratio, OR) = 1.69, 95% CI (1.15, 2.50), P = 0.008]和临床获益率[OR = 1.39, 95% CI (1.05, 1.85), P = 0.02]方面明显优于依西美坦单药组,其差异有统计学意义。然而,与单药组相比,联用方案组的总生存期无明显改善[HR = 0.91, 95% CI (0.63, 1.30), P = 0.60]。在安全性方面,Meta 分析显示,HDACi 联合依西美坦组≥3 级不良事件总发生率显著高于单药组[OR = 7.16, 95% CI (4.37, 11.74), P < 0.000 01]。**结论:**现有证据表明,对于 HR +/HER2 - 乳腺癌患者,HDACi 联合依西美坦相比依西美坦单药治疗可显著延长无进展生存期并提高客观缓解率及临床获益率,但同时也显著增加了≥3 级不良事件的发生风险,尤其是血液学毒性和疲劳。临床决策需充分权衡疗效获益与安全风险。

[关键词] 乳腺癌;组蛋白去乙酰化酶抑制剂;依西美坦;激素受体阳性;HER2 阴性;Meta 分析

[中图分类号] R969.3　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2026)18 - 1999 - 10

A meta-analysis of the efficacy and safety of HDAC inhibitors combined with exemestane in the treatment of HR +/HER2 - advanced Metastatic breast cancer

LI Shuo[1], YANG Zhi-xuan[1], GONG Wen-lin[1], QIE Hong-xin[1], WANG Pei-yuan[1], GAO Xiao-nan[1], GAO Jing-lin[1,2], WANG Ming-xia[1,2*]

(1 *Department of Clinical Pharmacology*, 2 *Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Drug Resistance of Hebei Province*, *The Fourth Hospital of Hebei Medical University*, *Shijiazhuang* 050011, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To systematically evaluate the efficacy and safety of histone deacetylase inhibitors (HDACi) combined with exemestane compared with exemestane alone in the treatment of hormone receptor-positive

[基金项目] 河北省重点研发计划生物医药创新专项资助项目(23377707D)

[作者简介] 李硕,男,硕士研究生,主要从事抗肿瘤药物药动学与药效学研究。E-mail:24034100643@stu.hebmu.edu.cn。

[通讯作者] *王明霞,女,博士生导师,教授,主要从事体内药物分析、药物安全性评价、药动学与药效学和药物相互作用研究。E-mail:46700792@hebmu.edu.cn。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.18.012

(HR +) and human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2 −) breast cancer. **Methods**: Electronic databases including PubMed, Cochrane Library, Embase, Wanfang Data, CNKI, and VIP were searched for randomized controlled trials (RCTs) comparing HDACi combined with exemestane versus exemestane alone in the treatment of HR +/HER2 − breast cancer. The search period began from database inception to July 10, 2025. Two reviewers independently screened the literature, extracted data, and assessed the risk of bias in the included studies. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4.1 software. **Results**: Five RCTs involving 1 588 patients were included. The meta-analysis showed that HDACi plus exemestane group had significantly better progression-free survival [HR = 0.77, 95% CI (0.67, 0.89), $P = 0.000\ 2$], objective response rate [OR = 1.69, 95% CI (1.15, 2.50), $P = 0.008$], and clinical benefit rate [OR = 1.39, 95% CI (1.05, 1.85), $P = 0.02$] than the exemestane alone group. However, there was no significant difference in overall survival between the two groups [HR = 0.91, 95% CI (0.63, 1.30), $P = 0.60$]. Regarding safety, the meta-analysis showed that the overall incidence of ≥grade 3 adverse events was significantly higher in the HDACi plus exemestane group compared to the monotherapy group [OR = 7.16, 95% CI (4.37, 11.74), $P < 0.000\ 01$]. **Conclusion**: Current evidence suggests that in HR +/HER2 − breast cancer patients, HDACi combined with exemestane significantly prolongs progression-free survival and improves objective response rate and clinical benefit compared to exemestane alone, but also significantly increases the risk of ≥grade 3 adverse events, particularly hematological toxicity and fatigue. Clinicians should carefully weigh the benefits of efficacy against the risks of adverse events when making decisions.

[**Key words**] breast cancer; histone deacetylase inhibitor; exemestane; hormone receptor positive; HER2 negative; Meta-analysis

研究表明乳腺癌已超越肺癌,成为全球发病率最高的恶性肿瘤[1]。其中激素受体阳性(hormone receptor positive, HR +)/人表皮生长因子受体 2 阴性(human epidermal growth factor receptor 2-, HER2-)乳腺癌约占全部病例的 70%,是最常见的分子亚型之一[2-5],其肿瘤细胞的生长依赖激素信号通路[6]。尽管治疗不断进步,该亚型晚期患者的预后仍不理想,5 年生存率普遍低于 30%[2]。

目前,内分泌治疗(endocrine therapy, ET)是 HR +乳腺癌治疗的基石,可延缓化疗使用并改善生活质量[7]。依西美坦(exemestane, EXE)作为甾体类芳香化酶抑制剂,是 ET 的重要组成部分,因其独特机制和良好耐受性广泛应用于绝经后及部分去势后的绝经前患者[8]。近年来,细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂(cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors, CDK4/6i)联合 ET 已成为一线标准方案,进一步提升了疗效[9-12]。

然而,尽管 ET 单药或联合方案在临床中有显著优势,但随着晚期 HR +乳腺癌患者治疗周期延长与疾病进展,ET 耐药问题逐渐凸显[13-15]。基于此,近年来大量临床试验探索了靶向内分泌耐药相关信号通路的策略,尝试通过与 PI3K 抑制剂等药物的联合应用来克服耐药[16-18]。同时,有研究显示表观遗传修饰如 DNA 甲基化和组蛋白修饰在内分泌耐药中发挥关键作用[19-20]。因此,针对 DNA 甲基化和组蛋白去乙酰化酶的抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACi)逐渐受到关注[14]。临床前证据显示,HDACi 可通过诱导细胞周期阻滞、增强肿瘤细胞化疗敏感性、激活细胞凋亡通路、上调肿瘤抑制因子表达等方式发挥抗肿瘤作用[21-22]。

