

塞利尼索在多发性骨髓瘤临床应用的专家共识(2022)

中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组

[提要] 塞利尼索是全球首个强效、口服的核输出蛋白抑制剂,具备独特的作用机制且影响多条信号通路,能协同增强其他药物的抗肿瘤活性。国内外多项临床研究证实以塞利尼索为基础的联合方案治疗复发难治性多发性骨髓瘤,可获得较高缓解率,更好改善患者预后。塞利尼索联合方案已被多个指南推荐用于复发难治性骨髓瘤患者。2019年美国食品药品监督管理局(FDA)批准塞利尼索用于复发难治性多发性骨髓瘤。在我国,塞利尼索于2021年12月获批上市。鉴于上市之初临床医生用药经验尚不丰富,中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组牵头制定了塞利尼索在骨髓瘤临床应用的专家共识,旨在为中国临床医生提供用药参考。

[关键词] 多发性骨髓瘤;作用机制;塞利尼索;治疗推荐

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.09.001

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

Chinese consensus recommendations for the clinical application of selinexor in multiple myeloma(2022)

Plasma Cell Disease Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association
Corresponding author: WU Depei, National Clinical Research Center for Hematological Disease, Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, 215006, China, E-mail: wudepei@suda.edu.cn; HU Yu, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China, E-mail: dr_huyu@126.com; LI Juan, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510080, China, E-mail: ljuan@mail.sysu.edu.cn

Summary Selinexor, as the world's first-in-class oral drug, is a highly selective inhibitor against exportin 1. It has a unique mechanism of action and affects multiple signal pathways, which can synergistically enhance the antitumor activity of other drugs. Many studies have confirmed that the combination regimens based on selinexor in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma have achieved a high response rate and improved a better prognosis. In addition, selinexor has been recommended by several leading clinical guidelines for the treatment of multiple myeloma. In 2019, selinexor was approved by FDA for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma and has received conditional approval for marketing by the China's National Medical Products Administration(NMPA) in December 2021. In view of the lack of clinical experience at the beginning of the market in China, the Plasma Cell Disease Group of Chinese Medical Association of Hematology Society is leading to develop an expert consensus on the clinical application of selinexor in myeloma, aiming to provide a reference for Chinese physician.

Key words multiple myeloma; mechanism of action; selinexor; treatment recommendation

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是血液系统第二大常见恶性肿瘤,约占血液系统恶性肿瘤的10%^[1]。根据2020年统计的全球MM新发病例为176 404例,死亡人数为117 077例^[2-3]。目前治疗MM关键的三类新型药物是蛋白酶体抑制剂(Pi)、免疫调节剂(IMiDs)和单克隆抗体

(mAb),尽管这三类药物对患者有较好的疗效,但几乎所有患者会在疾病进程中复发,MM仍不可治愈^[4],因此临床上亟需不同作用机制的药物为MM患者带来希望。选择性核输出蛋白抑制剂(SINE)被认为是一种有潜力的新型治疗方法,塞利尼索(Selinexor)是目前首个也是唯一一个被美国食品

通信作者:吴德沛,国家血液系统疾病临床医学研究中心 江苏省血液研究所 苏州大学附属第一医院,苏州,215006, E-mail: wudepei@suda.edu.cn

胡豫,华中科技大学同济医学院附属协和医院,武汉,430022, E-mail: dr_huyu@126.com

李娟,中山大学附属第一医院,广州,510080, E-mail: ljuan@mail.sysu.edu.cn

引用本文:中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组.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. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.09.001.

