

# Trattamento di seconda linea con selinexor-bortezomib-desametasone nel mieloma multiplo recidivato dopo terapia anti-CD38: un caso clinico

ANTONIA CAGNETTA<sup>1,2</sup>, MATTEO GARIBOTTO<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Ematologica, Dipartimento di Medicina interna e specialità mediche (DiMI), Università di Genova; <sup>2</sup>Ircs Azienda ospedaliera metropolitana (Aom), Genova.

*Pervenuto il 7 gennaio 2026. Accettato il 26 gennaio 2026.*

**Riassunto.** Nel mieloma multiplo (MM) dei pazienti non eleggibili a trapianto autologo, la gestione della recidiva rappresenta un momento cruciale del percorso terapeutico. L'impiego sempre più precoce di regimi di prima linea contenenti anticorpi monoclonali anti-CD38 ha migliorato in modo significativo gli outcome clinici, ma ha al contempo aumentato la complessità della scelta terapeutica nelle linee successive, in particolare nella popolazione anziana e fragile. Le attuali linee guida raccomandano, in seconda linea, l'impiego di combinazioni terapeutiche basate su triplette con meccanismi d'azione differenti rispetto a quelli utilizzati in precedenza. In questo contesto, selinexor, inibitore orale selettivo dell'esportina-1 (XPO1), rappresenta un'opzione innovativa grazie alla sua capacità di ripristinare l'attività delle proteine oncosoppressorie e potenziare l'efficacia di altri agenti antitumorali, inclusi gli inibitori del proteasoma. I dati dello studio di fase III BOSTON hanno dimostrato che la combinazione selinexor-bortezomib-desametasone (SVd) è associata a un beneficio clinicamente significativo in termini di progression-free survival e overall survival nei pazienti con MM recidivato, con un vantaggio particolarmente rilevante nei pazienti trattati in seconda linea non precedentemente esposti a bortezomib. Nel complesso, quindi la combinazione SVd può rappresentare una strategia terapeutica efficace e sostenibile in seconda linea, in grado di coniugare attività antitumorale e tollerabilità, rispondendo alle esigenze cliniche di una popolazione sempre più rappresentativa della pratica ematologica contemporanea.

**Parole chiave.** Mieloma multiplo inellegibile a trapianto, paziente anziano/fragile, selinexor, terapia di seconda linea.

*Early use of selinexor-bortezomib-dexamethasone after anti-CD38-based therapy in multiple myeloma: a case report.*

**Summary.** In transplant-ineligible patients with multiple myeloma (MM), disease relapse represents a critical step in the therapeutic pathway. The increasingly early use of front-line regimens containing anti-CD38 monoclonal antibodies has led to significant improvements in clinical outcomes, while simultaneously increasing the complexity of treatment selection in subsequent lines, particularly in elderly and frail patients. Current guidelines recommend the use of combination regimens based on triplets in the second-line setting, preferably incorporating mechanisms of action different from those previously employed. In this context, selinexor, an oral selective inhibitor of exportin-1 (XPO1), represents an innovative therapeutic option due to its ability to restore tumor suppressor protein activity and enhance the efficacy of other antimyeloma agents, including proteasome inhibitors. Data from the phase III BOSTON trial demonstrated that the selinexor-bortezomib-dexamethasone (SVd) combination is associated with a clinically meaningful benefit in terms of progression-free survival and overall survival in patients with relapsed MM, with a particularly relevant advantage in patients treated in the second-line setting who were not previously exposed to bortezomib. Overall, the SVd regimen may represent an effective and sustainable second-line therapeutic strategy, capable of combining antitumor activity with manageable tolerability, and addressing the clinical needs of a patient population increasingly representative of contemporary hematologic practice.

**Key words.** Elderly/frail patient, multiple myeloma ineligible for transplant, second-line therapy, selinexor.

## Introduzione

Nel mieloma multiplo (MM) dei pazienti non eleggibili a trapianto autologo di cellule staminali, la gestione della recidiva rappresenta una fase cruciale del percorso terapeutico. Negli ultimi anni, l'adozione sempre più precoce di combinazioni di prima linea contenenti anticorpi monoclonali anti-CD38, immunomodulanti e steroidi ha determinato un significativo miglioramento degli outcome clinici<sup>1,2</sup>. Tuttavia, tale approccio ha reso più complessa la scelta della

terapia di seconda linea, in particolare nei pazienti anziani e fragili, nei quali è necessario bilanciare efficacia antitumorale, tollerabilità e qualità di vita. In questo contesto, la seconda linea rappresenta spesso il primo setting in cui emergono meccanismi di resistenza biologica e in cui la sequenza terapeutica assume un ruolo determinante nel controllo a lungo termine della malattia<sup>3</sup>.