目前,HDACi 联合 EXE 的治疗模式逐渐受到关注,但其疗效价值仍存在争议。部分试验证实该联合方案显著改善患者的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)[23-25],但也有研究未观察到显著获益[26-27]。此外,该联合方案可能增加不良事件(adverse events, AEs)的发生率,例如:中性粒细胞计数降低、血小板计数降低、白细胞计数降低等,因此这种联合治疗的安全性问题也令人担忧。

为明确 HDACi 联合 EXE 在 HR +/HER2 −乳腺癌患者中的治疗价值与风险,本研究对联合方案与 EXE 单药治疗的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)进行了系统回顾和 Meta 分析,以评估 HDACi 联合 EXE 与 EXE 单药在疗效与安全性方面的差异。

资料与方法

1 文献检索策略

检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、万方数据、中国知网和维普网等中英文数据库，收集公开发表的关于 HDACi 联合 EXE 对比 EXE 单药治疗 HR +/HER2 −乳腺癌的 RCTs，检索时限从建库至 2025 年 7 月 10 日。采用主题词和自由词相结合的检索方式，中文检索词：“组蛋白去乙酰化酶抑制剂”“伏立诺他”“恩替司他”“依西美坦”“乳腺癌”“转移性乳腺癌”“晚期乳腺癌”“西达本胺”；英文检索词：“HDACi”“Vorinostat”“Tucidinostat”“Entinostat”“Exemestane”“Breast Cancer”“Advanced Breast Cancer”。除此之外，对 ASCO、ESMO、SABCS 等肿瘤学术会议上发表的相关研究进行了检索。

2 纳入和排除标准

纳入标准：① 研究类型：前瞻性 RCTs；② 研究对象：HR +/HER2 − 晚期/转移性乳腺癌患者；③ 干预措施：HDACi 联合 EXE 或 EXE 单药；④ 结局指标：OS、PFS、客观缓解率（objective response rate，ORR）、临床获益率（clinical benefit rate，CBR）及不良反应。

排除标准：① 研究类型：单臂研究；② 研究对象：新辅助/辅助乳腺癌患者、其他乳腺癌亚型；③ 综述、Meta 分析和病例报告；④ 重复发表文献。

3 文献筛选与数据提取

文献的筛选及数据提取工作由 2 位研究者独立进行，然后进行交叉核对；如果遇到分歧，请第 3 位研究者协助判断。根据纳入与排除标准及资料提取表进行文献筛选和资料提取。提取的资料包括：文献的基本信息，如第一作者及研究类型；研究对照特征，如干预措施及纳入例数；结局指标，如 PFS、OS、ORR、CBR 及不良反应。

4 质量评估

由 2 位研究者根据 Cochrane 偏倚风险工具[28]评价纳入文献的质量。文献质量评价内容包括以下几个方面：随机方法、是否分配隐藏、是否设盲、是否有不完整结局数据、是否有选择性报告、是否有其他偏倚。质量评估结果见图 1。5 项研究的其他偏倚风险尚不明确，其中 3 项研究存在不完整的结局指标。

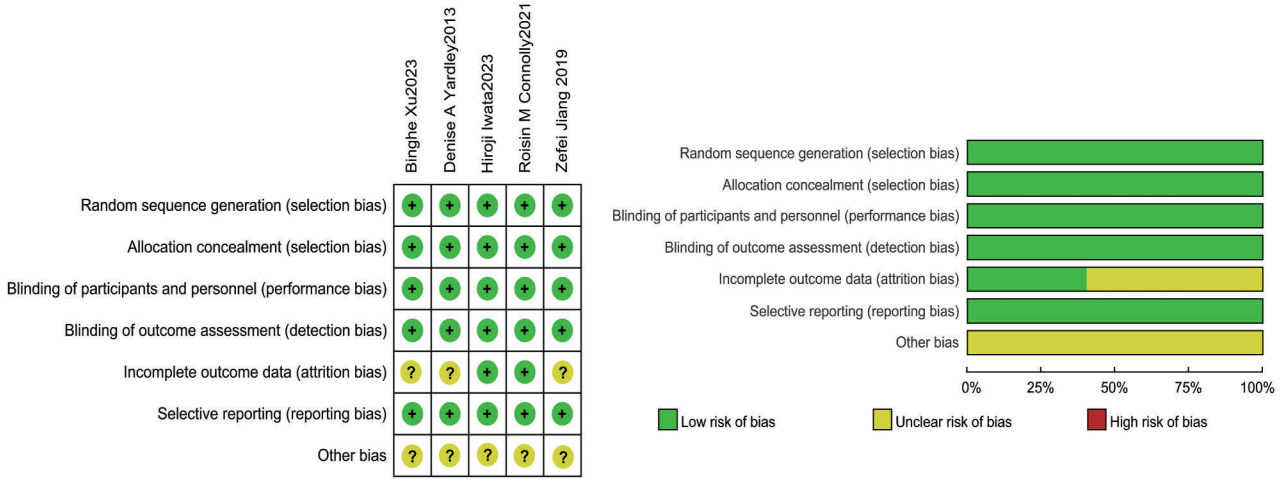


图 1 质量评价结果

5 统计分析

采用 Review Manager 5.4.1 对数据进行统计分析，以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义，并计算 95% CI。时间-事件结局（如 PFS 和 OS）表示为风险比（hazard ratio，HR），二分类结局（如 ORR、CBR 和 AEs）以比值比（odds ratio，OR）形式进行汇总。采用 I^2 统计量和 Cochran Q 检验的 P 值进行异质性检验；若 $I^2\leqslant 50\%$ 且 $P>0.10$ 认为研究间异质性较低，选择固定效应模型分析；反之则表明研究间异质性较高，选择随机效应模型进行分析。

结　果

1 文献检索流程及结果

初筛获得相关文献 171 篇，剔除重复文献后剩余 159 篇，经过标题和摘要的筛选后剩余 18 篇文献，经过全文筛选后最终纳入 5 篇 RCTs[23-27]，共计 1 588 例患者。文献筛选的具体流程及结果见图 2。