药品监督管理局(FDA)批准的 SINE。2021 年 12 月 14 日,中国国家药品监督管理局(NMPA)批准了塞利尼索与地塞米松联合用于既往接受过治疗且对至少一种 PI、一种 IMiD 以及一种抗 CD38 单抗难治的、复发的多发性骨髓瘤(refractory and relapsed multiple myeloma, RRMM)。虽然塞利尼索已在中国获批,但目前临床医生的用药经验尚不丰富。为了加深临床医生对塞利尼索的认识,由中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组牵头制定了塞利尼索在骨髓瘤临床应用的专家共识,重点阐述塞利尼索的作用机制、疗效以及不良事件的管理,目的在于正确认识塞利尼索在 RRMM 的治疗地位并合理应用于临床。

1 塞利尼索的作用机制

核输出蛋白 1(exportin 1, XPO1)又称为染色体区域稳定蛋白 1,可将多种蛋白质和 mRNA 从细胞核运输到细胞质。XPO1 介导多种货物蛋白的运输,包括肿瘤抑制蛋白,如 I κ B- α 、p53、FOXO、p21、p27、pRb、BRCA1/2 以及生长调节蛋白和致癌蛋白 mRNA 等^[5-6]。塞利尼索是一种强效、口服的 XPO1 抑制剂,可与 XPO1 结构中的货物结合口袋 Cys528 位点结合,可逆性阻断 XPO1 的活性。塞利尼索发挥抗骨髓瘤的作用机制主要有以下 3 点:①使抑癌蛋白在细胞核中聚集,再激活其发挥抗肿瘤作用;②使致癌基因 mRNA 滞留在细胞核,降低细胞质内致癌蛋白水平;③激活糖皮质激素受体通路,恢复激素敏感性^[7-8]。此外,塞利尼索独特的作用机制还可影响多条信号通路,协同其他药物如 PIs、细胞毒药物等增强抗肿瘤活性、克服耐药。

2 塞利尼索治疗 MM 的关键临床研究

塞利尼索在骨髓瘤领域已发表的关键注册临床研究包括 II 期 STORM、MARCH 研究(中国)和 III 期 BOSTON 研究(表 1)。基于 STORM 和 BOSTON 的研究结果,FDA 批准塞利尼索联合地塞米松(Sd)用于既往接受过至少 4 种治疗且对至少 2 种 PIs、至少 2 种 IMiDs 和抗 CD38 单克隆抗体难治的 RRMM 患者^[9],以及塞利尼索联合硼替佐米和地塞米松方案(SVd)用于治疗既往接受过至少 1 种治疗的 MM 患者^[11]。

MARCH 研究是 STORM 研究在中国开展的桥接试验,其疗效与安全性结果与 STORM 研究基本一致(表 1),证实了塞利尼索联合地塞米松在中国 RRMM 患者的有效性和安全性,为中国 RRMM 患者选择塞利尼索提供了重要证据^[10]。

STOMP 研究是一项多中心、开放性、多臂的 I b/II 期临床试验,旨在探索以塞利尼索为基础的各联合方案(SVd、SDd、SPd、SKd、SRd)II 期临床试验推荐剂量(RP2D)以及疗效和安全性^[11-14,16]。基于 STOMP 研究结果(表 1),SPd、SKd、SDd 方

案均被纳入国内外指南推荐。

塞利尼索与其他抗 MM 药物在作用机制上不重叠,可与细胞毒药物、PIs 和 IMiDs 等有协同增效作用^[17-19]。在 BOSTON 研究中,SVd 方案可为既往接受过 1~3 线治疗的 RRMM 患者带来高的缓解率及长的 PFS,在前线复发治疗中获益更大。亚组分析提示,对于携带高危细胞遗传学特征、首次复发、来那度胺难治、肾功能不全、老年等骨髓瘤患者都有显著获益^[20-25],具体数据见表 2。对于 CD38 单抗治疗失败的患者,塞利尼索联合卡非佐米方案(SKd)的 ORR 达 65%,临床获益率达 74%,中位 PFS 为 15 个月,中位 OS 为 33 个月^[26]。对于 CAR-T 细胞治疗后复发的患者,塞利尼索联合地塞米松(MARCH 研究中纳入 10 例 CAR-T 细胞治疗后复发患者,ORR 达 50%)也可带来较好的获益^[11]。国内一项以塞利尼索为基础的联合方案治疗 RRMM($n=47$,既往接受中位 4 线治疗)的真实世界研究,初步结果显示 ORR 达 44.7%,中位 PFS 为 6.1 个月,中位 OS 未达到^[27]。

