

Risposta profonda e duratura con l'associazione selinexor-bortezomib-desametasone in una paziente con mieloma multiplo refrattario alla prima linea di trattamento

ROBERTA DELLA PEPA¹

¹Uoc Ematologia e trapianti di midollo, Aou Federico II, Napoli.

Pervenuto il 6 gennaio 2026. Accettato il 26 gennaio 2026.

Riassunto. Il trattamento del mieloma multiplo (MM) recidivato o refrattario nel paziente anziano rappresenta una sfida clinica complessa, soprattutto in presenza di refrattarietà precoce a regimi di prima linea contenenti anticorpi monoclonali anti-CD38, condizione associata a prognosi sfavorevole e opzioni terapeutiche limitate. Presentiamo il caso di una paziente di 75 anni affetta da MM IgG kappa, primariamente refrattaria a una prima linea con daratumumab-lenalidomide-desametasone, trattata in seconda linea con selinexor-bortezomib-desametasone. Il trattamento ha consentito il raggiungimento di una risposta parziale molto buona dopo quattro cicli e di una risposta completa dopo dieci cicli, mantenuta nel tempo. La terapia è risultata ben tollerata, permettendo la somministrazione di selinexor a pieno dosaggio e associandosi a una buona qualità di vita. Il caso supporta il ruolo di uno switch di classe terapeutica precoce e l'impiego di regimi a base di selinexor anche in pazienti anziani e fragili.

Parole chiave. Bortezomib, daratumumab, inibitore del proteasoma, lenalidomide, mieloma multiplo, selinexor.

Deep and durable response with the selinexor-bortezomib-dexamethasone combination in a patient with multiple myeloma refractory to first-line treatment.

Summary. The management of relapsed or refractory multiple myeloma in elderly patients remains challenging, particularly in cases of early refractoriness to first-line anti-CD38-based regimens, which is associated with poor prognosis and limited therapeutic options. We report the case of a 75-year-old woman with IgG kappa multiple myeloma, primarily refractory to first-line daratumumab, lenalidomide and dexamethasone, who was treated with second-line selinexor, bortezomib and dexamethasone. The patient achieved a very good partial response after four cycles and a complete response after ten cycles, which was durable over time. Treatment was well tolerated, allowing full-dose selinexor administration and preserving quality of life. This case supports the role of an early therapeutic class switch and highlights the effectiveness and feasibility of selinexor-based regimens in elderly and frail patients.

Key words. Bortezomib, daratumumab, lenalidomide, multiple myeloma, proteasome inhibitor, selinexor.

Introduzione

Il trattamento del mieloma multiplo (MM) recidivato o refrattario nel paziente anziano rappresenta una sfida clinica rilevante, strettamente legata alla gestione della fragilità, delle comorbidità e alla necessità di bilanciare efficacia e tollerabilità, richiedendo approcci terapeutici personalizzati con l'obiettivo di preservare la qualità della vita e ridurre gli effetti collaterali. In questo contesto, la refrattarietà precoce a regimi di prima linea contenenti anticorpi monoclonali anti-CD38 si associa a una prognosi sfavorevole e limita significativamente le opzioni terapeutiche successive. Selinexor, inibitore selettivo dell'esportina-1 (XPO1), in associazione a bortezomib e desametasone (SVd), ha dimostrato un'attività clinicamente significativa anche in pazienti precedentemente trattati, inclusi soggetti già esposti ad altre classi di farmaci e pazienti naïve all'inibitore del proteasoma.

Presentiamo il caso di una paziente anziana affetta da MM IgG kappa sintomatico, primariamente refrattaria alla prima linea con daratumumab-lenalidomide-desametasone (DRd), che ha ottenuto una risposta completa, profonda e duratura con il regime SVd, associata a un profilo di tollerabilità favorevole.