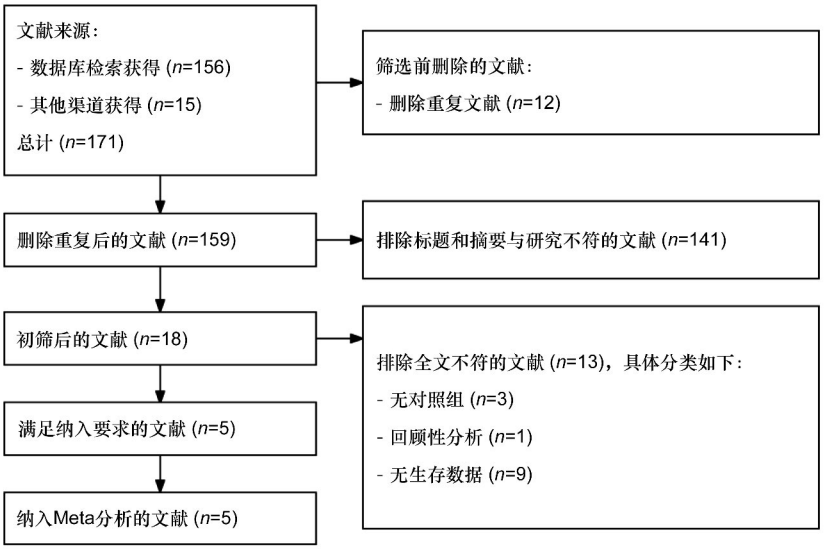


图 2 文献筛选流程及结果

2 纳入研究的基本信息

纳入研究基本特征见表 1，包括 3 项Ⅲ期临床试验[24-26]和 2 项Ⅱ期临床试验[23,27]。在研究对象方面，其中 2 项试验针对绝经后妇女[23,25]，另外 3 项试验包括绝经前和绝经后患者。在干预措施方面，Jiang 等[25]对西达本胺进行研究，其余试验均聚焦于恩替司他[23-24,26-27]。

表 1 纳入临床研究的基本情况

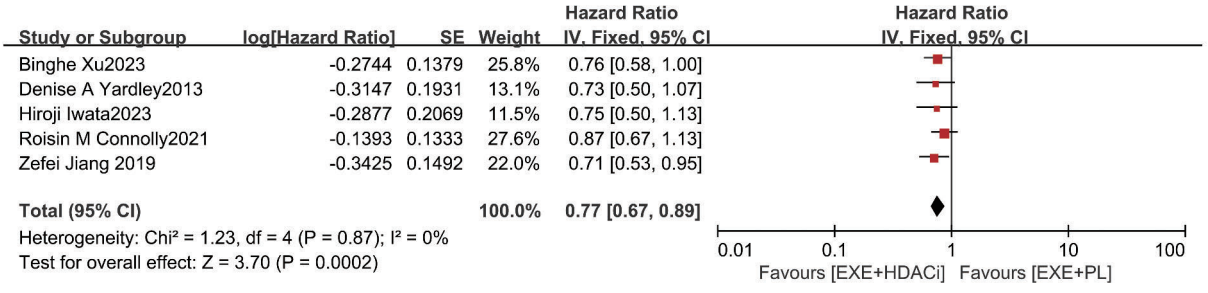
临床研究	研究类型	纳入人群	中位年龄/岁	试验组	对照组	试验组例数/例	对照组例数/例	结局指标
Xu 等，2023[24]	Ⅲ期 RCT	HR +/HER2 - 晚期乳腺癌	52	EXE 25 mg·d^{-1} + Entinostat 5 mg·wk^{-1}	EXE + PL	235	119	PFS、ORR、CBR、AE
Connolly 等，2021[26]	Ⅲ期 RCT	HR +/HER2 - 晚期乳腺癌，AIs 治疗后进展	63	EXE 25 mg·d^{-1} + Entinostat 5 mg·wk^{-1}	EXE + PL	305	303	PFS、OS、ORR、AE
Yardley 等，2013[23]	Ⅱ期 RCT	绝经后 ER + 局部复发/转移性乳腺癌，NSAI 治疗失败	62	EXE 25 mg·d^{-1} + Entinostat 5 mg·wk^{-1}	EXE + PL	64	66	PFS、OS、ORR、CBR、AE
Iwata 等，2023[27]	Ⅱ期 RCT	HR +/HER2 - 晚期/复发乳腺癌，NSAI 治疗后进展	63	EXE 25 mg·d^{-1} + Entinostat 5 mg·wk^{-1}	EXE + PL	65	66	PFS、OS、ORR、CBR、AE
Jiang 等，2019[25]	Ⅲ期 RCT	绝经后 HR +/HER2 - 晚期乳腺癌，既往内分泌治疗进展	55	EXE 25 mg·d^{-1} + Tucidinostat 30 mg·2wk^{-1}	EXE + PL	244	121	PFS、ORR、CBR、AE

HR +/HER2 -：激素受体阳性/人表皮生长因子受体 2 阴性；结局指标：PFS：无进展生存期；OS：总生存期；ORR：客观缓解率；CBR：临床获益率；AE：不良事件；EXE：依西美坦；PL：安慰剂；Entinostat：恩替司他；Tucidinostat：西达本胺；AIs：芳香化酶抑制剂；NSAI：非甾体类芳香化酶抑制剂

3 Meta 分析结果

3.1 PFS

5 项研究[23-27]均报告 PFS 数据，Meta 分析结果见图 3。各研究间不存在显著异质性（I^2 = 0%，P = 0.87），采用固定效应模型分析。与 EXE + 安慰剂（placebo，PL）组相比，EXE + HDACi 在延长患者 PFS 方面具有优势，差异具有统计学意义［HR = 0.77，95% CI(0.67，0.89)，P = 0.000 2］。

