

• 综 述 •

XPO1 抑制剂塞利尼索治疗急性髓系白血病的研究进展*

顾家琦¹综述, 邓建川^{2△}审校

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属第二医院血液科, 重庆 400010)

[摘要] 急性髓系白血病(AML)是以骨髓和血液中的骨髓原始细胞克隆性增殖为特征的血液系统恶性肿瘤。尽管研究者们不断提出新的治疗方案,但患者的总体预后并没有产生显著改善。核输出蛋白 1(nuclear export protein 1, XPO1)抑制剂通过抑制导致肿瘤发生的关键物质穿过癌细胞核膜而在癌症中发挥重要作用,其能促进 AML 细胞的细胞周期停滞和凋亡,与其他靶向药物或化疗方案组合能发挥广泛的抗癌作用并有较好的安全性。该文主要对 XPO1 抑制剂塞利尼索治疗 AML 的研究进展进行综述。

[关键词] 急性髓系白血病; 塞利尼索; 核输出蛋白抑制剂; 核输出蛋白 1; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.06.027

中图法分类号:R733.71

文章编号:1009-5519(2024)06-1031-08

文献标识码:A

Research progress of XPO1 inhibitor selinexor in the treatment of acute myeloid leukemia*GU Jiaqi¹, DENG Jianchuan^{2△}

(1. Graduate School, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China;

2. Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing

Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Acute myeloid leukemia(AML) is a hematological malignancy characterized by clonal proliferation of bone marrow progenitor cells in bone marrow and blood. Although researchers have continuously proposed new treatment options, the overall prognosis of patients has not improved significantly. The nuclear export protein 1(XPO1) inhibitor plays an important role in cancer by inhibiting the key substances leading to tumorigenesis through the nuclear membrane of cancer cells. It can promote cell cycle arrest and apoptosis in AML cells, and has a wide range of anti-cancer effects and good safety in combination with other targeted drugs or chemotherapy regimens. This article mainly reviewed the research progress of XPO1 inhibitor selinexor in the treatment of AML.

[Key words] Acute myeloid leukemia; Selinexor; Nuclear export protein inhibitor; Nuclear export protein 1; Review

急性髓性白血病(AML)是成人最常见的白血病,约占所有白血病的 80%。该病由染色体异常、基因突变和表观遗传学改变等因素引起,以骨髓原始细胞的克隆性增殖为特征,导致无效的细胞生成和骨髓衰竭。据统计,全球 AML 的发病率约为每年 4.2/100 000,发病率随年龄递增,确诊时的平均年龄约为 65 岁,老年 AML 患者通常伴高风险的临床病理特征^[1-2]。

数十年来,AML 的标准诱导方案基本没有变化,能耐受强化疗患者的标准诱导方案是蒽环类药物+阿糖胞苷,达到完全缓解(CR)后用大剂量阿糖胞苷或造血干细胞移植巩固。近年来的研究在标准诱导方案的基础上加用其他细胞毒性药物并没有对总体结果产生显著改善。AML 患者的长期预后并不理想,复发率约为 50%,5 年总生存率约为 30%,大多数

AML 患者最终还是会上复发并死亡,老年 AML、继发性 AML 及具有不良预后的细胞遗传学/分子生物学的患者预后尤其差^[3-5]。因此,对 AML 患者而言,新药的研发刻不容缓。

1 药物介绍

核输出蛋白 1(nuclear export protein 1, XPO1),也称染色体维持蛋白 1(CRM1),属于核输出受体蛋白-β 家族的出核转运受体,是多种癌基因、抑癌基因和蛋白质(如 p53、BRCA1、细胞周期蛋白 D1、APC、FOXO 蛋白、拓扑异构酶 I/II)的输出受体,能协同介导 200 余种核受体蛋白,通过将导致肿瘤发生的关键物质转运穿过癌细胞核膜而在癌症中发挥重要作用。XPO1 是一个潜在的泛癌风险因素,在多种血液系统恶性肿瘤中过度表达,导致多种肿瘤抑制物抗肿

* 基金项目:重庆医科大学附属第二医院新冠病毒感染救治应急专项(2023HITXG07)。

△ 通信作者, E-mail: dengjicq@hospital.cqmu.edu.cn.

瘤功能的失活并与不良预后相关^[6]。一项对 511 例初诊为 AML 患者 XPO1 水平进行分析的研究结果显示,较高水平的 XPO1 与较高的骨髓原始细胞比例、白细胞计数、外周血原始细胞比例和计数显著相关;在具有良好预后细胞遗传学的患者中,XPO1 的表达显著低于具有中等预后或不利预后的患者($P = 0.029$);多变量分析发现,XPO1 高表达是总生存期(OS)的一个独立负预测因子,在 XPO1 高表达的患者中,中位 OS 仅为 37 周,而在 XPO1 低表达的患者中,中位 OS 为 66 周($P = 0.007$);靶向 XPO1 是恢复抑制 AML 肿瘤功能的新方法^[7]。塞利尼索是一种口服 XPO1 抑制剂,其可以通过与远离 XPO1 碱性残基的区域结合来灭活 XPO1,在多种血液系统肿瘤中表现出临床活性,能促进 AML 细胞的细胞周期停滞和凋亡,以及有效降低非霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤细胞的生长和生存能力,与其他靶向药物或化疗方案组合能发挥广泛的抗癌效果和可接受的耐受性,是最具意义的靶向 XPO1 药物之一^[8]。本文分析了塞利尼索与 AML 相关的临床前和临床研究。

