

塞利尼索联合 PD-1 单抗治疗复发难治性原发 中枢神经系统淋巴瘤 1 例报道*

柴志诚¹ 姚书娜¹ 严正¹ 赵爽¹ 刘艳艳¹ 姚志华¹

[摘要] 为探索复发难治性原发中枢神经系统淋巴瘤(R/R PCNSL)的挽救治疗方案,并为改善该类患者的生存预后提供参考,现回顾 1 例 R/R PCNSL 患者的临床病理资料及诊治经过。患者,女,44 岁,于外院明确诊断为原发中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤非生发中心细胞来源。经多线治疗,疾病未能有效缓解,呈现多药耐药,给予“塞利尼索联合 PD-1 单抗”挽救治疗,3 个周期后达未确定的完全缓解,共接受该方案 6 个周期,获得无进展生存 6 个月余。

[关键词] 原发中枢神经系统淋巴瘤;弥漫大 B 细胞淋巴瘤;塞利尼索;XPO1

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.014

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** D

Selinexor combined with PD-1 monoclonal antibody in the treatment of relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma: a case report

CHAI Zhicheng YAO Shuna YAN Zheng ZHAO Shuang LIU Yanyan YAO Zhihua
(Department of Lymphoma-Breast Comprehensive Internal Medicine, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450008, China)

Corresponding author: YAO Zhihua, E-mail: zlyyyaozhihua1260@zzu.edu.cn

Abstract In order to explore the salvage treatment regimen of relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma(R/R PCNSL), and provide a reference for improving the survival prognosis of such patients, the clinical pathological data and diagnosis and treatment of a patient with R/R PCNSL were reviewed. A 44-year-old female patient was definitely diagnosed with primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system of non-germinal center B cell like in another hospital. After multiple lines of treatment, the disease failed to alleviate effectively and presented with multidrug resistance. The salvage therapy was administrated with selinexor combined with PD-1 monoclonal antibody, and undetermined complete remission was achieved after 3 cycles therapy. Finally, the patient received a total of 6 cycles of this regimen and achieved progression-free survival for more than 6 months.

Key words primary central nervous system lymphoma; diffuse large B-cell lymphoma; selinexor; XPO1

原发中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma,PCNSL)是一种罕见的结外非霍奇金淋巴瘤,只累及中枢神经系统,包括大脑、脊髓、软脑膜或眼睛,弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,DLBCL)是其最常见的亚型^[1]。PCNSL 患者的中位总生存期(overall survival,OS)为 30~50 个月,在诊断的前 2 年内复发率达 50%,复发难治性原发中枢神经系统淋巴瘤(recurrent/refractory PCNSL, R/R PCNSL)患者预后更差,首次复发或进展后患者的中位无进展生存期(progression free survival,PFS)

和中位 OS 分别为 2.2 个月和 3.5 个月^[2-3],目前尚无标准治疗。通过研究 PCNSL 潜在分子遗传学及病理机制,寻找新的治疗靶点,应用新型靶向药物改善 R/R PCNSL 患者的预后,已成为近年来的研究热点。为改善该类患者的生存预后提供治疗方案参考,现总结报道 1 例我院收治的经多线治疗后呈多药耐药的 R/R PCNSL,该患者接受塞利尼索(selinexor)联合 PD-1 单抗获得显著疗效。

1 病例资料

患者,女,44 岁,2020 年 4 月因“头疼头昏”至外院行脑部增强 MRI 示:右侧小脑半球、小脑蚓部、胼胝体压部右侧多发异常信号。后于该院行“开颅右侧小脑占位性病变切除术”,术后病理诊断:弥漫大 B 细胞淋巴瘤,非生发中心细胞来源,双表达。免疫组织化学:AE1/AE3(-),CD3(-),

*基金项目:河南省中青年卫生健康科技创新领军人才培养项目(No:YXKC2021006)