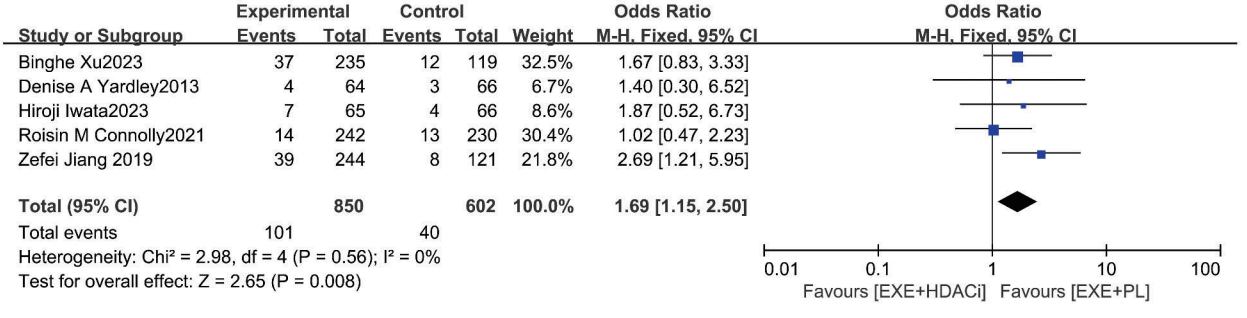


EXE + HDACi:依西美坦 + 组蛋白去乙酰化酶抑制剂;EXE + PL:依西美坦 + 安慰剂

图 3 EXE + HDACi 与 EXE + PL 治疗 HR + /HER2 - 乳腺癌 PFS 的 Meta 分析

3.2 ORR 结果

5 项研究[23-27]均报告 ORR 数据,Meta 分析结果见图 4。各研究之间不存在显著异质性(I^2 = 0%,P = 0.56),采用固定效应模型分析。与 EXE + PL 组相比,EXE + HDACi 治疗显著改善患者的 ORR,差异具有统计学意义[OR = 1.69,95% CI(1.15,2.50),P = 0.008]。

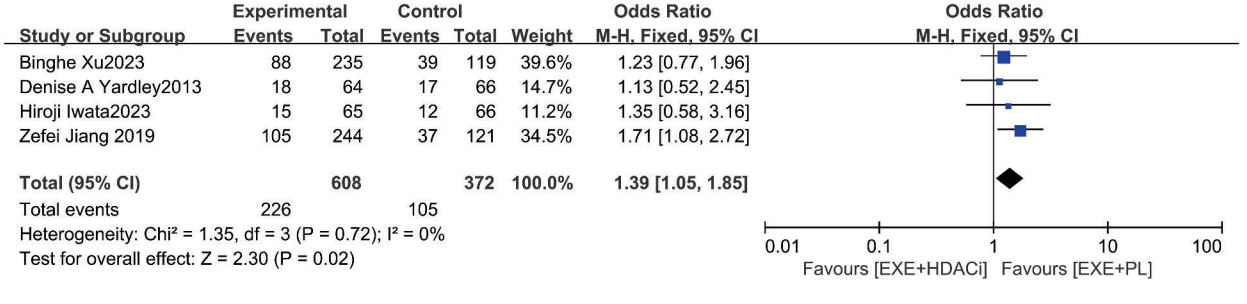


EXE + HDACi:依西美坦 + 组蛋白去乙酰化酶抑制剂;EXE + PL:依西美坦 + 安慰剂

图 4 EXE + HDACi 与 EXE + PL 治疗 HR + /HER2 - 乳腺癌 ORR 的 Meta 分析

3.3 临床获益率结果

4 项研究[23-25,27]报告 CBR 数据,Meta 分析结果见图 5。各研究间不存在显著异质性(I^2 = 0%,P = 0.72),采用固定效应模型分析。与 EXE + PL 组相比,EXE + HDACi 治疗显著改善患者的 CBR,差异具有统计学意义[OR = 1.39,95% CI(1.05,1.85),P = 0.02]。



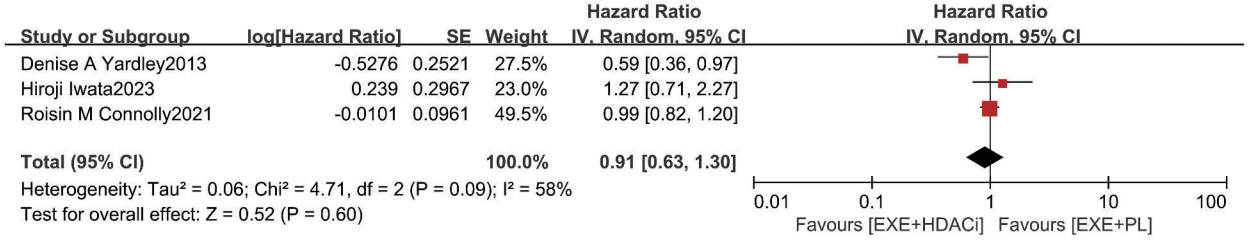
EXE + HDACi:依西美坦 + 组蛋白去乙酰化酶抑制剂;EXE + PL:依西美坦 + 安慰剂

图 5 EXE + HDACi 与 EXE + PL 治疗 HR + /HER2 - 乳腺癌 CBR 的 Meta 分析

3.4 OS 结果

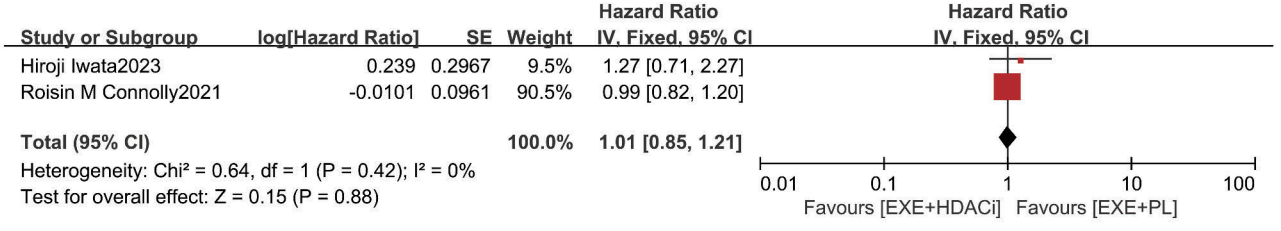
3 项研究[23,26-27]报告 OS 数据,Meta 分析结果见图 6。研究之间存在中度异质性(I^2 = 58%,P = 0.09),采用随机效应模型分析。与 EXE + PL 组相

