

论著·临床研究

多发性骨髓瘤中枢神经系统浸润 1 例及文献复习*

张 萌, 沈元元, 董 毅[△]

(安徽医科大学第二附属医院血液科, 安徽 合肥 230601)

[摘要] 回顾性分析该院血液科收治的 1 例多发性骨髓瘤(MM)中枢神经系统(CNS)浸润(CNS-MM)患者的临床资料及治疗措施。患者,男,61 岁。疾病诊断时分期较晚且伴高危遗传学,有发生 CNS-MM 的高危特征,既往使用 CD38 单抗及泊马度胺等多线治疗后多次复发,累及 CNS。入院后选择塞利尼索、苯达莫司汀、地塞米松进行全身化疗,同时加用氨甲蝶呤、阿糖胞苷、地塞米松三联腰穿鞘内注射,维持疾病无进展生存近 12 个月,总生存期已达 58 个月。以塞利尼索为基础方案可有效治疗 CNS-MM,这为临床提供了一定的借鉴意义。

[关键词] 中枢神经系统; 多发性骨髓瘤; 浸润; 病例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.23.015 中图法分类号:R733.3

文章编号:1009-5519(2024)23-4041-06 文献标识码:A

Central nervous system infiltration in multiple myeloma: a
case report and literature review*

ZHANG Meng, SHEN Yuanyuan, DONG Yi[△]

(Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Anhui
Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

[Abstract] The clinical data and treatment of a case of multiple myeloma (MM) with central nervous system (CNS) infiltration (CNS-MM) admitted to the Department of Hematology of the hospital were retrospectively analyzed. A 61-year-old male patient with the a late stage and accompanied by high-risk genetics at the time of diagnosis had the high-risk characteristics of CNS-MM. After previous multi-line treatment with CD38 monoclonal antibody and pomalidomide, the patient had multiple recurrences involving the CNS. After admission, selinexor, bendamustine and dexamethasone were selected for systemic chemotherapy. At the same time, methotrexate, cytarabine and dexamethasone were injected intrathecally to maintain the progression-free survival of the disease for nearly 12 months, and the overall survival has reached 58 months. The selinexor-based can effectively treat CNS-MM, and the successful diagnosis and treatment provide a certain reference for clinical practice.

[Key words] Central nervous system; Multiple myeloma; Infiltration; Case reports

多发性骨髓瘤(MM)由浆细胞克隆扩增引起,导致终末器官损伤的影像学或生化改变,髓外病变(EMD)常累及上消化道、头颈部、肺、肝、睾丸、脾和肾等^[1-2]。虽然在病程中可出现神经系统表现如周围神经病、脊髓神经根病、颅神经麻痹和代谢性脑病,但恶性浆细胞直接浸润中枢神经系统(CNS)非常罕见,预后不佳,生存期常小于 6 个月,由于没有前瞻性研究推荐最佳治疗策略,CNS-MM 仍是骨髓瘤严重的并

发症^[3-5]。本院应用塞利尼索为基础方案成功治疗 CNS-MM 1 例,现报道如下。

1 临床资料

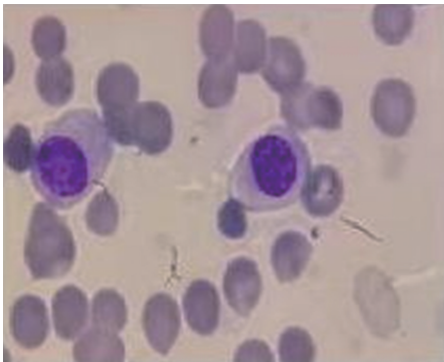
患者,男,61 岁。因腰背部疼痛 2 个月于 2019 年 5 月 8 日收入院。疼痛呈持续性,活动后加重,伴乏力不适;既往有 2 型糖尿病、高血压(2 级,极高危)病史。入院查体:中度贫血貌,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音及哮鸣音,心率 99 次/分,律齐,未闻及病理性杂