此外,塞利尼索的四药联合方案以及在 NDMM 和维持治疗的方案研究正在进行探索中,临床试验数据会在未来陆续公布。

3 塞利尼索的治疗推荐

以塞利尼索为基础的联合方案已被国内外多个指南写入 RRMM 的治疗推荐,见表 3。基于 BOSTON 研究以及 STOMP 部分研究结果,SVd、SKd 等应用于首次复发获益明显,因此也被写入国内外指南的首次复发治疗推荐^[28-29,32]。专家组建议使用以 Sd 为基础联合其他抗骨髓瘤药物的 3 药方案用于 RRMM 患者的治疗,首次复发的患者获益会更显著,如 SVd、SKd、SPd、SDd、SRd 等。临床医生可结合患者既往治疗情况、一般情况以及复发时疾病状态等选择合适的含塞利尼索的联合方案。

塞利尼索与不同的抗骨髓瘤药物联合均做过 I 期剂量爬坡,得到相应的 RP2D。关于塞利尼索起始剂量的选择,专家组建议参照联合方案中的 RP2D,同时结合临床实际应用中患者可长期耐受的治疗剂量,推荐了塞利尼索起始剂量范围(表 4),供临床医生参考,后续也会关注更多临床研究数据及临床实际应用情况适时更新和调整。在塞利尼索用药过程中,建议起始剂量要足,可更大程度降低肿瘤负荷。适时剂量调整而非频繁或长时间停药,这样能为患者带来更多获益。BOSTON 研究证实出现不良反应后进行积极的剂量调整,中位给药剂量为 80 mg 每周 1 次(低于起始的 100 mg 每周 1 次),会延长患者的治疗时间(相比未降低剂量组平均延长 14 周),可带来更高的缓解率及更长的 PFS。

表1 含塞利尼索方案治疗MM的关键临床研究

方案	研究名称	试验分期	患者总数 /例	纳入标准	既往中位治疗 线数(范围)	剂量/RP2D
Sd ^[9]	STORM	II期、单臂	123	五药暴露、三药难治的RRMM患者	7(3~18)	S 80 mg+dex 20 mg, BIW
Sd ^[10]	MARCH	II期、单臂	82	IMiDs和PIs以及未线难治的RRMM患者	5(1~16)	S 80 mg+dex 20 mg, BIW
SDd ^[11]	STOMP	I b/II期、多臂	34	既往接受过PIs和IMiDs治疗的RRMM患者	3(2~10)	RP2D: S 100 mg QW + Dara 16 mg/kg+dex 40 mg QW
SPd ^[12]	STOMP	I b/II期、多臂	60	既往接受过来那度胺和PIs治疗的RRMM患者	3(1~10)	RP2D: S 60 mg QW + POM 4 mg QD, d1~21+dex 40 mg QW
SKd ^[13]	STOMP	I b/II期、多臂	32	既往接受过硼替佐米治疗的RRMM患者	4(1~8)	RP2D: S 80 mg QW + K 56 mg/m ² +dex 40 mg QW
SRd ^[14]	STOMP	I b/II期、多臂	8(新诊断) 24(复发)	NDMM和既往接受过≥1线的RRMM患者	初治:0 复发:2(1~8)	RP2D在NDMM和RRMM: S 60 mg QW + R 25 mg QD, d1~21+dex 40 mg QW
SVd ^[15]	BOSTON	III期、随机对照	402 (SVd 195、 Vd 207)	既往接受过1~3线治疗的RRMM患者	2(1~3)	S 100 mg QW+V 1.3 mg/m ² +dex 40 mg QW
方案	研究名称	ORR	中位PFS/月	中位OS/月	常见≥3级不良反应发生率	
Sd ^[9]	STORM	总体:26% 五药难治亚组:25.3%	3.7	8.6	血小板减少58%;中性粒细胞减少21%; 疲乏25%;恶心10%	
Sd ^[10]	MARCH	29.3%	3.7	13.2	血小板减少51%;中性粒细胞减少40%; 疲乏9.8%;恶心7.3%	
SDd ^[11]	STOMP	69%	12.5	NA	血小板减少47%;中性粒细胞减少26.5%; 恶心8.8%;呕吐2.9%;疲乏17.6%	
SPd ^[12]	STOMP	50% (RP2D:60%)	12.2 (RP2D:未达到)	NA	血小板减少31.7%;中性粒细胞减少 54%;恶心1.6%;疲乏9.5%	
SKd ^[13]	STOMP	78%	15	未达到 (中位随访 15.1个月)	血小板减少47%;中性粒细胞减少6.3%; 恶心6%;疲乏9%	
SRd ^[14]	STOMP	NDMM:100% RRMM(来那度胺 未暴露)患者:92%	NDMM:NA RRMM:NA	NA	血小板减少63%;中性粒细胞减少63%; 恶心4%;疲乏17%	
SVd ^[15]	BOSTON	76.4% vs 62.3% (P=0.0012)	13.9 vs 9.5 (P=0.0075)	未达到 vs 25 (中位随访 17.3个月)	血小板减少40% vs 18%;中性粒细胞减少 8.7% vs 3.4%;疲乏13.3% vs 1%;恶心 7.7% vs 0%;周围神经病变4.6% vs 8.8%	