Caso clinico

La paziente è una donna di 75 anni, con anamnesi positiva per ipertensione arteriosa ben controllata, dislipidemia, carcinoma mammario precedentemente trattato con chirurgia e radioterapia, in discrete condizioni generali (ECOG PS 2, peso 52 kg). Nel novembre 2023 giungeva alla nostra osservazione per sospetto MM. Gli esami laboratoristici documentavano una componente monoclonale IgG kappa pari a 4,72 g/dL, *free light chain ratio* 41,9 (kappa 444 mg/L, lambda 10,6 mg/L), lieve anemia (Hb 11,4 g/dL), calcemia e

funzione renale nei limiti. La TC scheletrica evidenziava crolli vertebrali multipli (D5-D8, D10) e diffuse aree osteolitiche a carico di bacino, clavicola destra e archi costali. La biopsia osteomidollare mostrava un infiltrato plasmacellulare CD138+, CD56+ pari al 40% della cellularità. La beta-2 microglobulina risultava pari a 5,348 mg/dL. La citogenetica evidenziava un profilo a rischio standard (del14q32). La malattia veniva quindi classificata come MM IgG kappa, ISS II, R-ISS II.

Nel dicembre 2023 la paziente iniziava un trattamento di prima linea con DRd. Dopo quattro cicli di trattamento si documentava una modesta e transitoria riduzione della componente monoclonale, non sufficiente a soddisfare i criteri di risposta parziale; il successivo incremento della componente monoclonale definiva pertanto una condizione di refrattarietà primaria al regime di prima linea.

Nell'aprile 2024 veniva pertanto avviata una seconda linea di trattamento con SVd. Selinexor veniva somministrato come da schedula al dosaggio iniziale di 100 mg/settimana, associato a bortezomib e desametasone, con profilassi antiemetica comprendente aprepitant e granisetron transdermico; il desametasone veniva somministrato a 10 mg il giorno dell'assunzione di selinexor e il giorno successivo. Durante il primo ciclo la paziente riferiva lieve nausea, ben controllata; in assenza di ulteriori eventi avversi rilevanti, l'aprepitant veniva sospeso a partire dal quarto ciclo.

La valutazione della risposta documentava il raggiungimento di una risposta parziale molto buona (very good partial response - VGPR) dopo quattro cicli di trattamento e di una risposta completa (complete response - CR) dopo dieci cicli. La paziente ha completato complessivamente tredici cicli di terapia, tutti effettuati con

selinexor alla dose di 100 mg/settimana, in presenza di una buona qualità di vita e in assenza di tossicità ematologiche o extraematologiche clinicamente rilevanti, ottenendo e mantenendo una risposta completa ematologica; la PET/TC eseguita nel novembre 2024 risultava negativa per malattia metabolicamente attiva.

Successivamente, a partire da giugno 2025, la terapia è stata sospesa a seguito della diagnosi di recidiva di neoplasia mammaria già nota in anamnesi, per la quale la paziente è attualmente in trattamento dedicato; nonostante l'interruzione del regime SVd, protrattasi a oggi per sei mesi, persiste uno stato di remissione completa del MM (figura 1).

Discussione

Il caso descritto si inserisce nel contesto clinico dei pazienti anziani con MM che presentano refrattarietà a regimi di prima linea contenenti anticorpi monoclonali anti-CD38, una condizione associata a prognosi sfavorevole e a una ridotta disponibilità di opzioni terapeutiche efficaci e sostenibili. In questo setting, frequentemente caratterizzato da fragilità clinica e comorbidità, risulta cruciale l'identificazione di strategie terapeutiche basate su switch di classe e dotate di un profilo di tollerabilità compatibile con l'età.

Selinexor esercita la propria attività ripristinando la funzione nucleare di proteine oncosoppressorie e modulando l'espressione di oncoproteine chiave nel MM. I dati provenienti dai principali studi clinici, e in particolare dallo studio BOSTON, hanno dimostrato come l'associazione settimanale SVd sia in grado di migliorare in modo significativo la sopravvivenza libera da