¹郑州大学附属肿瘤医院淋巴乳腺综合内科(郑州,450008)
通信作者:姚志华,E-mail:zlyyyaozhihua1260@zzu.edu.cn

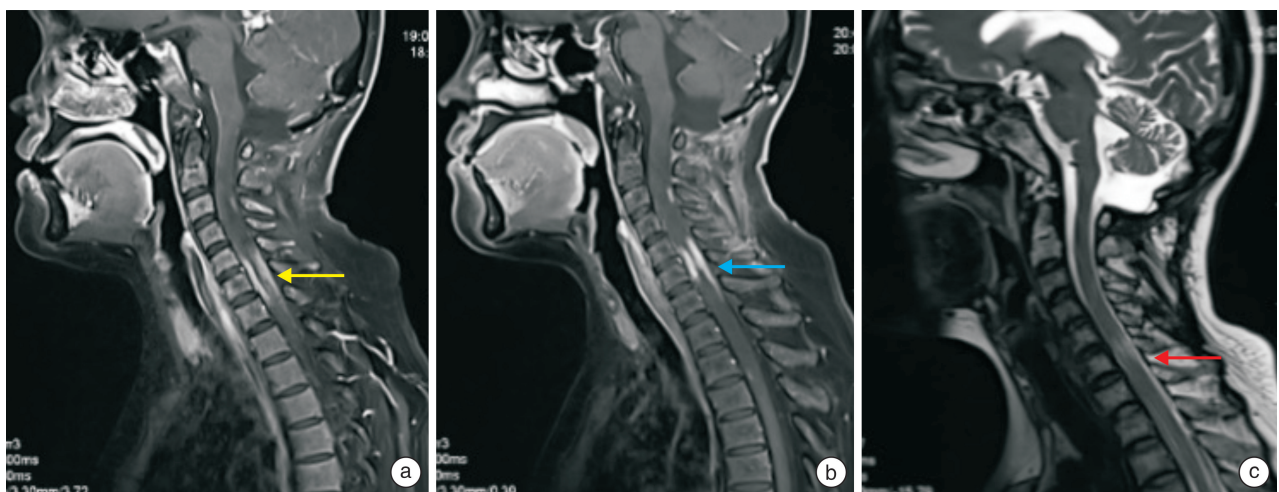
CD20(+), CD30(-), GFAP(-), Olig-2(-), S-100(-), Ki-67(80%+), Bcl-2(50%+), Bcl-6(60%+), C-myc(50%+), CD5(-), CycinD1(-), MUM-1(+), CD10(-)。原位杂交:EBER(-)。FISH 检测基因断裂: C-myc(-), Bcl-6(+), Bcl-2(-)。2020 年 4 月 23 日于外院一线接受研究者发起的临床研究(NCT04083066)“利妥昔单抗+地塞米松+培美曲塞+福莫司汀”4 个周期治疗,期间出现Ⅳ度骨髓抑制,经治疗后好转,疗效评价达未确定的完全缓解(unconfirmed complete remission, CRu)。2020 年 8 月—2021 年 2 月口服 BTK 抑制剂泽布替尼维持治疗。2021 年 3 月 22 日疾病复发,口服“奥布替尼+来那度胺”治疗 20 d,耐受性及疗效差,头痛头晕加重,考虑疾病进展(progressive disease, PD)。