比，EXE + HDACi 在 OS 方面没有显著优势，差异无统计学意义[HR = 0.91，95% CI(0.63，1.30)，P = 0.60]。为了探索潜在的异质性来源，进行了敏感性分析，排除 Yardley 等[23]研究消除了异质性(I^2 = 0%，P = 0.42)，合并 HR = 1.01，95% CI(0.85，1.21)，P = 0.88，见图 7。



EXE + HDACi：依西美坦 + 组蛋白去乙酰化酶抑制剂；EXE + PL：依西美坦 + 安慰剂

图 6 EXE + HDACi 与 EXE + PL 治疗 HR + /HER2 - 乳腺癌 OS 的 Meta 分析

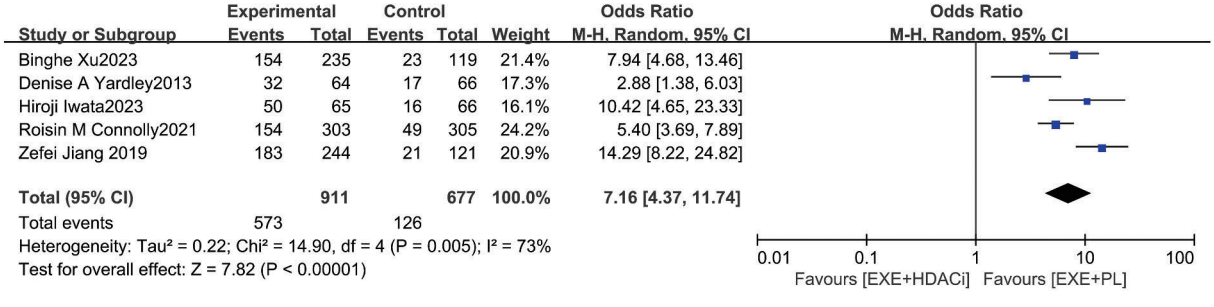


EXE + HDACi：依西美坦 + 组蛋白去乙酰化酶抑制剂；EXE + PL：依西美坦 + 安慰剂

图 7 剔除 Denise A Yardley2013 研究后敏感性分析的 HR + /HER2 - 乳腺癌 OS 森林图

3.5 3 级及以上不良反应发生率结果

5 项研究均报告不良事件数据[23-27]。其中最常见的不良反应为中性粒细胞计数降低，其他常见的不良反应为血小板计数降低、白细胞计数降低、贫血、恶心等，三级及以上不良事件主要有中性粒细胞计数降低、血小板计数降低、白细胞计数降低、贫血和疲乏。Meta 分析结果见图 8，各研究之间存在高度异质性(I^2 = 73%，P = 0.005)，采用随机效应模型分析。合并效应量 OR 显示，与 EXE + PL 组相比，接受 EXE + HDACi 的患者≥3 级不良事件发生率显著提高，差异具有统计学意义[OR = 7.16，95% CI(4.37，11.74)，P < 0.000 01]。异质性来源将在亚组分析中进行说明。



EXE + HDACi：依西美坦 + 组蛋白去乙酰化酶抑制剂；EXE + PL：依西美坦 + 安慰剂

图 8 EXE + HDACi 与 EXE + PL 治疗 HR + /HER2 - 乳腺癌≥3 级不良反应比较的 Meta 分析

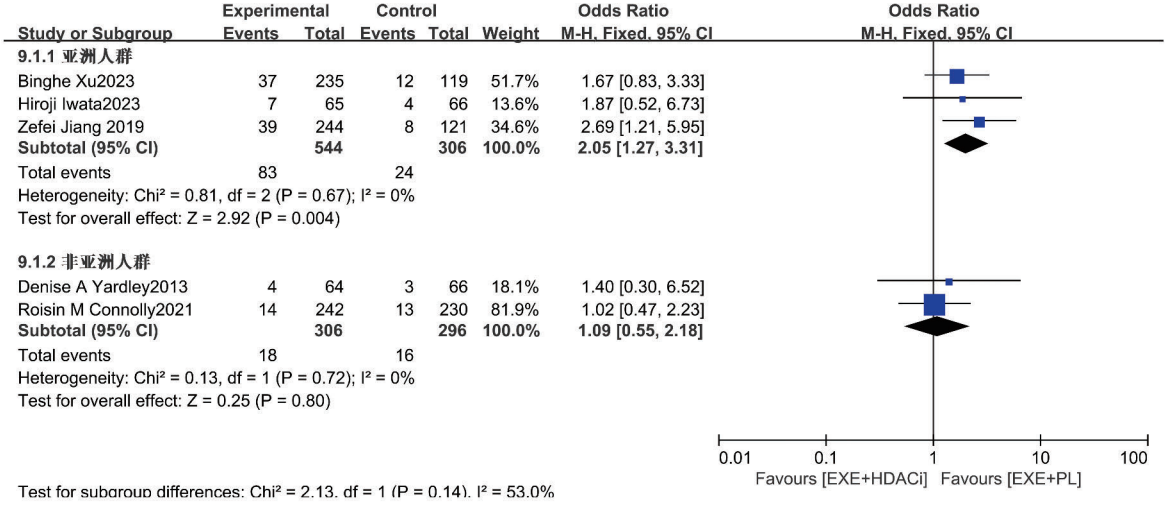
4 亚组分析

4.1 分析方法

该亚组分析使用主分析纳入的研究数据，按种族特征进行分组分析。主分析所纳入的 5 项研究中，其中 3 项研究[24-25,27]患者为亚洲人群，2 项研究[23,26]患者为非亚洲人群。亚组分析采用与主分析完全相同的统计模型、效应量指标及显著性检验方法。