注:S;塞利尼索;d/dex;地塞米松;V;硼替佐米;D/Dara;达雷妥尤单抗;P/POM;泊马度胺;K;卡非佐米;R;来那度胺;NDMM;新诊断多发骨髓瘤;NA;不可及;ORR;总缓解率;PFS;无进展生存期;OS;总生存期;BIW;每周2次;QW;每周1次;QD;每日1次。

4 塞利尼索不良事件的管理

塞利尼索最常见导致剂量调整或中断治疗的不良事件为血小板减少、中性粒细胞减少和疲乏^[34],尤其与具有骨髓抑制作用的药物如IMiDs联合使用时需更加注意。通过积极预防和支持治疗、适时剂量调整等措施,随着治疗时间的延长,患者的耐受性也会逐步提高。用药过程中具体的剂量调整和支持治疗参考表5。

塞利尼索不良事件的发生主要集中在前2个

治疗周期内,应当密切关注和监测。建议每周需要监测血常规、血生化(电解质)、体重等,严重情况下每周监测2次。

恶心呕吐的处理,预防的意义大于治疗。建议在用药前给予积极预防抗恶心呕吐治疗。BOSTON研究中发现约1/3的患者在第1个治疗周期会发生恶心,但在第2个周期发生率会降低50%,完成前2个治疗周期后超过90%的患者不会再发生恶心^[33],症状也会在后续治疗中明显改善。

表 2 含塞利尼索方案在 MM 亚组人群的研究数据

亚组人群	国家	方案	例数	ORR/%	PFS/月
细胞遗传学高危 ^[13,20]	美国	SVd vs Vd	70 vs 71	78.6 vs 57.7 (<i>P</i> =0.004)	12.9 vs 8.6 (<i>P</i> =0.082)
	美国	SKd	17	82.4	15
首次复发 ^[13,21-22]	美国	SVd vs Vd	90 vs 90	80.8 vs 65.7 (<i>P</i> =0.008)	16.6 vs 10.6 (<i>P</i> =0.015)
	美国	SKd	9	88.9	NA
	西班牙	SDVd	33	82	未达到
来那度胺难治 ^[12,23]	美国	SVd vs Vd	53 vs 53	68 vs 47 (<i>P</i> =0.016)	10.2 vs 7.1 (<i>P</i> =0.012)
	加拿大	SPd	60	50	12.2
肾功能不全(Ccr 30~60 mL/min) ^[24]	美国	SVd vs Vd	53 vs 60	79.2 vs 56.7 (<i>P</i> =0.011)	16.6 vs 7.3 (<i>P</i> =0.017)
	美国	SVd vs Vd	109 vs 132	76 vs 64 (<i>P</i> =0.024)	21.0 vs 9.5 (<i>P</i> =0.002)