2021 年 5 月就诊于我院,入院体检:波士顿诊断性失语检查(BDAE):2 级;神志清,精神差,四肢肌力 4 级,肌张力正常;生理反射存在,病理反射阴性。ECOG 评分:3 分。头颅 MRI 示双侧顶枕颞叶、胼胝体、双侧基底节区多发异常信号。血常规、肝肾功能、LDH、传染病学检查如 HIV、HBV、HCV 未见异常;EBV-DNA:低于最低检测下限。淋巴瘤相关 93 基因检测见表 1。2021 年 5 月 9 日给予“替莫唑胺+塞替派+替雷利珠单抗”1 个疗程治疗,头痛、失语等症状较前减轻,但缓解短暂。2021 年 5 月 17 日患者因症状再次加重提前返院,头颅 MRI 提示治疗有效,但因血小板下降达Ⅲ级,且头痛缓解不佳,患者拒绝继续化疗,遂转至我院放疗科行挽救性放疗,全脑照射 45 Gy/23 f。放疗后头痛头晕症状减轻,但出现双上肢及肩部间断疼痛。2021 年 7 月 2 日行颈胸髓 MRI 提示颈胸髓出现新发病灶(图 1a),考虑 PD,给予鞘内注射甲氨

蝶呤(15 mg/次)+阿糖胞苷(50 mg/次)+利妥昔单抗(20 mg/次)(每周 1 次,共 3 次)联合静脉抗 PD-1 免疫治疗方案。患者疼痛略减轻,神经症状无加重。期间检查脑脊液细胞学及流式细胞学均阴性。2021 年 7 月复查 MRI(图 1b),疗效评价疾病稳定(stable disease, SD)。考虑患者接受多线治疗后未能有效缓解,呈现多药耐药,处于疾病复发难治状态,且 PD-1 单抗单药治疗作用有限,结合基因测序结果,与患者沟通后于 2021 年 7 月 29 日给予“XPO1 抑制剂塞利尼索(60 mg po d1, d8)(指定患者药物使用计划项目)联合 PD-1 单抗替雷利珠单抗(200 mg ivgtt d1, q3w)”治疗方案。3 个周期后评价疗效 CRu(图 1c),患者症状明显减轻,能在搀扶下缓慢行走,可做简单的语言交流。后继续该方案 3 个周期,治疗期间发生Ⅱ级恶心/呕吐和Ⅱ级血小板减少。2022 年 2 月 5 日患者因头痛、四肢无力及失语加重返院,复查 MRI 提示 PD。2022 年 3 月 22 日患者因病情加重死亡。

表 1 患者淋巴瘤相关 93 基因测序结果

| 基因名称 | 碱基改变 | 突变频率/% |
|----------|---------------|--------|
| CDKN2A | c. 221dupA | 20.3 |
| CARD11 | c. 1876G>A | 19.4 |
| B2M | c. 20T>Gp. L7 | 32.9 |
| MLL | c. 3629C>T | 52.4 |
| CARD11 | c. 2081C>T | 49.2 |
| PCLO | c. 1531C>T | 47.9 |
| MEF2B | c. 247G>A | 17.2 |
| CARD11 | c. 1081T>A | 17.1 |
| CCND2 | c. 841C>T | 16.0 |
| CARD11 | c. 704G>C | 11.5 |
| IGH-BCL6 | 基因重排 | 15.7 |



a:颈髓及胸髓上段增粗,其内可见条片状 T1WI 等、T2WI 高信号影(黄色箭头);b:颈髓及胸髓上段增粗伴条片状 T1WI 等、T2WI 高信号影(蓝色箭头),平扫示较前范围增大,增强示较前范围稍缩小;c:颈髓及胸髓上段局部稍增粗伴条片状 T1WI 等、T2WI 高信号影(红色箭头),范围较前缩小。

图 1 患者使用 PD-1 单抗单药治疗前后及联合塞利尼索治疗前后的颈胸髓病灶变化

2 讨论

PCNSL 是一种罕见的结外非霍奇金淋巴瘤,预后较差,每年发病率约为 0.47/100 000,男性发病率显著高于女性,中位发病年龄为 56~61 岁,近年来在免疫功能正常的老年人群中发病率呈持续上升趋势^[4-5]。据报道,存在 C-MYC 和 BCL-2 双表达的 PCNSL 患者预后更差,本例患者为复发难治性双表达 PCNSL,经多线治疗后呈现多药耐药^[6]。