4.2 分析结果

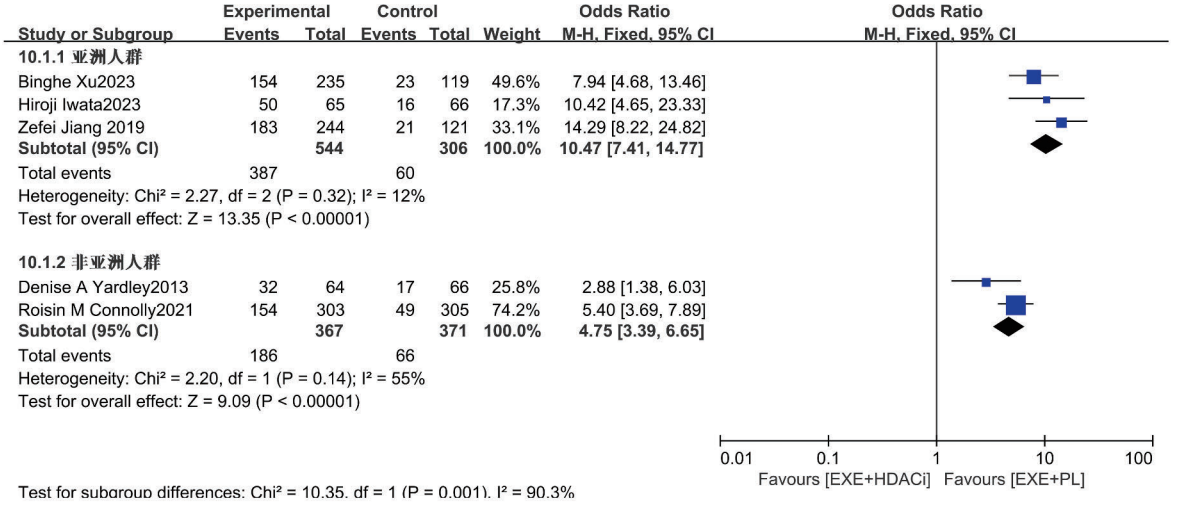
4.2.1 ORR 结果　在亚洲人群中，与 EXE + PL 组相比，EXE + HDACi 治疗显著改善 ORR，差异具有统计学意义[OR = 2.05，95% CI(1.27，3.31)，P = 0.004]，各研究间无显著差异(I^2 = 0%，P = 0.67)，结果稳定可靠。非亚洲人群中，EXE + HDACi 和对照组的 ORR 无显著差异，差异无统计学意义[OR = 1.09，95% CI(0.55，2.18)，P = 0.80]，研究间异质性低(P = 0.72；I^2 = 0%)，结果一致性良好。Meta 分析结果见图 9。



EXE + HDACi：依西美坦 + 组蛋白去乙酰化酶抑制剂；EXE + PL：依西美坦 + 安慰剂

图 9　EXE + HDACi 与 EXE + PL 治疗 HR + /HER2 − 乳腺癌的 ORR 亚组 Meta 分析

4.2.2 3 级及以上不良反应发生率结果　在亚洲人群中，与 EXE + PL 组相比，EXE + HDACi 组 ≥3 级不良反应风险显著升高，差异具有统计学意义[OR = 10.47，95% CI(7.41，14.77)，P < 0.000 01]，且研究间异质性低(I^2 = 12%)；在非亚洲人群中同样观察到 EXE + HDACi 组 ≥3 级不良反应风险增加，但幅度低于亚洲人群，差异具有统计学意义[OR = 4.75，95% CI(3.39，6.65)，P < 0.000 01]，且存在中度异质性(I^2 = 55%)。亚组交互检验提示地域差异具有统计学意义(P = 0.001，I^2 = 90.3%)，表明亚洲患者接受 EXE + HDACi 治疗时发生 ≥3 级不良事件的风险更高。Meta 分析结果见图 10。



EXE + HDACi：依西美坦 + 组蛋白去乙酰化酶抑制剂；EXE + PL：依西美坦 + 安慰剂

图 10　EXE + HDACi 与 EXE + PL 治疗 HR + /HER2 − 乳腺癌的 ≥3 级不良反应亚组 Meta 分析

讨　论

本研究旨在系统评估 HDAC 抑制剂联合 EXE 在既往接受内分泌治疗后复发的乳腺癌患者中的疗效与安全性。结果显示,联合治疗方案在改善临床结局方面优于 EXE 单药方案,患者的 PFS 显著延长,疾病进展风险降低 23%［HR = 0.77,95% CI(0.67,0.89),P = 0.000 2］,ORR 显著提高［OR = 1.69,95% CI(1.15,2.50),P = 0.008］。但两组 OS 无显著差异［HR = 0.91,95% CI(0.63,1.30),P = 0.60］,其中 PFS 获益未能转化为长期获益,这可能与随访时间不足、治疗过程中因毒性导致剂量调整或停药以及患者在疾病进展后的多线治疗等干扰相关。Xu 等[29]的研究指出,在未对研究人群进行生物标志物筛选的情况下,HDACi 的长期生存效应会有所减弱。

在安全性方面,与 EXE 单药相比,联用组中治疗相关≥3 级不良事件主要是血液学毒性,包括中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血,其发生率相对较高［OR = 7.16,95% CI(4.37,11.74),P < 0.000 01］,见图 8,但未发现治疗相关死亡事件,表明联合用药方案总体安全可控。

目前,乳腺癌临床研究中常用的 HDACi 主要包括恩替司他和西达本胺[30]。本研究纳入的 5 项 RCTs 中,有 4 项[23-24,26-27]使用恩替司他,1 项[25]为西达本胺的研究,研究对象均为 HR +/HER2 - 的晚期或转移性乳腺癌患者。其中,恩替司他作为Ⅰ类选择性 HDACi,主要靶向 HDAC1、HDAC2 和 HDAC3,可通过调控雌激素受体信号通路、PI3K/AKT 信号通路及肿瘤免疫微环境等多重机制逆转内分泌耐药;而西达本胺为Ⅰ类与Ⅱb 类双重选择性抑制剂,主要作用于 HDAC1、HDAC2、HDAC3 和 HDAC10[31-32]。