表 3 塞利尼索在国内外 MM 诊治指南中的推荐

指南名称	推荐
2022 V5 NCCN 指南 ^[28]	前线复发(1~3 线)治疗推荐:SVd,SDd,SPd,SKd 多线复发(>3 线)治疗推荐:Sd
2021 ESMO ^[29]	首次复发治疗推荐:SVd(包括来那度胺敏感、难治和 PIs 敏感) 多线复发治疗推荐:SVd(PIs 敏感) I A;Sd(三类药物难治) II B
2021 IMWG ^[30]	首次复发治疗推荐:SVd(非复发难治)
2022 CSCO ^[31]	RRMM(含首次复发)治疗推荐:SVd I 级推荐;SDd,SPd,SKd II 级推荐
2022 中国多发性骨髓瘤诊治指南 ^[32]	RRMM(含首次复发)治疗推荐:SVd,SPd,SDd,SKd

注:NCCN:美国国立综合癌症网络;ESMO:欧洲肿瘤内科学会;IMWG:国际骨髓瘤工作组。

表 4 塞利尼索剂量推荐

塞利尼索联合方案	RP2D	共识推荐塞利尼索起始剂量
SVd	S 100 mg QW+V 1.3 mg/m ² +dex 40 mg QW	80~100 mg QW
SDd	S 100 mg QW+Dara 16 mg/kg+dex 40 mg QW	80~100 mg QW
SPd	S 60 mg QW+POM 4 mg QD,d1~21+dex 40 mg QW	60 mg QW
SKd	S 80 mg QW+K 56 mg/m ² +dex 40 mg QW	80 mg QW
SRd	S 60 mg QW+R 25 mg QD,d1~21+dex 40 mg QW	60 mg QW
以 S 为基础的四药联合方案 ^[33]	在开展中的临床研究设计推荐 40~60 mg QW	40~60 mg QW

特殊人群用药的建议,老年患者通常无需调整起始治疗剂量,但需关注 75 岁以上人群的耐受性,适时调整剂量。塞利尼索主要是通过肝胆排泄,经肾脏排泄量小于总剂量的 1%,因此,对于肾功能不全的患者无需调整剂量^[8],但对于终末期肾病(Ccr<15 mL/min)及透析患者用量尚不明确。轻度肝损伤患者无需调整剂量,中重度肝损伤患者尚不明确。

服药期间建议保证充足的液体摄入(≥2 L/d),并鼓励高热量或高盐饮食^[34]。

临床医生与患者及家属进行充分的沟通,告知患者在第 1 个治疗周期积极配合和密切监测的重要性,鼓励患者及时报告早期症状和体征。塞利尼

索用药首个治疗周期是不良事件管理的关键时期,告知患者塞利尼索的消除半衰期仅 6~8 h^[34]。如果积极的支持治疗不足以控制不良事件,则需调整剂量。

关于含塞利尼索方案治疗时间的建议,若患者明确从治疗中获益,建议在耐受剂量下持续使用直至疾病进展。

5 结语

塞利尼索是全球首个口服选择性 XPO1 抑制剂,其独特的作用机制为 MM 患者带来了新的治疗选择。目前已经在国内获批 RRMM 的适应证,对于携带高危细胞遗传学特征、复发(特别是前线复发)、肾功能不全、老年等骨髓瘤患者都有显著获益。