2 塞利尼索在 AML 领域的临床前研究

2.1 塞利尼索+维奈克拉 抗凋亡 Bcl-2 家族蛋白在 AML 化疗耐药中起关键作用

Bcl-2 抑制剂维奈克拉虽然会被 Mcl-1 部分限制,但仍有明确的抗 AML 活性。塞利尼索则能降低癌细胞中 Mcl-1 的水平。因此,LUEDTKE 等^[9]假设塞利尼索可以通过下调 Mcl-1 与维奈克拉协同诱导 AML 细胞凋亡。实验结果显示,塞利尼索和维奈克拉联合使用可协同诱导 AML 细胞系和原代患者样本的凋亡,并协同抑制原代 AML 细胞的集落形成能力。塞利尼索可降低细胞凋亡起始后 Mcl-1 蛋白的表达,故维奈克拉诱导的 Bim 与 Mcl-1 的结合在细胞凋亡启动的同时被塞利尼索破坏,塞利尼索提高的 Bcl-2 与 Bim 的结合又被维奈克拉拮抗,表明塞利尼索和维奈克拉能相互克服凋亡抗性。有关 Mcl-1 的敲除和过表达的研究均证实 Mcl-1 在抗白血病活性中的关键作用。综上所述,塞利尼索单独或与维奈克拉联合治疗可调节在白血病中起关键作用的 Mcl-1。

FISCHER 等^[10]使用 AML 模型来确定维奈克拉和塞利尼索联合治疗的体外、体内反应。结果显示,维奈克拉和塞利尼索的共处理使多个细胞系的生存能力下降。进一步的体外分析表明,这种增强的细胞死亡效应是甲基纤维素测定中克隆原性丧失(与 p53 激活和 Mcl-1 的丧失相一致)导致的细胞凋亡增加的结果,塞利尼索与维奈克拉联合治疗使 AML 异种移植中的白血病细胞生长减少。组织切片的免疫组织化学分析同样显示白血病细胞的减少是诱导细胞凋亡的结果。在原发 AML 患者细胞中也验证了这种组合能增强抗肿瘤效果。该研究揭示了塞利尼索和维奈克拉在 AML 中的协同作用,并为临床试验中采用

该方案提供了理论依据。

通过实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)和蛋白质印迹分析,YU 等^[11]发现塞利尼索通过抑制 XPO1 降低了 c-Myc、CHK1、WEE1、RAD51 和 RRM2 的 mRNA 和蛋白水平。通过碱性彗星试验证实了塞利尼索能诱导 DNA 损伤。此外,该研究证明维奈克拉可能通过抑制 DNA 损伤修复来增强塞利尼索诱导的 DNA 损伤。这项研究为维奈克拉和塞利尼索协同抗白血病活性的分子机制提供了新的见解。

JIANG 等^[12]研究表明,塞利尼索可以通过抑制糖酵解功能和下调 DNA 复制相关基因,协同增强维奈克拉在 AML 细胞中的抗白血病活性。针对塞利尼索+维奈克拉的组合,结果显示该组合在体外增强了 AML 细胞(KG-1A 和 THP-1)和原代 AML 样品的凋亡,细胞外酸化率(ECAR)和耗氧率(OCR)结果表明,该组合能显著抑制糖酵解功能。THP-1 细胞的 RNA 测序显示,用该组合治疗后,DNA 复制相关基因下调。此实验数据提示塞利尼索+维奈克拉的化疗方案可能是一种可供 AML 患者选择的更先进的治疗手段。

2.2 塞利尼索+AKT 抑制剂 LIN 等^[13]研究发现,塞利尼索能通过上调嘌呤能受体 P2RY2 激活 AML 中 PI3K 依赖的 AKT 信号,抑制此现象可增强塞利尼索在 AML 细胞系、患者来源的原代培养物和多种 AML 小鼠模型中的抗白血病作用。在同基因、MLL-AF9 驱动的 AML 小鼠模型中,塞利尼索和帕他色替(选择性 PAN-AKT 抑制剂)联用的疗效优于标准化疗和单用塞利尼索治疗。该研究确定了在 AML 中抑制 XPO1 进而产生药物诱导的 P2RY2-AKT 信号的现象。

为了确定单药治疗的敏感性和合理的药物组合的分子背景,EMDAL 等^[14]在原发性 AML 患者样本和细胞系中使用磷酸化蛋白质组学分析了塞利尼索的信号反应。该研究发现,联合使用塞利尼索和 AKT 抑制剂 MK-2206 可以克服耐药细胞中 AKT-FOXO 信号通路的失调,从而产生协同的抗增殖作用。该研究还利用高通量空间蛋白质组学分析亚细胞区隔,测量了整体蛋白质组和磷酸化蛋白质组动力学,提供了联合治疗后 FOXO 核易位的直接证据。

2.3 塞利尼索+FLT3 抑制剂 FLT3 突变的 AML 的靶向治疗和临床疗效有限,主要原因是 FLT3 继发突变的产生和下游促生存途径(如 MEK/ERK、PI3K-AKT 和 STAT5)的持续激活。这些激活可能导致肿瘤抑制蛋白的磷酸化,促进其核输出。故联合应用核输出抑制剂和 FLT3 抑制剂可能会取得更好的疗效。ZHANG 等^[15]报道了塞利尼索和索拉非尼对 FLT3 的联合抑制作用。该研究结果显示,塞利尼索对人和小鼠 FLT3 突变的 AML 细胞[包括含有内部串联重复和(或)酪氨酸激酶结构域点突变的细胞]有明显的

细胞杀伤作用。塞利尼索治疗 FLT3 突变的 AML 小鼠时激活了 FLT3 及其下游 MAPK 或 AKT 信号通路。塞利尼索和索拉非尼联合使用时, ERK、KT、NF- κ B 和 FOXO3a 的核水平升高并触发了显著的协同促凋亡作用。两者在体外的低剂量联用促进了 MOLM13 和 MOLM14 细胞的早期髓系分化, 但未观察到明显的细胞杀伤作用。该组合方案在体内和 FLT3 突变异种移植模型中显示出了明显的抗白血病作用。