既往研究显示,恩替司他联合 EXE 在激素受体阳性(HR +)乳腺癌患者中可显著延长 PFS,疾病进展风险降低 21%［HR = 0.79,95% CI(0.68,0.92),P = 0.003］[33]。然而尽管 PFS 显著延长,但该研究未观察到 OS 及 ORR 和临床获益率的显著提升。OS 的合并 HR 为 0.91［95% CI(0.63,1.30),P = 0.60］,ORR 的合并相对风险(RR)为 1.37［95% CI(0.90,2.07),P = 0.14］,CBR 的合并 RR 为 1.15［95% CI(0.89,1.74),P = 0.29］,提示恩替司他联合 EXE 的临床获益主要体现在疾病控制和延缓进展方面,而非肿瘤缩小或生存期延长。相比之下,西达本胺在Ⅲ期临床研究[25]中表现出更强的肿瘤负荷降低效果［OR = 2.69,95% CI(1.21,5.95)］,提示其可能在肿瘤缓解率上优于恩替司他。这种差异可能与种族及入组人群特征的不同有关,西达本胺的研究人群仅为中国患者,而恩替司他的研究人群以欧美患者为主。同时,西达本胺在乳腺癌领域的研究相对较少,目前仅有 Jiang 等[25]开展的Ⅲ期随机对照研究探讨了其与 EXE 联合治疗的疗效和安全性,有待今后临床做进一步的研究。

本研究与既往关键临床试验结果一致,Yardley 等[23]在Ⅱ期临床研究中发现,联合用药组相较单药组在既往内分泌治疗失败的患者中 PFS 得到明显改善,但毒性(尤其是骨髓抑制)增加。Iwata 等[34]在日本患者的早期研究中也观察到较高的中性粒细胞减少发生率。Xu 等[24]的中国人群Ⅲ期临床试验同样观察到 PFS 获益显著,但 OS 未见改善,提示该联合方案在短期疾病控制上优势明显,而长期生存效应可能受后续治疗及耐药机制影响。

本研究提示不同地区/种族间在 HDACi 联合内分泌治疗中的疗效与安全性可能存在差异。Connolly 等[26]在非亚洲人群的 E2112 研究中未观察到显著的 PFS 改善,而 Xu 等[24]和 Jiang 等[25]在亚洲人群的临床试验中观察到显著的 PFS 改善,并伴随较高比例的血液学毒性。但相关研究并未针对亚洲与非亚洲人群进行对比的 Meta 分析。为了明确种族因素对 HDACi 疗效与安全性的影响,本研究进一步预设并开展了“亚洲 *vs* 非亚洲”人群的亚组分析,结果显示亚洲人群与非亚洲人群的 ORR 分别为 2.05 和 1.09。差异仅在亚洲人群中具有统计学意义(P = 0.004),而在非亚洲人群中未见显著差异(P = 0.80)。本研究首次证明亚洲人群在 HDACi 联合内分泌治疗中较非亚洲人群获益更显著。然而,亚洲患者发生严重血液学毒性的风险也更高［10.47 *vs* 4.75,P < 0.000 01］。亚组交互检验提示地域差异显著(P = 0.001),表明亚洲患者虽获更大疗效提升,但发生严重血液学毒性风险也相对增加。

从机制层面来看,亚洲患者在接受多种抗肿瘤药物时更易发生重度血液学毒性,这可能与骨髓储备、药物代谢酶活性及免疫学特征差异相关[35-36]。Lee 等[37]在应用 HDAC 抑制剂伏立诺他治疗亚洲乳腺癌女性时发现,UDP-葡糖醛酸转移酶 2B17(UGT2B17)基因型可显著影响伏立诺他的代谢速

率和体内暴露水平,导致伏立诺他代谢减慢、血药浓度升高。由于 UGT2B17 基因缺失型在亚洲人群中比例较高,使这类人群应用伏立诺他治疗乳腺癌时疗效与毒性风险均增加。此外,不同种族在 ESR1 和 PIK3CA 等内分泌耐药相关基因突变谱上也存在差异,这可能影响 HDACi 逆转耐药的潜力[38-40],导致不同种族治疗结局存在差异。本研究的亚组分析一方面验证了既往临床观察到的种族差异现象,另一方面为深入研究其背后的药动学与分子生物学机制提供了线索。未来仍需在更多前瞻性多地区、多种族人群研究中进一步验证,从而为实现更精准的人群分层与选择更合适的治疗策略提供确凿证据。

综上所述,本研究结果显示,HDACi 联合 EXE 可作为部分内分泌耐药患者的二线或后线治疗选择,尤其亚洲患者可能获得更显著的短期临床疗效。同时提示在应用此方案时需严密监测与及时评估患者的毒性风险,特别要注意对血液学相关不良事件的防控。未来研究应关注基于药物代谢基因型、HDAC 表达水平以及 ESR1、PIK3CA 等内分泌耐药相关基因突变状态的精准人群筛选,从而实现疗效最大化与安全性风险最小化的治疗目标。

[参 考 文 献]

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.

[2] HARB W. Management of patients with hormone receptor-positive breast cancer with visceral disease: challenges and treatment options[J]. *Cancer Manag Res*, 2015: 37.

[3] KIM ES, SCOTT LJ. Palbociclib: a review in HR-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer[J]. *Target Oncol*, 2017, 12(3): 373-383.

[4] CLARK GM, OSBORNE CK, MCGUIRE WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1984, 2(10): 1102-1109.

[5] ZHANG MH, MAN HT, ZHAO XD, *et al*. Estrogen receptor-positive breast cancer molecular signatures and therapeutic potentials (Review)[J]. *Biomed Rep*, 2014, 2(1): 41-52.

[6] CAO LQ, SUN HD, XIE YH, *et al*. Therapeutic evolution in HR+/HER2- breast cancer: from targeted therapy to endocrine therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1340764.

[7] CARDOSO F, PALUCH-SHIMON S, SENKUS E, *et al*. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(12): 1623-1649.

[8] SOBRAL AF, AMARAL C, CORREIA-DA-SILVA G, *et al*. Unravelling exemestane: From biology to clinical prospects[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 163: 1-11.

