

• 病例报告 •

塞利尼索治疗多药耐药的中枢神经系统复发的弥漫大 B 细胞淋巴瘤 1 例并文献复习

张鸿雁¹ 吴弘英¹ 于淑媛¹ 钟玉萍¹

【摘要】 弥漫大 B 细胞淋巴瘤是一种来源于成熟 B 细胞的侵袭性肿瘤,是最常见的非霍奇金淋巴瘤类型,占全部非霍奇金淋巴瘤的 25%~50%。尽管一线治疗有效率 50%以上,但仍有部分患者复发后生存期短。塞利尼索是全球首款选择性核输出蛋白抑制剂,选择性作用于 XPO1 靶点,已被批准用于复发难治多发性骨髓瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤的治疗。我中心应用塞利尼索治疗 1 例多药耐药中枢复发的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者,该患者经一线治疗疾病完全缓解后出现中枢神经系统复发,经多线治疗后疾病仍进展且呈现多药耐药,给予其塞利尼索挽救治疗。现将患者治疗后的疗效和生存情况进行总结。

【关键词】 塞利尼索;弥漫大 B 细胞淋巴瘤;中枢神经系统复发

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.11.013

【中图分类号】 R733.4 **【文献标志码】** D

Selinexor treatment for diffuse large B-cell lymphoma with multidrug-resistant central nervous system recurrence: a case report and literature review

ZHANG Hongyan WU Hongying YU Shuyuan ZHONG Yuping

(Department of Hematology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, 266071, China)

Corresponding author: ZHONG Yuping, E-mail: zhongyp3352@126.com

Abstract Diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL) is an aggressive tumor derived from mature B cells and is the most common type of non-Hodgkin lymphoma, accounting for about 25%-50% of all non-Hodgkin lymphoma. Although the response rate of first-line therapy is more than 50%, some patients will have short survival after relapse. Selinexor is the world's first selective nuclear export inhibitor, which selectively binds to the XPO1 target and has been approved for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma and DLBCL. We recently used selinexor to the treatment of a patient with multidrug-resistant and central nervous recurrent DLBCL. The patient experienced central nervous system recurrence after complete remission from the first-line treatment. The disease still progressed and showed multidrug resistance through multi-line treatments. The patient received selinexor as the salvage therapy. Here is a summary of the patient's efficacy and survival after treatment.

Key words selinexor; diffuse large B-cell lymphoma; central nervous system recurrence

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,DLBCL)是一种来源于成熟 B 细胞的侵袭性肿瘤,是最常见的非霍奇金淋巴瘤,占全部非霍奇金淋巴瘤的 25%~50%。DLBCL 是高度侵袭且具有异质性的肿瘤,尽管一线治疗有效率达 50%以上,但仍有部分患者复发后生存期较短。继发性中枢神经系统淋巴瘤是指初诊时原发于全身,复发后累及中枢神经系统的淋巴瘤。临床上包括 3 种不同的类型:①初诊时中枢神经系统受累与其他系统性病同时出现;②孤立性中枢神经系统复发;③中枢神经系统复发伴系统性复发。DLBCL

一旦中枢复发,预后极差,中位生存期为 2~6.5 个月^[1]。淋巴瘤中枢复发后的治疗选择有限,如大剂量甲氨蝶呤为基础的联合挽救性化疗、自体造血干细胞移植、BTK 抑制剂以及 CAR-T 细胞治疗、临床试验和联合局部放疗等^[2]。塞利尼索是全球首款选择性核输出蛋白抑制剂,选择性作用于 XPO1 靶点,能促使肿瘤抑制蛋白和其他生长调节蛋白的核内滞留和活化,并下调细胞质内多种致癌蛋白水平,以诱导肿瘤细胞凋亡,已被批准用于复发难治多发性骨髓瘤^[3]和 DLBCL 的治疗。塞利尼索可较快降低肿瘤负荷,尤其是生发中心亚型(generation center B-cell,GCB)DLBCL 获益明显。塞利尼索对于 EB 病毒阳性、中枢神经系统淋巴瘤、TP53 突变、双/三打击淋巴瘤等也表现出一定的临

¹ 康复大学青岛医院(青岛市市立医院)血液科(山东青岛, 266071)