目前,对 R/R PCNSL 患者的挽救治疗尚无标准方案,亟需探索新疗法或药物对该类患者生存预后的改善。布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂可下调 B 细胞受体(B cell receptor, BCR)信号通路,抑制恶性 B 细胞增殖。一项 II 期临床研究表明 BTK 抑制剂伊布替尼在大脑、脑脊液和眼内具有临床活性并在 R/R PCNSL 中可耐受^[7]。本例患者一线诱导化疗后使用 BTK 抑制剂泽布替尼维持治疗,但在较短时间内复发。复发后接受奥布替尼联合来那度胺治疗,出现原发耐药,疾病进展。本例患者存在 CARD11 多位点突变, CARD11 是细胞质支架蛋白,在 BCR 信号通路中处于 BTK 的下游和 NF- κ B 的上游,为抗原受体诱导的 NF- κ B 激活所必需。CARD11 突变于 2008 年在 DLBCL 中首次被报道,该突变被认为与 BTK 抑制剂耐药显著相关^[8-9]。此外,有研究认为 CARD11 突变可能有助于 NF- κ B 活化,从而在 PCNSL 的发病机制中发挥作用^[10]。

核输出蛋白 1(XPO1)又称染色体区域维持蛋白 1,其介导包括肿瘤抑制因子在内的多种调节蛋白的核输出,该蛋白的失调在各种实体和血液恶性肿瘤的发展中起着关键作用^[11],是恶性肿瘤的潜在治疗靶点。塞利尼索是一种特异性灭活 XPO1 的选择性核输出抑制剂,它通过抑制肿瘤细胞 XPO1 过表达,激活抑癌蛋白,降低胞内致癌蛋白水平,从而达到抗肿瘤作用。该药于 2020 年 6 月被 FDA 批准用于治疗既往接受过至少 2 线的 R/R DLBCL,并在 I 期临床研究中展现出良好的抗肿瘤活性^[12-14]。塞利尼索已在复发性胶质母细胞瘤患者中显示出良好的中枢穿透性和疗效^[15]。Bobbillo 等^[16]报道 1 例 DLBCL 继发中枢神经系统侵犯患者,该患者在接受塞利尼索治疗 5 个月后,保持无症状且肿瘤完全消退。此外,一些基础研究结果表明,塞利尼索在 PCNSL 小鼠模型中具有显著的中枢穿透性,可显著抑制肿瘤生长并延长小鼠存活时间,可与多种靶向及免疫治疗药物如 PD-1/PD-L1 单抗、BTK 抑制剂、BCL-2 抑制剂联合达到协同增效抗肿瘤作用^[17-20]。PD-L1/PD-L2 过表达是 PCNSL 中发生免疫逃逸的机制之一,因此阻断 PD-1 可能是一种潜在的治疗策略。NFATc1 可促

进 PD-1/PD-L1 基因表达,使肿瘤细胞存活,而 XPO1 抑制剂可抑制 NFATc1 的转录活性,下调 PD-1/PD-L1 表达,发挥与 PD-1/PD-L1 抗体的协同作用^[21-23]。据报道, XPO1 抑制剂联合 PD-1 单抗在黑色素瘤实验模型中已展现显著的协同抗肿瘤作用,两者联合可增加免疫细胞的表达,最大程度抑制肿瘤生长^[18]。本例患者使用 PD-1 单抗单药治疗作用有限,而在联合应用塞利尼索后症状得以显著改善,病灶消退明显,且安全性良好,不良反应可耐受,获得无进展生存 6 个月余。