表 5 塞利尼索不良事件的管理

症状	不良事件分级	剂量调整	支持治疗
塞利尼索相关血液学不良事件*			
血小板减少症	1~2 级	无需调整	出现≥3 级的血小板减少(即 PLT<50×10 ⁹ /L)时,应及时给予升血小板治疗 • 促血小板生成素受体激动剂(TPO-R),如艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、海曲泊帕等 • 输注血小板
	3 级(PLT 25×10 ⁹ /L~50×10 ⁹ /L)不伴有出血 4 级(PLT<25×10 ⁹ /L)不伴有出血或 3 级有出血	剂量减低 20 mg(如 100 降至 80 mg),持续治疗 暂停用药,监测 PLT 直至恢复至≥50×10 ⁹ /L,塞利尼索剂量降低 20 mg(如 100 降至 80 mg),重新开始治疗	
中性粒细胞减少症	1~2 级	无需调整	使用 G-CSF 等升白细胞药物
	3 级(ANC 0.5×10 ⁹ /L~1.0×10 ⁹ /L)不伴随发热	剂量减低 20 mg(如 100 降至 80 mg),持续治疗	
	4 级(ANC<0.5×10 ⁹ /L)或发热性中性粒细胞减少	暂停用药,使用 G-CSF 直至 ANC 恢复至>1.0×10 ⁹ /L,塞利尼索剂量降低 20 mg(如 100 降至 80 mg),重新开始治疗	
贫血	3 级(Hb<80 g/L)或有症状	无需调整	Hb<60 g/L 时,可考虑输血
塞利尼索相关非血液学不良事件*			
恶心/呕吐	1~2 级	无需调整	建议塞利尼索给药前给予两联止吐药物(以 5-HT ₃ 受体拮抗剂为基础),必要时考虑三联止吐 • 5-HT ₃ 受体拮抗剂(如昂丹司琼、阿扎司琼、多拉司琼等),建议在塞利尼索给药前 1~2 h 使用,若患者对 5-HT ₃ 受体拮抗剂不耐受或效果不佳,可考虑其他止吐剂 • 奥氮平,建议在给药前一天临睡前服用,2.5~5.0 mg/d,在用药前 1~2 个月内持续服用,给药频率和剂量可随耐受性改善而减低 • NK-1 受体拮抗剂(如阿瑞匹坦、福沙匹坦等),可根据恶心呕吐症状严重程度酌情应用 • 足量补液,及时纠正电解质失衡
	3 级	暂停用药,给予额外的抗恶心药物,直至缓解至≤2 级或基线水平,塞利尼索剂量降低 20 mg(如 100 降至 80 mg),重新开始治疗	
厌食/体重下降	1~2 级	无需调整	膳食咨询和营养补充 最常用的药物为醋酸甲地孕酮 200~600 mg/d 或奥氮平 2.5~5.0 mg/d ^[35] ,或根据相关指南添加支持性治疗药物 ^[36]
	体重减轻≥2 级或厌食≥3 级	剂量减低 20 mg(如 100 降至 80 mg)	
疲乏	1 级或 2 级持续时间<7 d	无需调整	首先排查并纠正可能会导致疲乏的潜在影响因素(抑郁、脱水、贫血、甲状腺功能减退症、肾上腺功能不全等),Hb<60 g/L 时考虑进行输血 必要时考虑加用中枢兴奋剂哌甲酯 5 mg 口服,每日 2 次 ^[33] ,终末期患者可用皮质醇类激素非药物干预,包括体力活动、按摩治疗、心理社会干预、营养支持和睡眠认知行为治疗 ^[37-38] • 积极治疗肿瘤并发症,同时可以开始和维持轻度运动,如耐力(步行、游泳)和抗阻力(力量)的训练 • 终末期患者需保留体力给有价值的活动 • 心理教育疗法和表达支持疗法 • 明亮白光疗法
	2 级持续时间>7 d,或≥3 级	暂停用药,直至改善至 1 级或基线水平;塞利尼索剂量降低 20 mg(如 100 降至 80 mg),重新开始治疗	
低钠血症	1 级和 2 级	无需调整	考虑膳食中加入盐片,咸食 临床医师根据患者情况补液等
	3 级无症状:≤130 mmol/L	暂停用药,直至改善至 1 级或基线水平;塞利尼索剂量降低 20 mg(如 100 降至 80 mg),重新开始治疗	