BRINTON 等^[16]采用全基因组混合 CRISPR 敲除筛选作为大规模鉴定靶点的方法, 根据敲除不同的靶点所产生的不同的表型效应, 来确定哪些基因的敲除能增强 FLT3 抑制剂的抗肿瘤效应。结果确定了 XPO1 基因的敲除与米哌妥林有协同治疗作用, 随后, 该研究在 FLT3-ITD AML 细胞系和原代患者样本中将米哌妥林或吉瑞替尼与塞利尼索联用来验证上述遗传发现, 最终在一个侵袭性 AML 小鼠模型中, 证明了与上述 2 种 FLT3 抑制剂单药相比, 联合塞利尼索能明显改善生存指标, 提示 FLT3 抑制剂与塞利尼索联用的治疗方案值得进一步研究并向临床转化。

2.4 塞利尼索+去甲基化药物 塞利尼索与经典的诱导治疗相结合, 对 AML 患者具有显著的疗效。LONG 等^[17]通过 CCK-8、流式细胞术、实时逆转录聚合酶链反应(RT-qPCR)、Western blot 和 RNA-seq 来探讨塞利尼索联合阿扎胞苷(AZA)在 AML 中的抗肿瘤作用。该研究结果表明, 在 AML 原代细胞和细胞株中, 塞利尼索联合 AZA 协同降低了细胞增殖并诱导细胞凋亡。与对照组相比, 塞利尼索联合 AZA 下调了 AML 中 XPO1、eIF4E 和 c-Myc 的表达。另外, 敲除 c-Myc 基因可使 2 种药物联合抑制 AML 细胞增殖和促进细胞凋亡的协同作用更加敏感。上述结果为该新型组合在临床 AML 中的进一步应用提供了临床前证据。

靶向 XPO1 是一种恢复 AML 抑癌基因功能的新方法。RANGANATHAN 等^[18]研究发现, 对 AML 原始细胞先予以地西他滨预处理, 再予以塞利尼索序贯治疗, 结果可以增强塞利尼索的抗白血病作用。这种作用可能是由表观遗传学被 DNA 甲基化沉默了的且质-核运输受 XPO1 调节的抑癌基因(CDKN1A 和 FOXO3A)亚群的重新表达而介导。与对照组相比, 经地西他滨预处理的细胞中 CDKN1A 和 FOXO3A 显著上调。在 MV4-11 异种移植模型中, 与单独使用塞利尼索相比, 地西他滨预处理后再使用塞利尼索显著提高了存活率。

2.5 塞利尼索的其他研究 拓扑异构酶 II α 异常的核输出和胞质定位是导致 AML 耐药性的机制之一。RANGANATHAN 等^[19]在建立的细胞和动物模型中对使用拓扑异构酶 II 抑制剂(伊达比星、柔红霉素、米托蒽醌、依托泊苷)和塞利尼索联用治疗 AML 的疗

效进行评估, 该研究结果显示, 在一部分表达了胞质拓扑异构酶 II α 的 AML 患者中, 塞利尼索的治疗导致了拓扑异构酶 II α 蛋白的核滞留, 进而使其对伊达比星的敏感性增加。在 AML 细胞中使用塞利尼索可导致 c-Myc 依赖性 DNA 损伤修复基因(RAD51 和 Chk1) mRNA 和蛋白的表达降低、抑制同源重组修复, 增加 AML 细胞对拓扑异构酶 II 抑制剂的敏感性。在 AML 细胞系和患者样本中, 联合使用塞利尼索和拓扑异构酶 II 抑制剂可产生治疗协同作用。在使用异种移植的 MV4-11 AML 小鼠模型中, 与单独使用塞利尼索治疗相比, 使用塞利尼索和伊达比星治疗显著延长了白血病小鼠的生存期。上述结果显示, 使用塞利尼索和拓扑异构酶 II 抑制剂联合治疗 AML 值得进一步的临床研究。

HEN-463 是一种能特异性靶向 NPM1 突变 AML 的倍半萜内酯衍生物, 能影响 NPM1-MDM2-p53 通路从而导致 p53 的稳定。HAN 等^[20]将塞利尼索和 HEN-463 联合, 发现该组合可以理想地保持细胞核中 p53 的稳定, 同时显著提高 HEN-463 的疗效, 并且缓解塞利尼索耐药的问题。

白血病起始细胞(LICs)有固有的耐药性和无限制的自我更新能力, 这使得众多 AML 患者仅用常规化疗难以治愈。LICs 的生存依赖于 XPO1 介导的特定蛋白和 RNA 的及时转运。ETCHIN 等^[21]推测, 靶向抑制 XPO1 可以根除自我更新的 LICs, 随后设计的研究使用携带原发性 AML 患者细胞的免疫抑制小鼠模型, 证明了塞利尼索对原发性 AML 细胞具有很强的活性, 同时不会损伤正常干细胞。限制性稀释移植试验表明, 这种细胞毒性活性并不局限于快速增殖的大量白血病细胞, 而能延伸至 LICs。提示了塞利尼索在 AML 治疗中的临床效用。

EMDAL 等^[14]在原发性 AML 患者样本和细胞系中使用磷酸化蛋白质组学分析了塞利尼索的信号反应。功能性亚磷酸酯评分显示, p53 功能是对塞利尼索敏感的必要条件, 这与塞利尼索和 MDM2 抑制剂 nutlin-3a 联用后疗效提高的研究结果一致。