* 基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(202104j07020030)。

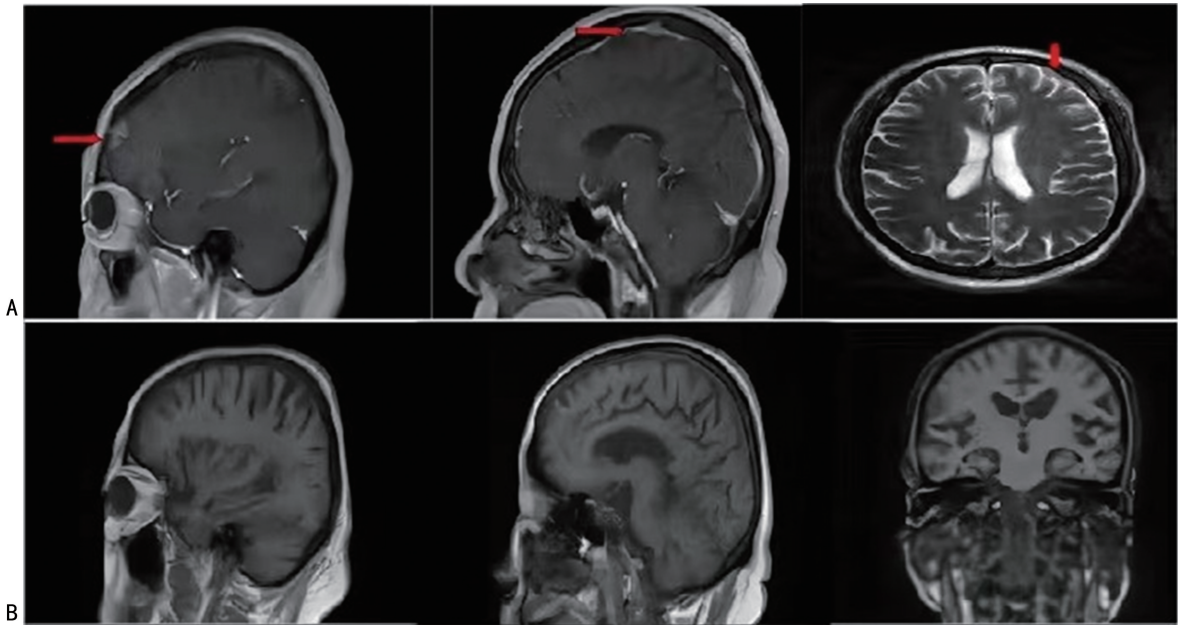
作者简介:张萌(1999—),硕士研究生,住院医师,主要从事骨髓瘤研究。 [△] 通信作者, E-mail: dongyixx@126.com。

音,腹软,无压痛及反跳痛,肝、脾肋下未及,左侧腰背部压痛阳性,双下肢轻度水肿。血常规:白细胞(WBC) $2.45\times 10^9\text{ L}^{-1}$,中性粒细胞 $1.43\times 10^9\text{ L}^{-1}$,血红蛋白(Hb)73 g/L,血小板计数(Plt) $129\times 10^9\text{ L}^{-1}$;电解质:血钙 3.46 mmol/L;肾功能:尿素氮 3.86 mmol/L,肌酐 54 $\mu\text{mol/L}$;乳酸脱氢酶 202 IU/L; β_2 微球蛋白($\beta_2\text{-MG}$)7.87 mg/L;肝功能:总蛋白 49 g/L,血浆清蛋白 32.3 g/L,球蛋白 16.7 g/L;免疫球蛋白(Ig):IgG 2.88 g/L,IgA 0.17 g/L,IgM 0.09 g/L,血免疫固定电泳: λ 型 M 蛋白血症;尿本周蛋白阳性。血: κ 链 324 mg/L, λ 链 313 mg/L, κ/λ 1.04;尿: κ 链 8.63 mg/L, λ 链 21.5 mg/L, κ/λ 0.4,24 h 尿蛋白定量 0.07 g。骨髓细胞形态学:浆细胞 48%,其中原浆+幼浆 39.5%;骨髓免疫分型:38%异常免疫表型浆细胞;骨髓病理组织化学:浆细胞肿瘤;骨髓荧光原位杂交技术检测:TP53、1q21 扩增均阳性。腰椎磁共振成像(MRI):腰椎的椎体及附件、骨盆诸骨均呈弥漫性异常信号,伴 L2/L3 病理性骨折;CT:颅骨多发斑片状骨质破坏。入院诊断:MM(λ 轻链型;DS 分期Ⅲ期 A 组;ISS 分期Ⅲ期;R-ISS 分期Ⅲ期;mSMART 危险度分层高危)。予硼替佐米、来那度胺联合地塞米松方案治疗,第 1、4、8、11 天硼替佐米 1.3 mg/ m^2 ,第 1~14 天来那度胺 25 mg,第 1~2、4~5、8~9、11~12 天地塞米松 20 mg。治疗 4 个疗程后达到部分缓解,医生建议进行自体造血干细胞移植,患者拒绝。因出现心律失常调整治疗方案为伊莎佐米、来那度胺联合地塞米松,第 1、8、15 天伊莎佐米 3 mg,第 1~14 天来那度胺 25 mg,第 1、8、15 天地塞米松 40 mg,治疗 4 个疗程后患者达到完全缓解后予来那度胺 10 mg/d 维持治疗。2020 年 8 月腰背间断疼痛收入院,入院查 WBC $1.33\times 10^9\text{ L}^{-1}$,Hb 44 g/L,Plt $101\times 10^9\text{ L}^{-1}$;骨髓细胞学发现异常浆细胞 16.5%,疾病复发。予二线治疗方案,即 CD38 单抗、来那度胺联合地塞米松,CD38 单抗 16 mg/kg,第 1~8 周每周 1 次,第 9~24 周每 2 周 1 次,第 25 周开始每 4 周 1 次,第 1~14 天来那度胺 25 mg,第 1~4 天地塞米松 40 mg,治疗 8 个疗程,疾病再次达到完全缓解,此后继续予 CD38 单抗联合来那度胺维持治疗 3 个疗程。2022 年 9 月骨髓细胞学检查发现异常浆细胞 8.0%,外周血 0.67%幼稚浆细胞,疾病第 2 次复发。予泊马度胺、多柔比星脂质体联合地塞米松治疗方案,第 1~21 天泊马度胺 4 mg,第 1 天多柔比星脂