注:* 在判断为塞利尼索不良事件前,首先需检查并排除其他潜在因素。PLT:血小板计数;ANC:中性粒细胞绝对值;TPO-R:促血小板生成素受体;G-CSF:粒细胞集落刺激因子;5-HT₃:5-羟色胺 3;NK-1:神经激肽-1。

此外,临床前期研究数据显示,塞利尼索可与多种药物协同增效及克服耐药,如细胞毒药物、PIs、IMiDs、单抗类药物等。塞利尼索为 RRMM 患者提供了一种全新、有效、安全、简便的治疗选择。随着塞利尼索的规范化临床应用,必将为 MM 患者带来更多获益。

执笔者 李娟、侯健、蔡真、陈文明、傅琤琤、刘俊茹
参与讨论专家名单(按姓氏汉语拼音字母排序)

安刚(中国医学科学院血液病医院)、蔡真(浙江大学医学院附属第一医院)、陈丽娟(江苏省人民医院)、陈文明(首都医科大学附属北京朝阳医院)、杜鹏(海军军医大学长征医院)、房佰俊(河南省肿瘤医院)、傅琤琤(苏州大学附属第一医院)、傅卫军(同济大学附属上海市第四人民医院)、侯健(上海交通大学医学院附属仁济医院)、胡豫(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、金洁(浙江大学医学院附属第一医院)、李春蕊(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、李娟(中山大学附属第一医院)、刘俊茹(中山大学附属第一医院)、牛挺(四川大学华西医院)、孙春艳(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、王鲁群(山东大学齐鲁医院)、吴德沛(苏州大学附属第一医院)、张曦(陆军军医大学附属新桥医院)、钟玉萍(青岛市市立医院)、周道斌(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Mateos MV, San Miguel JF. Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017, 2017(1): 498-507.
- 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.
- The Global Cancer Observatory (China) [EB/OL]. March, 2021, <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>.
- Mikhael J. Treatment Options for Triple-class Refractory Multiple Myeloma[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20(1): 1-7.
- Fukuda M, Asano S, Nakamura T, et al. CRM1 is responsible for intracellular transport mediated by the nuclear export signal[J]. Nature, 1997, 390(6657): 308-311.
- Nachmias B, Schimmer AD. Targeting nuclear import and export in hematological malignancies[J]. Leukemia, 2020, 34(11): 2875-2886.
- Gravina GL, Senapedis W, Mccauley D, et al. Nucleocytoplasmic transport as a therapeutic target of cancer [J]. J Hematol Oncol, 2014, 7: 85.
- Bader JC, Abdul Razak AR, Shacham S, et al. Pharmacokinetics of Selinexor: The First-in-Class Selective Inhibitor of Nuclear Export[J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60(8): 957-969.
- Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma[J]. N Engl J Med, 2019, 381(8): 727-738.
- Qiu L, Xia Z, Fu C, et al. Selinexor plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma previously treated with an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor (MARCH): a phase II, single-arm study [J]. BMC Med, 2022, 20(1): 108.
- Cristina Gasparetto, Suzanne Lentzsch, Gary J Schiller, et al. Selinexor, Daratumumab, and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM) [C]. ASCO, 2020, 8510.
- Chen CI, Bahlis N, Gasparetto C, et al. Selinexor in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone (SPd) for Treatment of Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma (RRMM) [C]. ASH, 2020, 136(Supplement 1): 18-19.
- Gasparetto C, Schiller GJ, Tuchman SA, et al. Once weekly selinexor, carfilzomib and dexamethasone in carfilzomib non-refractory multiple myeloma patients [J]. Br J Cancer, 2022, 126(5): 718-725.
- White DJ, Leblanc R, Baljevic M, et al. Selinexor, Lenalidomide and Dexamethasone (SRd) for Patients with Relapsed/Refractory and Newly Diagnosed Multiple Myeloma [C]. ASH, 2020, 136(Supplement 1): 45-46.
- Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet, 2020, 396(10262): 1563-1573.
- Bahlis NJ, Sutherland H, White D, et al. Selinexor plus low-dose bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. Blood, 2018, 132(24): 2546-2554.
- Turner JG, Dawson JL, Grant S, et al. Treatment of acquired drug resistance in multiple myeloma by combination therapy with XPO1 and topoisomerase II inhibitors [J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1): 73.
- 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.
- Kashyap T, Argueta C, Aboukameel A, et al. Selinexor, a Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE)