ARROYO-BERDUGO 等^[22]开发了一种基于荧光的体外共培养系统模型, 该模型可用于高通量测量药物对 AML 细胞和细胞保护性骨髓微环境的伴随效应。该研究发现, 塞利尼索能克服骨髓基质介导的柔红霉素耐药性。该研究的体外实验与先前的研究均表明塞利尼索与极光激酶抑制剂阿立塞替联用能绕过由骨髓基质介导的 AML 细胞保护。该研究为细胞保护性骨髓微环境中 AML 细胞的改进治疗提供了新的思路。

3 塞利尼索治疗 AML 的临床试验研究

3.1 以塞利尼索+阿糖胞苷+蒽环类药物为基础的治疗方案 一项塞利尼索联合柔红霉素和阿糖胞苷(3+7 方案)的单臂 I 期临床试验纳入了 21 例初诊为

低危 AML 患者。所有患者均接受 3+7 方案, 剂量组 1 和 2 在诱导期间的第 1、3、8、10、15、17 天分别口服 60 mg 和 80 mg 的塞利尼索(每周 2 次)。对于达到 CR 和血细胞不完全恢复的完全缓解(CR_i)患者接受最多 2 个周期的巩固治疗(2+5 方案, 在第 1、3、8、10 天给予与诱导剂量相同的塞利尼索)。该研究结果显示, 所有 21 例患者均被纳入安全性评估和生存分析, 19 例可评估缓解状态的患者中有 8 例(42%)患者达到 CR, 2 例(11%)患者达到 CR_i。最常见的 3/4 级非血液学治疗不良反应(AE)是粒细胞缺乏症(粒缺)伴发热(67%)、腹泻(29%)、低钠血症(29%)和败血症(14%)。中位随访(28.9 个月)时, 38% 的患者存活。中位 OS 为 10.3 个月^[23]。

为探究在强化化疗中加入塞利尼索是否会改善老年患者的预后。一项开放性随机 II 期研究纳入了 102 例 65~80 岁的 AML 患者(中位年龄 69 岁), 患者被随机分配到是否口服塞利尼索 60 mg、每周 2 次+标准化疗组(3+7 方案), 每周期 24 d, 2 组各含 51 例。该研究结果显示, 对照组的 CR/CR_i 率[80%, 95% 可信区间(95% CI) 69%~91%]显著高于试验组(59%, 95% CI 45%~72%), 差异有统计学意义($P=0.018$)。在 18 个月时, 对照组的无事件生存率为 45%, 研究组为 26%(Cox- $P=0.012$), 总生存率分别为 58% 和 33%($P=0.009$)。AML 和感染性并发症是研究组死亡率增加的原因。在不考虑治疗因素的情况下, 2 个周期后的微小残留病灶(MRD)状态可能与生存率相关。本研究的结论是在标准化疗中加入塞利尼索对老年 AML 患者的治疗结果有负面影响^[24]。

42 例复发/难治 AML(R/R AML)患者参与了一项多中心、非随机 II 期试验, 所有患者接受伊达比星+阿糖胞苷的标准化疗(3+7 方案), 第 1 组 27 例患者接受塞利尼索 40 mg/m²、每周 2 次、持续 4 周; 第 2 组 15 例患者在 4 周的周期中接受塞利尼索 60 mg、每周 2 次、持续 3 周。结果有 20 例患者达到 CR/CR_i, 客观缓解率(ORR)为 47.6%(第 1 组 55.6%、第 2 组 33.3%), 达到 CR/CR_i 的中位时间为 34 d(26~85 d)。在这项研究中, 42 例患者中有 15 例(35.7%)进行了异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。此外, 2 例先前移植的患者接受了供体淋巴细胞输注作为巩固治疗。在 15 例移植患者中, 有 6 例在中位时间 106 d(11~191 d)后的随访中死亡(2 例死于疾病进展, 2 例死于移植物抗宿主病, 1 例死于多器官衰竭, 1 例死于 allo-HSCT 后相关性肺炎)。该研究的中位 OS 为(8±2)个月。在所有 42 例患者中, 主要的 AE 集中在胃肠道和血液系统, 减少塞利尼索剂量能改善所有级别的呕吐、3/4 级腹泻和粒缺伴发热的发生率。4 例患者在第 1 个 4 周诱导周期结束前死亡(9.5%, 3 例与治疗无关)。在随访期间, 另有 21 例患者主要

死于基础疾病。该研究提示, 塞利尼索+阿糖胞苷+伊达比星在 R/R AML 患者中有不错的缓解率, 但该研究有样本量小、随访时间短等局限性, 需要进行 III 期临床研究进一步验证, 该研究的推荐剂量为在 4 周的周期中予以塞利尼索 60 mg, 每周 2 次, 持续 3 周^[25]。

在 20 例新诊断或 R/R AML 患者中进行了一项 I 期剂量递增试验, 治疗方案采用塞利尼索联合根据年龄调整的大剂量阿糖胞苷和米托蒽醌。3 例(15%)患者接受了初始剂量为 60 mg 的塞利尼索, 17 例(85%)接受了 80 mg 塞利尼索。试验中未观察到剂量限制性毒性。常见的 AE 包括粒缺伴发热(70%)、腹泻(40%)、厌食(30%)、电解质紊乱(30%)、菌血症(25%)、心脏毒性(25%)、疲劳(25%)和恶心/呕吐(25%)。6 例患者(30%)出现了严重 AE, 其中 1 例致命。10 例(50%)患者获得 CR, 3 例(15%)患者获得 CR_i, 1 例(5%)患者获得部分缓解(PR), 6 例(30%)患者出现疾病进展, ORR 为 70%。14 例应答者中有 8 例(57%)进行了 allo-HSCT。在诱导后无反应或快速复发的患者中持续可检测到 WT1。该试验结论是塞利尼索+大剂量阿糖胞苷+米托蒽醌的方案在塞利尼索剂量为 80 mg/d、每周 2 次时是可行并可耐受的, 故该研究推荐的 II 期剂量为 80 mg^[26]。