[9] KESKINKILIC M, ARAYICI ME, BASBINAR Y, *et al*. The efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy versus endocrine therapy alone in the adjuvant treatment of patients with high-risk invasive HR+/HER2- early breast cancer: a comprehensive updated meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Breast*, 2024, 78: 103815.

[10] MITTAL A, MOLTO VALIENTE C, TAMIMI F, *et al*. Filling the gap after CDK4/6 inhibitors: novel endocrine and biologic treatment options for metastatic hormone receptor positive breast cancer[J]. *Cancers*, 2023, 15(7): 2015.

[11] GENNARI A, ANDRÉ F, BARRIOS CH, *et al*. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(12): 1475-1495.

[12] GRADISHAR WJ, MORAN MS, ABRAHAM J, *et al*. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4. 2023[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(6): 594-608.

[13] CASIMIRO MC, VELASCO-VELÁZQUEZ M, AGUIRRE-ALVARADO C, *et al*. Overview of cyclins D1 function in cancer and the CDK inhibitor landscape: past and present[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23(3): 295-304.

[14] DIMITRAKOPOULOS FI, KOTTOROU A, TZEZOU A. Endocrine resistance and epigenetic reprogramming in estrogen receptor positive breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2021, 517: 55-65.

[15] JESELSOHN R, BUCHWALTER G, DE ANGELIS C, *et al*. ESR1 mutations: a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(10): 573-583.

[16] ANDRÉ F, CIRUELOS EM, JURIC D, *et al*. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(2): 208-217.

[17] DENT S, CORTÉS J, IM YH, *et al*. Phase Ⅲ randomized study of taselisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: the SANDPIPER trial[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(2): 197-207.

[18] YARDLEY DA, LIGGETT W, MAINWARING M, *et al*. A phase II open label study of everolimus in combination with endocrine therapy in resistant hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20(2): 89-97.

[19] JIMÉNEZ-GARDUÑO AM, MENDOZA-RODRÍGUEZ MG, URRUTIA-CABRERA D, *et al*. IL-1β induced methylation of the estrogen receptor ERα gene correlates with EMT and chemoresistance in breast cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(3): 780-785.

[20] ZHANG F, CUI Y. Dysregulation of DNA methylation patterns may identify patients with breast cancer resistant to endocrine therapy: A predictive classifier based on differentially methylated regions[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(2): 1287-1303.

[21] LIANG XH, JACKSON S, SEAMAN M, *et al*. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1[J]. *Nature*, 1999, 402(6762): 672-676.

[22] NEWBOLD A, FALKENBERG KJ, PRINCE HM, *et al*. How do tumor cells respond to HDAC inhibition? [J]. *FEBS J*, 2016, 283(22): 4032-4046.

[23] YARDLEY DA, ISMAIL-KHAN RR, MELICHAR B, *et al*. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(17): 2128-2135.

[24] XU BH, ZHANG QY, HU XC, *et al*. Entinostat, a class I selective histone deacetylase inhibitor, plus exemestane for Chinese patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(5): 2250-2258.

[25] JIANG ZF, LI W, HU XC, *et al*. Tucidinostat plus exemestane for postmenopausal patients with advanced, hormone receptor-positive breast cancer (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 806-815.

[26] CONNOLLY RM, ZHAO F, MILLER KD, *et al*. E2112: Randomized Phase III Trial of Endocrine Therapy Plus Entinostat or Placebo in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(28): 3171-3181.

[27] IWATA H, NAKAMURA R, MASUDA N, *et al*. Efficacy and exploratory biomarker analysis of entinostat plus exemestane in advanced or recurrent breast cancer: phase II randomized controlled trial[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2023, 53(1): 4 – 15.
[28] CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ, *et al*. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10(10): ED000142.
[29] XU L, JIANG WF, LI WW, *et al*. Comparison of a histone deacetylase inhibitor plus exemestane with exemestane alone in hormone receptor-positive advanced breast cancer that progressed on prior endocrine therapy: a meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(3): 575.
[30] 杜亚楠, 李茹恬, 谢丽. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂在乳腺癌中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(24): 4674 – 4679.
[31] 黄美玲, 肖晶晶, 延常姣, 等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂治疗乳腺癌的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(18): 3338 – 3341.
[32] 崔成伟, 张清媛. HDACI 在乳腺癌治疗中的临床研究进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2017, 20(10): 1274 – 1278.
[33] MUSTAFA NM, MUSTAFA MT, ABUSHANAB AK, *et al*. Efficacy and safety of entinostat plus exemestane in hormone receptor-positive breast cancer: a systematic review meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2025, 212(3): 417 – 426.
[34] MASUDA N, TAMURA K, YASOJIMA H, *et al*. Phase 1 trial of entinostat as monotherapy and combined with exemestane in Japanese patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1269.
[35] HASEGAWA Y, KAWAGUCHI T, KUBO A, *et al*. Ethnic difference in hematological toxicity in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy: a pooled analysis on Asian versus non-Asian in phase II and III clinical trials[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(11): 1881 – 1888.
[36] LU YS, YEO W, YAP YS, *et al*. An overview of the treatment efficacy and side effect profile of pharmacological therapies in Asian patients with breast cancer[J]. *Target Oncol*, 2021, 16(6): 701 – 741.
[37] WONG NS, SEAH EZ, WANG LZ, *et al*. Impact of UDP-glucoconoryltransferase 2B17 genotype on vorinostat metabolism and clinical outcomes in Asian women with breast cancer[J]. *Pharmacogenet Genom*, 2011, 21(11): 760 – 768.
[38] ANDO Y, MIYADERA H, BANDO H, *et al*. HLA class II-restricted T cell epitopes in public neoantigens of ESR1 and PIK3CA in breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 610.
[39] SABNIS GJ, GOLOUBEVA OG, KAZI AA, *et al*. HDAC inhibitor entinostat restores responsiveness of letrozole-resistant MCF-7Ca xenografts to aromatase inhibitors through modulation of her-2[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(12): 2804 – 2816.
[40] GRYDER BE, ROOD MK, JOHNSON KA, *et al*. Histone deacetylase inhibitors equipped with estrogen receptor modulation activity[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(14): 5782 – 5796.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2025 – 12 – 25