通信作者:钟玉萍,E-mail:zhongyp3352@126.com

床疗效。我中心应用塞利尼索单药治疗 1 例多药耐药的中枢神经系统复发 DLBCL 患者,现报告如下并进行相关文献复习。

1 病例资料

患者女,68 岁,既往子宫肌瘤行子宫切除术。因“厌食伴消瘦 1 个月余,确诊 DLBCL 2 天”于 2019 年 8 月收入我院血液科,患者胃镜病理示:DLBCL,NOS,Hans 分类:GCB 型。免疫组织化学结果:CD20(+),Ki-67(80%+),BCL2(+),BCL6(40%+),CD10(-),CD30(-),CD5(-),c-Myc(20%+),CyclinD1(-),p53(野生型),PAX-5(+),MUM1(20%+)。PET-CT 示淋巴瘤伴全身多发淋巴结转移。腹部 CT 示胃壁明显增厚;腹腔及腹膜后多发结节,考虑肿大淋巴结。组织活检 FISH(P53/CEP17、BCL2、BCL6、IGH/C-MYC)未见异常。骨髓细胞形态学、流式细胞学、骨髓活检未见淋巴瘤浸润,诊断为 DLBCL(GCB 型,Ⅳ期 B, IPI 评分 4 分,高危)。给予 4 个周期 R-CDOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星脂质体、长春地辛、地塞米松)方案,中期复查 PET-CT 疗效评估为完全缓解,后继续行 2 个周期 R-CDOP 方案。

2020 年 3 月患者无明显诱因出现口唇歪斜再次入院,体检示左侧鼻唇沟变浅,伸舌左偏,伴言语不清,PET-CT 示右侧放射冠区稍高密度结节,代谢异常增高,SUV_{max} 为 14.3,符合恶性病变影像表现,考虑淋巴瘤浸润可能性大;腹腔多发大小不等淋巴结,代谢轻度增高,SUV_{max} 为 2.2,符合淋巴瘤治疗后影像表现。考虑患者为中枢复发,于 2020 年 3 月转入肿瘤科放疗,计划:肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV):脑转移病灶;临床靶区(clinical tumor volume, CTV):GTV 外扩 0.5 cm,计划靶区(planning tumor volume, PTV):CTV 外扩 0.3 cm,95% PTV 5 000 cGy/200 cGy/25 F。2020 年 7 月复查颅脑核磁:右侧放射冠区淋巴瘤治疗后复查所见,较 2020 年 3 月病灶减小(直径约 9 mm),强化基本消失;左顶骨异常强化灶,较前片大致相仿。2020 年 7 月、9 月给予利妥昔单抗单药治疗,2020 年 5 月至 12 月服用来那度胺维持治疗,共 8 个疗程。2021 年 3 月复查颅脑增强核磁:右侧放射冠区病灶较 2020 年 7 月磁共振病灶缩小(直径约 5 mm),左顶骨异常强化消失;右侧扣带回异常强化灶,较前片新发。2021 年 3 月开始服用奥布替尼 150 mg/d。2021 年 5 月复查颅脑核磁:右侧扣带回异常强化灶较 2021 年 3 月明显增大(2.1 cm×1.2 cm),右侧放射冠区病变较 2021 年 3 月变化不明显,左顶骨病变较前进展。2021 年 6 月复查 PET-CT:右侧放射冠区片状略高密度影伴 FDG 代谢轻度增高,较 2020 年 3 月所示病灶减小、代谢减低,SUV_{max} 为 6.3(原 SUV_{max}