Le linee guida internazionali raccomandano l'impiego, in seconda linea, di regimi di combinazione basati su triplette, preferibilmente con meccanismi d'azione differenti rispetto a quelli già utilizzati in pri-

ma linea. In questo scenario, selinexor, un inibitore orale selettivo dell'esportina-1 (XPO1), ha introdotto un meccanismo d'azione innovativo nel trattamento del MM recidivato/refrattario. Bloccando l'esportazione nucleare di proteine oncosoppressorie e regolatrici del ciclo cellulare, selinexor favorisce l'accumulo nucleare di tali proteine e induce apoptosi delle cellule mielomatose, potenziando al contempo l'attività di altri agenti antitumorali, inclusi gli inibitori del proteasoma<sup>4</sup>.

L'efficacia clinica della combinazione selinexor-bortezomib-desametasone (SVd) è stata dimostrata nello studio di fase III BOSTON<sup>5</sup>, che ha arruolato pazienti con MM recidivato dopo almeno una linea di terapia. Nel trial, il regime SVd ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della progression-free survival (PFS), con una mediana di 13,2 mesi rispetto a 9,5 mesi nel braccio di controllo trattato con bortezomib e desametasone (hazard ratio 0,70). Il beneficio risultava particolarmente rilevante nei pazienti trattati in seconda linea, nei quali la mediana di PFS raggiungeva i 21 mesi rispetto ai 10,7 mesi del braccio di controllo. Inoltre, un dato di particolare interesse clinico riguarda i pazienti non precedentemente esposti a bortezomib, nei quali il regime SVd ha mostrato un beneficio ancora più marcato, con una mediana di PFS di 29,5 mesi rispetto a 9,7 mesi osservati nel braccio di controllo, suggerendo un vantaggio significativo dell'introduzione di selinexor in un contesto di sensibilità conservata agli inibitori del proteasoma. Un miglioramento clinicamente rilevante è stato inoltre osservato in termini di overall survival (OS), nonostante l'elevata percentuale di crossover terapeutico.

Dal punto di vista della tollerabilità, lo studio BOSTON ha evidenziato come l'impiego di bortezomib con schedula settimanale e la ridotta esposizione cumulativa al farmaco si associno a una significativa riduzione dell'incidenza di neuropatia periferica di grado  $\geq 2$  rispetto al regime standard, rendendo la combinazione SVd particolarmente adatta anche per pazienti anziani e fragili tipici del setting di seconda linea non trapiantologica.

---

## Caso clinico

Nel giugno 2022, il paziente riceveva all'età di 76 anni diagnosi di MM micromolecolare a catene leggere kappa stadio 1B secondo Durie-Salmon, a rischio citogenetico standard, R-ISS I. L'anamnesi patologica remota era significativa per ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico, steatosi epatica, monorene funzionale e allergie farmacologiche documentate.

La diagnosi veniva posta in corso di un ricovero ospedaliero per intervento di protesi d'anca, complicato da insufficienza renale acuta severa associata

ad anemia e proteinuria, che richiedeva temporaneo trattamento dialitico con successivo recupero pressoché completo della funzione renale. Gli esami ematochimici evidenziavano anemia (Hb 8,8 g/dL), marcato incremento delle catene leggere libere kappa sieriche (4050 mg/L) con rapporto kappa/lambda fortemente alterato (78), e presenza di proteina di Bence Jones urinaria. Il work-up diagnostico veniva completato con la biopsia osteomidollare il cui esame istologico confermava la presenza di un infiltrato plasmacellulare del 10-15% con restrizione per le catene leggere kappa, lo studio citogenetico con assenza di anomalie a significato prognostico e la PET total body per la stadiazione della malattia scheletrica, che mostrava multiple localizzazioni di malattia attiva.