通过对该病例的总结与讨论,我们认为塞利尼索有着良好的血脑屏障穿透性,并可能与 PD-1 单抗有着显著的协同抗肿瘤作用。本例患者的成功治疗经验可为更多 R/R PCNSL 患者的治疗提供有益借鉴,同时为 XPO1 抑制剂在 R/R PCNSL 患者中的应用提供了宝贵经验,值得进一步在中枢淋巴瘤中应用探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 周沙,曾毓璟,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.
- [2] Langner-Lemercier S, Houillier C, Soussain C, et al. Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC network[J]. Neuro Oncol, 2016, 18(9): 1297-1303.
- [3] Korfel A, Schlegel U. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma[J]. Nat Rev Neurol, 2013, 9(6): 317-327.
- [4] Mendez JS, Ostrom QT, Gittleman H, et al. The elderly left behind—changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades[J]. Neuro Oncol, 2018, 20(5): 687-694.
- [5] Villano JL, Koshy M, Shaikh H, et al. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma[J]. Br J Cancer, 2011, 105(9): 1414-1418.
- [6] Yin W, Xia X, Wu M, et al. The impact of BCL-2/MYC protein expression and gene abnormality on primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(6): 2215-2223.
- [7] Soussain C, Choquet S, Blonski M, et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network[J]. Eur J Cancer, 2019, 117: 121-130.
- [8] Lenz G, Davis RE, Ngo VN, et al. Oncogenic CARD11 mutations in human diffuse large B cell lymphoma

- [J]. *Science*, 2008, 319(5870):1676-1679.
- [9] Grommes C, Pastore A, Palaskas N, et al. Ibrutinib unmasks critical role of bruton tyrosine kinase in primary CNS lymphoma[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(9): 1018-1029.
- [10] Montesinos-Rongen M, Schmitz R, Brunn A, et al. Mutations of *CARD11* but not *TNFAIP3* may activate the NF- κ B pathway in primary CNS lymphoma [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 120(4):529-535.
- [11] Azmi AS, Uddin MH, Mohammad RM. The nuclear export protein XPO1-from biology to targeted therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(3):152-169.
- [12] Wang AY, Liu HT. The past, present, and future of CRM1/XPO1 inhibitors[J]. *Stem Cell Investig*, 2019, 6:6.
- [13] 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.
- [14] Kuruvilla J, Savona M, Baz R, et al. Selective inhibition of nuclear export with selinexor in patients with non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2020, 136(2): 259.
- [15] Lassman AB, Wen PY, van den Bent MJ, et al. A phase II study of the efficacy and safety of oral selinexor in recurrent glioblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(3):452-460.
- [16] Bobillo S, P Abrisqueta, C Carpio, 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.
- [17] Crespo M, Carabia J, Jiménez I, et al. XPO1 inhibition by selinexor synergizes with BCR inhibition, blocks tumor growth and prolongs survival in a bioluminescent animal model of primary central nervous system lymphoma [J]. *Blood*, 2016, 128(22):463.
- [18] Farren MR, Hennessey RC, Shakya R, et al. The exportin-1 inhibitor selinexor exerts superior antitumor activity when combined with T-cell checkpoint inhibitors [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(3):417-427.
- [19] Kapoor I, Li Y, Sharma A, et al. Resistance to BTK inhibition by ibrutinib can be overcome by preventing FOXO3a nuclear export and PI3K/AKT activation in B-cell lymphoid malignancies [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12):924.
- [20] Fischer MA, Friedlander SY, Arrate MP, et al. Venetoclax response is enhanced by selective inhibitor of nuclear export compounds in hematologic malignancies [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(3):586-598.
- [21] Li L, Zhang J, Chen J, et al. B-cell receptor-mediated NFATc₁ activation induces IL-10/STAT3/PD-L1 signaling in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2018, 132(17):1805-1817.
- [22] Oestreich KJ, Yoon H, Ahmed R, et al. NFATc₁ regulates PD-1 expression upon T cell activation [J]. *J Immunol*, 2008, 181(7):4832-4839.
- [23] Tai YT, Landesman Y, Acharya C, et al. CRM1 inhibition induces tumor cell cytotoxicity and impairs osteoclastogenesis in multiple myeloma: molecular mechanisms and therapeutic implications [J]. *Leukemia*, 2014, 28(1):155-165.

(收稿日期:2023-03-09)