为 14.3),周围脑组织水肿范围较前增大,行第 1 个周期 R-MD 联合奥布替尼(利妥昔单抗、甲氨蝶呤、地塞米松、奥布替尼)治疗。颅脑核磁:右侧放射冠区扣带回异常强化灶,较 2021 年 5 月病变范围明显增大(3.0 cm×2.4 cm);左顶骨异常信号,较前范围增大。2021 年 7 月行第 2 个周期 R-MAD 方案(利妥昔单抗、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、地塞米松)治疗。复查颅脑核磁:右侧放射冠区扣带回异常强化灶;左顶骨异常信号较 2021 年 6 月明显增大(3.2 cm×4.0 cm)。2021 年 7 月、8 月行中枢复发后第 3、4 个周期 R-MAD 方案(利妥昔单抗、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、塞替派、地塞米松)化疗。2021 年 9 月至外院拟行 CAR-T 细胞治疗,因意识障碍考虑病情加重不适合行 CAR-T 细胞治疗,遂停止制备细胞。复查颅脑核磁:右侧放射冠区淋巴瘤较 2021 年 7 月增大(5.0 cm×4.3 cm×4.4 cm)。2021 年 11 月开始服用塞利尼索 60 mg 每周 2 次,患者用药期间出现 3 级血小板减少、乏力,给予减量至 40 mg 每周 2 次。2021 年 12 月复查颅脑核磁平扫,与 2021 年 9 月比较肿瘤范围无明显增大(4.7 cm×4.3 cm),水肿占位较前明显减轻,中线回位。患者意识较前好转,考虑 DLBCL 病情控制,继续本方案治疗。2022 年 4 月复查颅脑核磁:右侧放射冠区与 2021 年 12 月相比较前略缩小(4.3 cm×4.1 cm×4.0 cm)。2023 年 2 月复查颅脑核磁:右侧放射冠区与 2021 年 4 月比较大小相仿(4.3 cm×4.0 cm×4.1 cm)。至截稿前患者疾病仍稳定状态,生活基本自理,复发后已生存 39 个月,目前持续随访观察中。

2 讨论

DLBCL 是具有高度异质性和侵袭性的最常见的非霍奇金淋巴瘤,目前仍以利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松(R-CHOP)方案为主的一线标准治疗方案,有效率在 50%以上,改善了大部分患者的生存和预后,但仍有 40%的患者面临疾病难治或复发进展,复发进展后疗效欠佳,影响患者预后和生存^[4]。年龄较大、乳酸脱氢酶升高、Ⅲ~Ⅳ期、多个结外部位受累,以及伴 TP53 突变均为 DLBCL 患者预后不良的重要临床指标^[5-6]。继发中枢神经系统 DLBCL 是指患者在系统性淋巴瘤基础上累及中枢神经系统,其大多发生于系统性淋巴瘤疾病进展时期。相较于外周 DLBCL,中枢神经系统 DLBCL 病程进展快且预后较差。大剂量甲氨蝶呤能够穿透血脑屏障,并在中枢神经系统内达到有效治疗浓度。因此,以大剂量甲氨蝶呤为基础的联合化疗改善了原发性中枢神经系统淋巴瘤的预后^[7]。但仍有 30%~40%的患者因原发耐药、复发等原因不能从中受益,亟需能够有效跨越血脑屏障的药物以提升原发性中枢神

经系统淋巴瘤的治疗缓解深度,延长患者生存。对于复发难治 DLBCL 患者,NCCN 指南和 CSCO 指南推荐选择其他与 CHOP 无交叉耐药的药物或个体化方案治疗,如 XPO1 抑制剂、CAR-T 细胞治疗等新药单用或联合治疗亦体现出初步疗效^[8-10]。