- compound, acts through NF-kappaB deactivation and combines with proteasome inhibitors to synergistically induce tumor cell death[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 78883-78895.
- [20] Richard S, Chari A, Delimpasi S, et al. Selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by cytogenetic risk[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(9): 1120-1130.
- [21] Mateos M, Jagannath S, Delimpasi S, et al. Impact of Prior Therapies on the Safety and Efficacy of Once Weekly Selinexor, Bortezomib, and Dexamethasone Compared with Twice Weekly Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results from the Boston Study[C]. *ASH*, 2020, 136(Supplement 1): 50-52.
- [22] Rodríguez-Otero P, Calle VGDL, Sureda A, et al. Selinexor in Combination with Daratumumab-Bortezomib and Dexamethasone for the Treatment of Relapse or Refractory Multiple Myeloma: Initial Results of the Phase 2, Open-Label, Multicenter GEM-Selbordara Study[C]. *ASH*, 2021, 138.
- [23] Xavier L, Maria-Victoria M, Sundar J, et al. Effects of refractory status to lenalidomide on safety and efficacy of selinexor, bortezomib, and dexamethasone (XVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients with previously treated multiple myeloma[C]. *ASCO*, 2021, 8042.
- [24] Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Selinexor Clinical Endpoint and Adverse Event Data in Combination with Bortezomib by Baseline Renal Function in Multiple Myeloma (BOSTON) [EB/OL]. *Karyopharm Therapeutics*, 2020, <https://www.karyopharm.com/products/>.
- [25] Facon T, Auner HW, Gavriatopoulou M, et al. Survival among older patients with previously treated multiple myeloma treated with selinexor, bortezomib, and dexamethasone (XVd) in the BOSTON study[C]. *ASCO*, 2021.
- [26] Lentzsch S, Lipe B, Tuchman SA, et al. Efficacy and Safety of Selinexor-Containing Regimens in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Anti-CD38 Monoclonal Antibodies (αCD38 mAb) [C]. *ASH*, 2021.
- [27] Kuang L, Fang B, Chen W, et al. Effectiveness and Safety of Selinexor-based Regimen in the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: A Multicenter Real-World Study From China[C]. *EHA*, 2022, P920.
- [28] Multiple Myeloma. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*, March 9, 2022, Version 5 [EB/OL]. https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
- [29] Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (dagger) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(3): 309-322.
- [30] Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3): e105-e118.
- [31] Hematological Malignancies [EB/OL]. *Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO)*, 2022.
- [32] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订) [J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(5): 480-487.
- [33] Nooka AK, Costa LJ, Gasparetto CJ, et al. Guidance for Use and dosing of Selinexor in Multiple Myeloma in 2021: Consensus From International Myeloma Foundation Expert Roundtable [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2022, 22(7): e526-e531.
- [34] Mikhael J, Noonan KR, Faiman B, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Management of Patients With Multiple Myeloma Treated With Selinexor [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(6): 351-357.
- [35] Gavriatopoulou M, Chari A, Chen C, et al. Integrated safety profile of selinexor in multiple myeloma: experience from 437 patients enrolled in clinical trials [J]. *Leukemia*, 2020, 34(9): 2430-2440.
- [36] 中国抗癌协会肿瘤护理专业委员会. 《中国癌症症状管理实践指南》——厌食 [J]. *护理研究*, 2019, 33(15): 2549-2556.
- [37] Palliative Care. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*, 2021, Version 2 [EB/OL]. https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf.
- [38] Cancer-Related Fatigue. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*, 2022, Version 2 [EB/OL]. https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf.

(收稿日期: 2022-08-30)