一项对 23 例年龄低于 60 岁的 R/R AML 患者予以塞利尼索与米托蒽醌、依托泊苷和阿糖胞苷治疗的 I 期剂量递增研究中, 因 2 例患者在塞利尼索 40 mg/m² 时出现剂量限制性低钠血症, 故最大耐受剂量(MTD)为 30 mg/m²。最常见的大于或等于 3 级治疗相关的 AE 为粒缺伴发热、导管相关感染、腹泻、低钠血症和败血症。应答率为 43%, 其中 6 例(26%)患者达到 CR, 2 例(9%)患者达到 CR_i, 2 例(9%)患者处于形态学无白血病状态。10 例应答者中有 7 例进行了 allo-HSCT^[27]。

3.2 以塞利尼索+嘌呤核苷类似物+阿糖胞苷为基础的化疗方案 在塞利尼索联合克拉屈滨、阿糖胞苷和粒细胞集落刺激因子(G-CSF), 即 CLAG 治疗 40 例 R/R AML 患者的 I/II 期研究中, 18 例(45%)达到 CR/CR_i, 中位缓解持续时间为 9.1 个月。中位无事件生存期(EFS)和 OS 分别为 6.1 个月(95% CI 4.5~7.8 个月)和 7.8 个月(95% CI 5.7~14.1 个月), 15 例(37.5%)患者在最后一次随访时存活。中性粒细胞和血小板植入的中位时间分别为 28 d(24~58 d)和 38 d(29~61 d)。40 例患者中有 24 例(60.0%)在研究治疗后进行 allo-HSCT。30、60 d 死亡率分别为 2.5%($n=1$)和 7.5%($n=3$)。胃肠道 AE 是可控的, 3 例(7.5%)患者出现 3 级恶心和 2 级腹泻。常见的 AE 为 1~2 级恶心(23 例患者, 57.5%)、呕吐(23 例患者, 57.5%)和腹泻(16 例患者, 40%)。3 例患者因治疗中出现 AE 而退出。3 级

胰腺炎、4 级结肠炎可能与药物有关,而 4 级败血症认为与药物无关^[28]。

ALEXANDER 等^[29]对儿童 R/R AML 或骨髓增生异常综合征患者予以塞利尼索联合氟达拉滨和阿糖胞苷治疗。试验中共有 17 例可评估 AE 的患者,其中 3 例患者接受了塞利尼索 30 mg/m² 的治疗,3 例接受了 40 mg/m²,6 例接受了 55 mg/m²,5 例接受了 70 mg/m²。最常见的 3 级非血液学 AE 是无症状低钠血症。2 例接受 70 mg/m² 治疗的患者发生了可逆的小脑毒性,由此确定了剂量限制性毒性。16 例患者中的 15 例显示 XPO1 mRNA 至少增加 2 倍,表明 XPO1 受到抑制。在重度预处理、复发和难治性患者组中,15 例可评估患者中有 7 例(47%)达到 CR/CRi。该研究的结论是在儿童 R/R AML 患者塞利尼索+氟达拉滨+阿糖胞苷联用时,塞利尼索剂量达到 55 mg/m² 时是可以耐受的,接受塞利尼索 ≥ 40 mg/m² 的所有患者的 XPO1 均被抑制,该治疗方案的反应率尚可。

一项 I 期剂量递增试验评估了塞利尼索与氟达拉滨、阿糖胞苷、伊达比星和 G-CSF(FLAG-Ida)联合治疗年轻 R/R AML 患者的安全性和有效性。研究纳入了 14 例患者,塞利尼索的剂量为每周 60、80 mg 和 100 mg。研究未报道剂量限制性毒性。78.6% 的患者发生了大于或等于 3 级的非血液学 AE。2 例患者因过早死亡而无法评估 MTD,总体而言,14 例患者中有 3 例(21.4%)出现致命性 AE。12 例有反应且 MTD 可评估的患者中有 4 例(33.3%)达到 CR,1 例(8.3%)达到 CRi,4 例(33%)患者随后接受了 allo-HSCT。中位 OS 和 EFS 分别为 6.0 个月(0.9~19.3 个月)和 1.1 个月(0.7~19.3 个月)。每周口服 100 mg 塞利尼索的患者,CR/CRi 率为 66.7%,OS 为 13.6 个月(1.6~19.3 个月),EFS 为 10.6 个月(0.9~19.3 个月)。末次随访时有 3 例患者存活。该研究提示,塞利尼索 100 mg/周与 FLAG-Ida 联合治疗 R/R AML 有可接受的耐受性和疗效,并确定了此剂量为该方案在未来临床试验中推荐的 II 期剂量^[30]。

3.3 塞利尼索+地西他滨 为评估塞利尼索与去甲基化药物地西他滨 20 mg/m² 联合治疗成人 R/R AML 和初诊老年(年龄 ≥ 60 岁)AML 患者的安全性和有效性,BHATNAGAR 等^[31]进行了一项 I 期剂量递增研究。该试验没有规定出剂量限制性毒性。该试验提示塞利尼索推荐的 II 期剂量为 60 mg(约 35 mg/m²)、每周 2 次。试验中大于或等于 3 级 AE 包括无症状低钠血症(68%)、粒缺伴发热(44%)、败血症(44%)、低磷血症(36%),以及肺部感染(28%)。在纳入研究的 25 例患者中,3 例(12%)患者达到 CR,1 例(4%)患者达到 CRi,共有 10 例(40%)患者达 ORR。在服用地西他滨后予以塞利尼索 60 mg、每周 2 次、持续 2 周能改善该方案的耐受性并在低危 AML