塞利尼索是全球首个获批上市的口服选择性核输出蛋白抑制剂,选择性作用于 XPO1 靶点,通过上调细胞核内肿瘤抑制蛋白水平,使其发挥抗肿瘤活性;通过抑制肿瘤蛋白 mRNA 的翻译,下调细胞质内致癌蛋白的水平,诱导肿瘤细胞凋亡;通过促进糖皮质激素受体的表达,并增强其转录活性来共同抑制肿瘤的发生与发展。塞利尼索在 DLBCL 领域开展的关键注册临床研究包括 II 期的 SADAL、SEARCH 研究和 III 期 XPORT-030 研究。SADAL 研究是塞利尼索单药治疗复发难治 DLBCL 患者的国际、多中心、开放性 II 期临床研究,共纳入 134 例患者进行初步疗效及安全性分析,结果显示所有患者的总有效率为 29.1%,其中既往接受过自体造血干细胞移植患者的总有效率为 42.5%;中位缓解持续时间为 9.3 个月,中位总生存期为 9 个月,GCB 亚型患者的总有效率达 34%^[11-13]。SELINDA 研究是一项 I b 期、开放、多中心的临床研究,旨在评估塞利尼索与 R-GDP 联合治疗复发难治 B 细胞淋巴瘤的疗效和安全性,研究共纳入 18 例 B 细胞淋巴瘤患者接受塞利尼索 2 期试验推荐剂量的治疗,18 例患者的总有效率达 67%,其中 15 例 DLBCL 患者的总有效率达 60%^[14]。XPORT-DLBCL-030 是一项国际多中心、随机对照的关键 II ~ III 期研究,比较 R-GDP+塞利尼索与 R-GDP+安慰剂在复发难治 DLBCL 中的安全性和有效性。Seymour 等^[15]研究发现塞利尼索可显著增强非霍奇金淋巴瘤细胞表面 CD20 的表达,同时塞利尼索与 CHOP 方案联合应用具有显著的协同作用。基于此开展了一项开放的 I 期研究探索塞利尼索联合 R-CHOP 一线治疗非霍奇金淋巴瘤的疗效和安全性,治疗后获得了较高的缓解率(总有效率为 100%,完全缓解率为 90%)。塞利尼索在多项临床研究中表现出良好的抗肿瘤活性及安全性,可较快降低肿瘤负荷,尤其是 GCB 亚型 DLBCL 获益明显^[16]。塞利尼索对于 EB 病毒阳性、中枢神经系统淋巴瘤、TP53 突变、双/三打击淋巴瘤等也表现出一定的临床疗效。塞利尼索以缓慢可逆的方式,特异性阻抑 XPO1 并通过多条通路介导发挥抗肿瘤活性。其作为分子量为 443.3 kD 的小分子靶向药物,能有效穿过血脑屏障^[17],对中枢神经系统淋巴瘤具有抗肿瘤活性,与靶向免疫治疗药物联合应用有助于降低耐药及达到协同抗肿瘤作用^[18-19]。因此可与多种方案联合

应用为患者带来临床获益^[20-21]。

本例患者为老年女性,GCB 型 DLBCL 患者,通过一线治疗后达完全缓解,后因出现神经系统症状经影像学检查证实为中枢神经系统复发,通过全脑放疗、免疫调节剂、BTK 抑制剂等治疗后疾病获得短暂缓解后又迅速进展,更换为包含大剂量甲氨蝶呤、阿糖胞苷、塞替派等化疗方案后疾病仍快速进展,患者多药耐药、多线复发,后拟行 CAR-T 细胞治疗,但因意识障碍病情加重而中断治疗。患者疾病终末期且多药耐药,应用塞利尼索治疗后患者疾病目前达到稳定状态,耐受性良好,中枢神经系统肿瘤未继续进展,生活基本自理,截至投稿患者目前仍存活。中枢神经系统复发难治患者的预后极差,总生存期低于 6 个月,可能与缺少药物能有效到达血脑屏障有关。患者既往接受多线治疗,通过化疗、放疗及靶向药物等手段均未能达到理想效果,疾病进展且伴有意识障碍。塞利尼索作为小分子靶向药物,能够有效穿过血脑屏障。截至发稿前患者复发后已存活 39 个月,是以塞利尼索单药治疗难治性中枢复发 DLBCL 患者的有益探索。希望未来更多相关临床数据的公布,为该类中枢复发难治的 DLBCL 患者带来更多治疗选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cwynarski K, Cummin T, Osborne W, et al. Management of secondary central nervous system lymphoma [J]. Br J Haematol, 2023, 200(2): 160-169.
- [2] Cheson BD, Nowakowski G, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma: new targets and novel therapies [J]. Blood Cancer J, 2021, 11(4): 68.
- [3] 李娟, 侯健, 蔡真, 等. 塞利尼索在多发性骨髓瘤临床应用的专家共识(2022) [J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(9): 605-611.
- [4] Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. N Engl J Med, 2021, 384(9): 842-858.
- [5] Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPi) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era [J]. Blood, 2014, 123(6): 837-842.
- [6] 俞文娟, 曹利红, 王敬瀚, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者蛋白表达检测的预后意义 [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(9): 784-788.
- [7] 周沙, 曾韞璟, 刘红云, 等. 新药在原发中枢神经系统淋巴瘤诱导和维持治疗的诊疗体会 [J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(9): 680-684.
- [8] Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial [J]. Lancet, 2009, 374(9700): 1512-1520.