Considerata la non eleggibilità al trapianto autologo per età e condizioni cliniche, il paziente iniziava una terapia di prima linea con daratumumab-lenalidomide-desametasone (DRd), con riduzione posologica della lenalidomide a 10 mg in base alla funzione renale. Dopo quattro cicli di trattamento si osservava una remissione parziale molto buona (very good partial remission - VGPR), che si approfondiva fino a risposta completa biochimica e radiologica al completamento del sesto ciclo.

Durante il follow-up, nell'ottobre 2024 si documentava una recidiva biochimica caratterizzata da un progressivo incremento delle catene leggere sieriche e della relativa ratio, inizialmente in assenza di segni clinici o di compromissione d'organo. Nel gennaio successivo, il peggioramento dei parametri laboratoristici (ratio sFLC pari a 50) e la risonanza magnetica del bacino evidenziavano la presenza di una lesione focale iliaca compatibile con malattia attiva, configurando una recidiva conclamata.

Il paziente iniziava pertanto una terapia di seconda linea secondo schema SVd. Fin dall'avvio del trattamento, veniva impostata una profilassi antiemetica con netupitant-palonosetron alla dose di una capsula a settimana, senza necessità di ulteriori farmaci antiemetici di supporto nel corso dei cicli successivi.

Durante il primo ciclo di terapia si osservava la comparsa di piastrinopenia di grado 1 e astenia di grado 2 secondo i criteri CTCAE, che determinavano una riduzione della dose di selinexor a 80 mg/settimana, con successiva buona tollerabilità del trattamento. Non si registravano episodi di nausea clinicamente rilevante, vomito o disturbi gastrointestinali significativi, né calo ponderale. Inoltre, non si osservavano tossicità ematologiche di grado  $\geq 2$ , neuropatia periferica o eventi avversi infettivi.

Nel corso del trattamento, la funzione epatica e renale si manteneva stabile e nei limiti della norma. Dopo sette cicli di terapia, il paziente otteneva una VGPR, mantenuta allo stato attuale al completamento del dodicesimo ciclo di trattamento.

---

## Conclusioni

In linea con i risultati dello studio BOSTON<sup>5</sup>, che hanno dimostrato un beneficio clinicamente significativo della combinazione SVd nei pazienti con MM trattati in seconda linea, in particolare in quelli non precedentemente esposti a bortezomib, il caso clinico presentato conferma l'efficacia di questo regime anche nella pratica clinica reale. Nel paziente descritto, anziano e non eleggibile a trapianto, la terapia SVd ha consentito di ottenere una risposta profonda e duratura, mantenuta nel tempo, in assenza di tossicità rilevanti.

Il setting della seconda linea nel MM rappresenta una fase critica, in cui la malattia inizia a manifestare una maggiore eterogeneità biologica e i pazienti presentano frequentemente una ridotta riserva funzionale legata all'età e alle comorbidità<sup>6</sup>. In questo contesto, la disponibilità di combinazioni terapeutiche efficaci, basate su meccanismi d'azione innovativi e associate a un profilo di tollerabilità favorevole, è fondamentale per ottimizzare la sequenza terapeutica e prolungare il controllo di malattia senza compromettere la qualità di vita.

L'esperienza clinica riportata supporta pertanto l'impiego precoce della combinazione SVd come opzione terapeutica valida e sostenibile in seconda linea, in particolare nei pazienti recidivati dopo una prima linea contenente anticorpi anti-CD38, rafforzando il razionale clinico per il suo utilizzo in un setting sempre più rappresentativo della pratica ematologica contemporanea.

*Conflitto di interessi:* AC ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore, soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico-scientifico; MG dichiara l'assenza di conflitto di interessi.

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

---

## Bibliografia

1. Leleu X, Martin T, Weisel K, et al. Anti-CD38 antibody therapy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma: differential mechanisms of action and recent clinical trial outcomes. *Ann Hematol* 2022; 101: 2123-37.
2. Souto Filho JTD, Cantadori LO, Crusoe EQ, et al. Survival impact of anti-CD38-based quadruplet regimens in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis and reconstructed individual patient data meta-analysis. *Blood Cancer J* 2025; 15: 212.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Larocca A, Cani L, Bertuglia G, Bruno B, Bringhen S. New Strategies for the treatment of older myeloma patients. *Cancers* 2023; 15: 2693.