患者中初步证实了有效性。

3.4 塞利尼索+索拉非尼 有学者在携带 FLT3 突变的 R/R AML 患者中进行了一项 I B/II 期临床试验来进一步研究塞利尼索联合索拉非尼的疗效。该试验纳入了 14 例患者,4 例(29%)获得了 CR 伴血小板计数不完全恢复(CRp)或 CRi,2 例(14%)患者原始细胞降低超过 50%。11 例先前接受过 FLT3 抑制剂的患者中有 6 例(55%)获得了缓解,这 6 例患者包括:(1)2 例先前接受过索拉非尼治疗的 FLT3-ITD 突变的患者,本次获得了分子学 CR 的 CRp;(2)1 例先前接受过奎扎替尼、伊达比星、阿糖胞苷和 crenolanib 治疗的 FLT3-ITD 和 FLT3-D835 双突变的患者,本次获得了上述双突变分子学 CR 的 CRi;(3)1 例先前接受过 crenolanib、索拉非尼和 allo-HSCT 的患者,本次获得了 CRi;(4)2 例先前接受过索拉非尼治疗的 FLT3-ITD 和 FLT3-D835 双突变的患者,本次实现了 PR 且原始细胞降低超过 50%^[32]。

3.5 塞利尼索单药治疗 R/R AML 有学者为验证塞利尼索在晚期血液系统恶性肿瘤患者中的安全性和有效性,进行了一项 I 期剂量递增研究。该研究纳入了 95 例 R/R AML 患者,研究对象在 21 d 或 28 d 的周期内接受 4、8 剂或 10 剂塞利尼索。报告最多的 AE 为 1、2 级全身性和胃肠道反应,这些 AE 一般可通过支持治疗得到控制。唯一发生率超过 5% 的非血液学 3/4 级 AE 是疲劳(14%)。该试验没有报告剂量限制性毒性或累积毒性的证据。在综合安全性和有效性的数据方面,研究建议的 2 期剂量为 60 mg(35 mg/m²)、每周 2 次、持续 4 周。总体而言,81 d 可评估患者中有 14% 达到客观缓解,31% 显示骨髓原始细胞较基线减少大于或等于 50%。与无反应者相比,获得客观缓解的患者的中位无进展生存时间(PFS)[5.1 个月 vs. 1.3 个月,风险比(HR)=3.1,P=0.008]和 OS(9.7 个月 vs. 2.7 个月,HR=3.1,P=0.01)有显著改善。这些发现表明,塞利尼索作为 R/R AML 患者的单药疗法是安全的^[33]。

一项研究纳入了 10 例 R/R AML 或髓系肉瘤患者接受了无化疗或低剂量化疗方案联合塞利尼索。所有患者均可评估疗效,其中 4 例(40.0%)患者达到 CR,2 例(20.0%)患者达到 CRi,总 CR/CRi 为 60.0%。包括 PR 患者的 ORR 为 80.0%。5 例(50.0%)患者在接受含塞利尼索的方案治疗后接受了 allo-HSCT。随访结束时,7 例(70.0%)患者存活,3 例患者死于移植相关并发症或疾病进展。最多报告的非血液学 AE 为 1 级和 2 级无症状低钠血症^[34]。

25 例 18 岁或以上的高风险骨髓增生异常综合征或少原始细胞 AML(定义为原始细胞为 ≥ 20%~30%)的患者参加了一项单中心、单臂的 II 期试验,去甲基化药物均对这些患者难治。纳入的患者接受为期 3 周的塞利尼索(60 mg、每周 2 次、持续 2 周,随后

停药 1 周)的治疗,患者的中位随访时间为 8.5 个月。在 23 例可评估的患者中,6 例(26%)患者获得骨髓 CR,另外 12 例(52%)患者达到疾病稳定(SD)。最常见的 3 级或 4 级 AE 是血小板减少(32%)和低钠血症(20%)。没有出现与药物相关的严重 AE,也没有与治疗相关的死亡发生^[35]。

一项 II 期随机对照试验评估了塞利尼索 60 mg、每周 2 次($n=118$)与医生选择(PC 组)治疗($n=57$)在年龄大于或等于 60 岁的 R/R AML 患者中的疗效。塞利尼索组与 PC 组的中位 OS 无显著差异(3.2 个月 *vs.* 5.6 个月, $HR=1.18, P=0.422$)。塞利尼索组和 PC 组的 CR 率分别为 5.1%和 0($P=0.099$), CR/CRi 率分别为 11.9%和 3.5%($P=0.084$)。虽然仅有少数患者获得了 CR/CRi,但塞利尼索组比 PC 组更容易获得 CR/CRi。塞利尼索组比 PC 组有更高的疾病控制率(DCRs,即 4 周内出现 CR、CRi、CRp、形态学无白血病状态、PR 或 SD 的患者比例),但差异无统计学意义(50.8% *vs.* 40.4%, $P=0.384$)。经塞利尼索治疗的患者 AE 发生率增加。最常见的大于或等于 3 级 AE 是血小板减少、粒缺伴发热、贫血、低钠血症。尽管基线特征平衡良好,但在塞利尼索组患者中,TP53 突变、既往骨髓增生异常综合征的发生率较高,中性粒细胞计数较低,故需要在更仔细分层的 R/R AML 患者中进一步研究塞利尼索的应用^[36]。