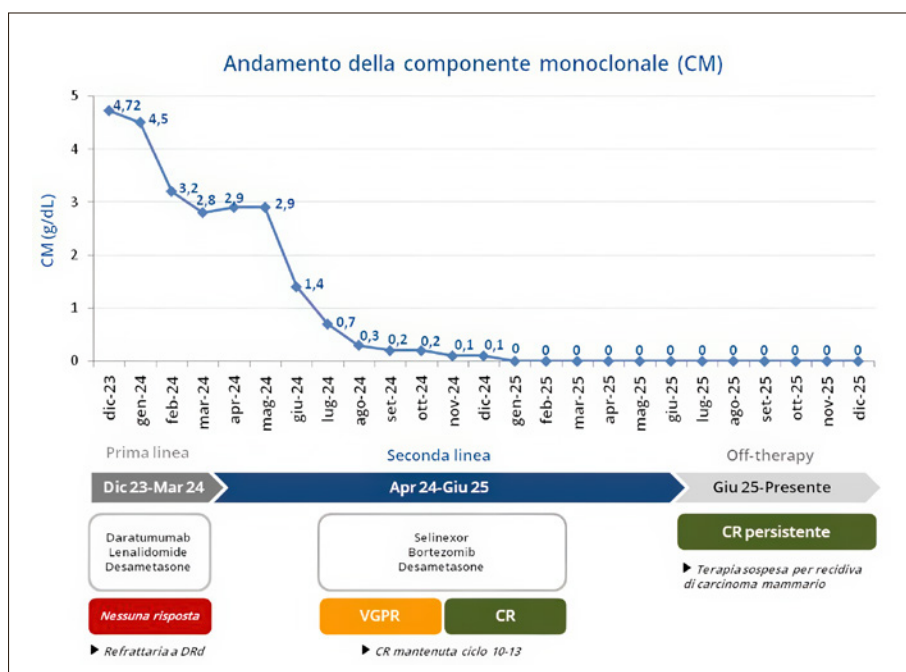


Figura 1. Andamento della componente monoclonale e timeline terapeutica con risposte cliniche nel corso delle linee di trattamento.

progressione rispetto al regime bortezomib-desametasone, riducendo al contempo l'esposizione cumulativa a bortezomib e l'incidenza di neuropatia periferica^{1,2}.

Le più recenti linee guida internazionali e le raccomandazioni delle principali società scientifiche includono selinexor tra le opzioni terapeutiche per il MM recidivato o refrattario, sottolineandone il ruolo nei pazienti con refrattarietà a classi multiple e la possibilità di un suo impiego anticipato in contesti clinici selezionati. In questo quadro, il caso presentato assume un valore esemplificativo, dimostrando come l'utilizzo precoce e appropriato del regime SVd possa tradursi in una risposta completa, profonda e duratura anche in una paziente anziana, con performance status non ottimale e con refrattarietà primaria a una prima linea contenente DRd.

Un ulteriore elemento di interesse è rappresentato dalla gestione della tossicità. Nel caso descritto, la paziente ha mostrato una tolleranza particolarmente favorevole al trattamento, consentendo la somministrazione di selinexor a pieno dosaggio per l'intera durata della terapia, in assenza di tossicità ematologiche o extraematologiche clinicamente rilevanti. È tuttavia importante sottolineare come selinexor si caratterizzi per una rilevante maneggevolezza posologica, che ne permette una modulazione flessibile in base alle caratteristiche e alle esigenze del singolo paziente. L'esperienza clinica e i dati di letteratura indicano infatti che un'adeguata profilassi antiemetica, associata a un attento monitoraggio e a eventuali aggiustamenti di dose, consente di ottimizzare la tollerabilità del trattamento, favorendo l'aderenza terapeutica e il mantenimento dell'efficacia nel tempo³⁻⁵.

Conclusioni

L'associazione SVd rappresenta un'opzione efficace e gestibile nel MM recidivato/refrattario, anche in pa-

zienti anziani e primariamente refrattari a regimi terapeutici di associazione come DRd. Il caso presentato supporta l'impiego precoce di selinexor in associazione a bortezomib e desametasone in seconda linea, sottolineando l'importanza di una personalizzazione terapeutica basata su efficacia, tollerabilità e qualità di vita.

Conflitto di interessi: l'autrice ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore, soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico-scientifico.

Acknowledgements: questo lavoro è stato realizzato con un contributo non vincolante di Menarini Stemline.

Bibliografia

1. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-weekly selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-weekly bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396: 1563-73.
2. Mateos MV, Engelhardt M, Leleu X. Impact of prior treatment on selinexor, bortezomib, dexamethasone outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up subgroup analysis of the BOSTON trial. *Eur J Haematol* 2024; 113: 242-52.
3. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral Selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2019; 381: 727-38.
4. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2025; 22: 680-700.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. Version 4. 2026 - November 26, 2025.
6. Gavriatopoulou M, Chari A, Chen C, et al. Integrated safety profile of selinexor in multiple myeloma: experience from 437 patients enrolled in clinical trials. *Leukemia* 2020; 34: 2430-40.
7. Mikhael J, Noonan KR, Faiman B, et al. Consensus recommendations for the clinical management of patients with multiple myeloma treated with selinexor. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20: 351-7.