(下转第 834 页)

- [J]. 中山医科大学学报, 1992, (2): 79.
- [16] 谢江新, 杜传书, 王菁, 等. 遗传性红细胞嘧啶 5'核苷酸酶变异型——P5'N 广州型的鉴定[J]. 遗传与疾病, 1991, 8(3): 129-132, 190.
- [17] 何政贤, 王清文, 邹小兵, 等. 遗传性非球形细胞溶血性贫血与临床研究(附 4 例报告)[J]. 中国优生与遗传杂志, 1994, (2): 6-10.
- [18] Laurent R, Chiarelli. Molecular basis of pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency caused by 3 newly identified missense mutations (c. 187T>C, c. 469G>C and c. 740T>C) and a tabulation of known mutations[J]. Blood Cells Mol Dis, 2008, 40(3): 295-301.
- [19] Ichiba M, Tomokuni K. Response of erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N) activity in workers exposed to lead [J]. Br J Ind Med, 1988, 45 (10): 718-719.
- [20] 吕玲, 林果为, 徐麦玲, 等. 铅接触工人红细胞嘧啶 5'核苷酸酶活力研究[J]. 中国公共卫生, 1999, 15(10): 878.
- [21] 吕玲, 林果为, 王倩, 等. 红细胞嘧啶 5'核苷酸酶筛选职业性铅中毒的价值[J]. 中华医学杂志, 2000, 80(4): 283-286.
- [22] Kim Y, Park J, Kim M. Diagnostic approaches for inherited hemolytic anemia in the genetic era[J]. Blood Res, 2017, 52(2): 84-94.
- [23] 李园. 开创我国先天性红细胞疾病分子诊断新局面[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(11): 737-741.
- [24] Köker SA, Oymak Y, Bianchi PL, et al. A new homozygous mutation (c. 393-394del TA/c. 393-394del TA) in the NT5C3 gene associated with pyrimidine-5'-nucleotidase deficiency: a case report[J]. J Pediatr Hematol, 2019, 41(8): e484-e486.
- (收稿日期: 2022-06-22)
- (本文编辑: 阮方)

(上接第 830 页)

- [9] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-B-Cell Lymphomas (2023 Version 2) [EB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf, 2023. 05.
- [10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南 2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 32-33.
- [11] Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Haematol, 2020, 7(7): e511-e522.
- [12] Maerevoet M, Zijlstra JM, Follows G, et al. Survival among patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma treated with single-agent selinexor in the SADAL study[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 111.
- [13] Zijlstra JM, Follows G, Casasnovas RO, et al. The Association between Patient Characteristics and the Efficacy and Safety of Selinexor in Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the SADAL Study[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(3): 791.
- [14] Maerevoet M, Casasnovas O, Cartron G, et al. Selinexor in Combination with R-GDP for Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Lymphoma: Final Results of 18 Patients Treated at RP2D of selinexor in the Selinda Phase Ib Lysa Study[C]. 2022 ASH abstract # 2948.
- [15] Seymour EK, Khan HY, Li Y, et al. Selinexor in Combination with R-CHOP for Frontline Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma: Results of a Phase I Study [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(12): 3307-3316.
- [16] Kasamon YL, Price LSL, Okusanya OO, et al. FDA Approval Summary: Selinexor for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. Oncologist, 2021, 26(10): 879-886.
- [17] Bobillo S, Abrisqueta P, Carpio C, et al. Promising activity of selinexor in the treatment of a patient with refractory diffuse large B-cell lymphoma and central nervous system involvement [J]. Haematologica, 2018, 103(2): e92-e93.
- [18] Rosebeck S, Alonge MM, Kandarpa M, et al. Synergistic Myeloma Cell Death via Novel Intracellular Activation of Caspase-10-Dependent Apoptosis by Carfilzomib and Selinexor[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(1): 60-71.
- [19] Stephens DM, Huang Y, Ruppert AS, et al. Selinexor Combined with Ibrutinib Demonstrates Tolerability and Safety in Advanced B-Cell Malignancies: A Phase I Study [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(15): 3242-3247.
- [20] Ben-Barouch S, Kuruvilla J. Selinexor (KTP-330)-a selective inhibitor of nuclear export (SINE): anti-tumor activity in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2020, 29(1): 15-21.
- [21] Varma G, Goldstein J, Advani RH. Novel agents in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. Hematol Oncol, 2023, 41(Suppl 1): 92-106.
- (收稿日期: 2023-06-19)
- (本文编辑: 师菲)