3.6 塞利尼索作为移植后的维持用药 探索塞利尼索作为 allo-HSCT 后维持用药的安全性和疗效的 I 期临床试验纳入了 12 例 AML/骨髓增生异常综合征患者(1 例低危、7 例中危、4 例高危)。研究对象在 allo-HSCT 后的 60~100 d 时开始每周口服 60/80 mg 的塞利尼索。4 例患者因 AE 而停用,与塞利尼索相关的最常见的 AE 是恶心(91.7%)、厌食(66.7%)、疲劳(66.7%)、呕吐(25.0%)和腹泻(18.0%),除 1 例患者出现 3 级恶心外,上述 AE 均为 1 级,评估后认为与塞利尼索相关的 AE 是可控的。所有患者中有 6 例复发,其中 5 例死于进展性疾病。该研究的 PFS 为 775 d, OS 为 872 d。1 年 PFS 为 66%, 2 年 PFS 为 50%。7 例患者出现了急性移植物抗宿主病(aGVHD),均低于 3 级。该研究提示中高危 AML 和骨髓增生异常综合征患者在 allo-HSCT 后以塞利尼索进行维持治疗安全可行,确定的 MTD 值为每周 60 mg。塞利尼索维持治疗方案值得进一步研究,以更准确地评估预防或延迟复发的疗效^[37]。

4 小结与展望

XPO-1 作为新的肿瘤治疗靶点,其独特的作用机制具有广阔的应用前景。XPO-1 选择性抑制剂塞利尼索已被证实对 AML、多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤等血液系统肿瘤有一定的治疗效果。然而塞利尼索在临床应用中还存在一定的问题,尤其是其单药治疗的疗效有限。值得进一步研究如何将塞利尼索与

其他药物联合使用以提高其有效性。第二代 XPO1 抑制剂 KPT-8602 也在被研究中,与塞利尼索相比, KPT-8602 通过血脑屏障的能力显著降低,从而减少了中枢神经系统相关的厌食和体重下降的 AE,并在 AML 患者衍生的异种移植模型中对白血病原始细胞和 LICs 中显示出更强的抗白血病能力,其消灭驱动疾病复发的 LICs 的同时保留正常的造血干细胞和祖细胞。这些发现支持了 KPT-8602 可在复发和难治性 AML 患者中开展进一步临床试验^[38]。

参考文献

- [1] VAKITI A, MEWAWALLA P. Acute myeloid leukemia[M]. Treasure Island(FL): Stat Pearls Publishing, 2023.
- [2] GRIMWADE D, WALKER H, HARRISON G, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia(AML): Analysis of 1 065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial[J]. *Blood*, 2001, 98(5):1312-1320.
- [3] BAIN B J, BÉNÉ M C. Morphological and immunophenotypic clues to the WHO categories of acute myeloid leukaemia[J]. *Acta Haematol*, 2019, 141(4):232-244.
- [4] ITZYKSON R, THEPOT S, BERTHON C, et al. Azacitidine for the treatment of relapsed and refractory AML in older patients [J]. *Leuk Res*, 2015, 39(2):124-130.
- [5] MEDEIROS B C, CHAN S M, DAVER N G, et al. Optimizing survival outcomes with post-remission therapy in acute myeloid leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(7):803-811.
- [6] HILL R, CAUTAIN B, DE PEDRO N, et al. Targeting nucleocytoplasmic transport in cancer therapy[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(1):11-28.
- [7] KOJIMA K, KORNBLAU S M, RUVOLO V, et al. Prognostic impact and targeting of CRM1 in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2013, 121(20):4166-4174.
- [8] WALKER C J, OAKS J J, SANTHANAM R, et al. Preclinical and clinical efficacy of XPO1/CRM1 inhibition by the karyopherin inhibitor KPT-330 in Ph+ leukemias[J]. *Blood*, 2013, 122(17):3034-3044.
- [9] LUEDTKE D A, SU Y W, LIU S, et al. Inhibition of XPO1 enhances cell death induced by ABT-199 in acute myeloid leukaemia via Mcl-1 [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12):6099-6111.

- [10] FISCHER M A, FRIEDLANDER S Y, ARRATE M P, et al. Venetoclax response is enhanced by selective inhibitor of nuclear export compounds in hematologic malignancies[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(3):586-598.
- [11] YU H X, WU S S, LIU S, et al. Venetoclax enhances DNA damage induced by XPO1 inhibitors: A novel mechanism underlying the synergistic antileukaemic effect in acute myeloid leukemia[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(9):2646-2657.
- [12] JIANG J, WANG Y, LIU D, et al. Selinexor synergistically promotes the antileukemia activity of venetoclax in acute myeloid leukemia by inhibiting glycolytic function and downregulating the expression of DNA replication genes[J]. *Immunotargets Ther*, 2023, 23(12):135-147.
- [13] LIN K H, RUTTER J C, XIE A, et al. P2RY2-AKT activation is a therapeutically actionable consequence of XPO1 inhibition in acute myeloid leukemia[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(7):837-851.
- [14] EMDAL K B, PALACIO-ESCAT N, WIGERUP C, et al. Phosphoproteomics of primary AML patient samples reveals rationale for AKT combination therapy and p53 context to overcome selinexor resistance[J]. *Cell Rep*, 2022, 40(6):111177.
- [15] ZHANG W G, LY C, ISHIZAWA J, et al. Combinatorial targeting of XPO1 and FLT3 exerts synergistic anti-leukemia effects through induction of differentiation and apoptosis in FLT3-mutated acute myeloid leukemias: From concept to clinical trial[J]. *Haematologica*, 2018, 103(10):1642-1653.
- [16] BRINTON L T, SHER S, WILLIAMS K, et al. Cotargeting of XPO1 enhances the antileukemic activity of midostaurin and gilteritinib in acute myeloid leukemia [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6):1574.
- [17] LONG H D, HOU Y, LI J, et al. Azacitidine is synergistically lethal with XPO1 inhibitor selinexor in acute myeloid leukemia by targeting XPO1/eIF4E/c-MYC signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7):6816.
- [18] RANGANATHAN P, YU X Y, SANTHANAM R, et al. Decitabine priming enhances the antileukemic effects of exportin 1(XPO1) selective inhibitor selinexor in acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2015, 125(17):2689-2692.
- [19] RANGANATHAN P, KASHYAP T, YU X Y, et al. XPO1 inhibition using selinexor synergizes with chemotherapy in acute myeloid leukemia by targeting DNA repair and restoring topoisomerase II α to the nucleus[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(24):6142-6152.
- [20] HAN Y F, HU A N, QU Y, et al. Covalent targeting the LAS1-NOL9 axis for selective treatment in NPM1 mutant acute myeloid leukemia [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 189:106700.
- [21] ETCHIN J, MONTERO J, BEREZOVSKAYA A, et al. Activity of a selective inhibitor of nuclear export, selinexor (KPT-330), against AML-initiating cells engrafted into immunosuppressed NSG mice[J]. *Leukemia*, 2016, 30(1):190-199.
- [22] ARROYO-BERDUGO Y, SENDINO M, GREAVES D, et al. High throughput Fluorescence-Based in vitro experimental platform for the identification of effective therapies to overcome tumour microenvironment-mediated drug resistance in AML[J]. *Cancers(Basel)*, 2023, 15(7):1988.
- [23] SWEET K, KOMROKJI R, PADRON E, et al. Phase I clinical trial of selinexor in combination with daunorubicin and cytarabine in previously untreated poor-risk acute myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(1):54-60.
- [24] JANSSEN J J W M, LÖWENBERG B, MANZ M, et al. Addition of the nuclear export inhibitor selinexor to standard intensive treatment for elderly patients with acute myeloid leukemia and high risk myelodysplastic syndrome [J]. *Leukemia*, 2022, 36(9):2189-2195.
- [25] FIEDLER W, CHROMIK J, AMBERG S, et al. A phase II study of selinexor plus cytarabine and idarubicin in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(3):e169-e173.
- [26] WANG A Y, WEINER H, GREEN M, et al. A phase I study of selinexor in combination with high-dose cytarabine and mitoxantrone for remission induction in patients with acute myeloid leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):4.
- [27] BHATNAGAR B, ZHAO Q H, MIMS A S, et al. Phase 1 study of selinexor in combination with salvage chemotherapy in adults with relapsed or refractory acute myeloid leukemia

- [J]. *Leuk Lymphoma*, 2023, 64 (13): 2091-2100.
- [28] ABOUD R, CHENDAMARAI E, RETTIG M P, et al. Selinexor combined with cladribine, cytarabine, and filgrastim in relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2020, 105(8): e404-e407.
- [29] ALEXANDER T B, LACAYO N J, CHOI J K, et al. Phase I study of selinexor, a selective inhibitor of nuclear export, in combination with fludarabine and cytarabine, in pediatric relapsed or refractory acute leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(34): 4094-4101.
- [30] MARTÍNEZ SÁNCHEZ M P, MEGÍAS-VERICAT J E, RODRÍGUEZ-VEIGA R, et al. A phase I trial of selinexor plus FLAG-Ida for the treatment of refractory/relapsed adult acute myeloid leukemia patients[J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(6): 1497-1508.
- [31] BHATNAGAR B, ZHAO Q H, MIMS A S, et al. Selinexor in combination with decitabine in patients with acute myeloid leukemia: Results from a phase 1 study[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(2): 387-396.
- [32] ZHANG W G, LY C, ISHIZAWA J, et al. Combinatorial targeting of XPO1 and FLT3 exerts synergistic anti-leukemia effects through induction of differentiation and apoptosis in FLT3-mutated acute myeloid leukemias: From concept to clinical trial[J]. *Haematologica*, 2018, 103(10): 1642-1653.
- [33] GARZON R, SAVONA M, BAZ R, et al. A phase 1 clinical trial of single-agent selinexor in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2017, 129 (24): 3165-3174.
- [34] TONG X W, JIN J, XU B, et al. Real-world experience with selinexor-containing chemotherapy-free or low-dose chemotherapy regimens for patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia and myeloid sarcoma[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1217701.
- [35] TAYLOR J, MI X L, PENSON A V, et al. Safety and activity of selinexor in patients with myelodysplastic syndromes or oligoblastic acute myeloid leukaemia refractory to hypomethylating agents: A single-centre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematology*, 2020, 7 (8): e566-e574.
- [36] SWEET K, BHATNAGAR B, DÖHNER H, et al. A 2 : 1 randomized, open-label, phase II study of selinexor vs. physician's choice in older patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(13): 3192-3203.
- [37] COOPERRIDER J H, FULTON N, ARTZ A S, et al. Phase I trial of maintenance selinexor after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(11): 2204-2206.
- [38] ETCHIN J, BEREZOVSKAYA A, CONWAY A S, et al. KPT-8602, a second-generation inhibitor of XPO1-mediated nuclear export, is well tolerated and highly active against AML blasts and leukemia-initiating cells[J]. *Leukemia*, 2017, 31(1): 143-150.

(收稿日期: 2024-01-20 修回日期: 2024-02-21)

(上接第 1030 页)

- [21] LIN T M, LIN T Y, HUANG Y H, et al. Fat grafting for recontouring sunken upper eyelids with multiple folds in Asians—Novel mechanism for neof ormation of double eyelid crease[J]. *Ann Plast Surg*, 2016, 76(4): 371-375.
- [22] DE MAION M. Myomodulation with injectable fillers: An innovative approach to addressing facial muscle movement [J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2018, 42(3): 798-814.
- [23] MERCADO-GARCÍA J, ROSSO P, GONZ ALVEZ-GARCÍA M, et al. Gummy smile: Mercado-Rosso classification system and dynamic restructuring with hyaluronic acid[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2021, 45(5): 2338-2349.
- [24] HSIEN-LI PENG P, PENG J H. Treating the gummy smile with hyaluronic acid filler injection[J]. *Dermatol Surg*, 2019, 45(3): 478-480.

(收稿日期: 2023-08-26 修回日期: 2023-11-21)