质体 40 mg,第 1~4 天地塞米松 40 mg,治疗 4 个疗程。2023 年 3 月患者出现双下肢及足底麻木感,伴头痛,为隐痛,无伴随呕吐等再次收入院。入院查体:神清,精神可,四肢肌力肌张力正常,颈软,克布氏征阴性,病理征阴性。血常规:WBC $3.2\times 10^9\text{ L}^{-1}$,Hb 80 g/L,Plt $120\times 10^9\text{ L}^{-1}$; $\beta_2\text{-MG}$ 4.07 mg/L。骨髓细胞学:原始、幼稚浆细胞占 85.5%。骨髓病理:骨小梁大量体积中等或中等偏小浆样细胞弥漫性增生,占 67%。脑脊液压力 260 mm H₂O(1 mm H₂O = 0.009 8 kPa),蛋白 960 mg/L,WBC $10\times 10^6\text{ L}^{-1}$,单个核细胞占比 100%,涂片可见幼稚细胞。见图 1。免疫分型显示异常细胞占 2.2%,表达为 CD38+CD138+CD19-CD56+CD45dim。头颅 MRI 平扫、增强:颅骨、双侧额顶部脑膜多发异常信号,考虑 MM 伴转移。见图 2A。诊断 MM(复发)伴中枢浸润。诊断标准参照文献[6]。结合患者既往药物暴露情况,予塞利尼索、苯达莫司汀联合地塞米松方案治疗,第 1、8、15、22 天塞利尼索 60 mg,第 1~2 天苯达莫司汀 75 mg/ m^2 ,第 1~4 天地塞米松 40 mg,同时,予氨甲蝶呤、阿糖胞苷、地塞米松三联腰穿鞘内注射(IT)治疗 3 个疗程,2023 年 7 月开始予塞利尼索维持治疗,未见明显消化道症状及血细胞减少。患者双下肢及足底麻木感消失,无头痛及呕吐症状,四肢肌力肌张力正常,颈软,克布氏征阴性,病理征阴性。复查血常规:WBC $4.5\times 10^9\text{ L}^{-1}$,Hb 130 g/L,Plt $136\times 10^9\text{ L}^{-1}$; $\beta_2\text{-MG}$ 2.30 mg/L;血、尿轻链比值均正常;血、尿免疫固定电泳均阴性;骨髓形态学显示幼稚浆细胞 2.0%;脑脊液检查:脑脊液压力 80 mm H₂O,蛋白 320 mg/L,WBC $0\times 10^6\text{ L}^{-1}$,涂片未见幼稚细胞。颅骨、双侧额顶部脑膜未见明显异常信号。见图 2B。2024 年 2 月再次出现疾病进展,维持疾病无进展生存近 12 个月,总生存期(OS)已达 58 个月。



注:治疗前细胞形态学(HE,400 $\times$)。
图 1 患者脑脊液检查



注：A. 中枢浸润治疗前；B. 中枢浸润治疗后。

图 2 患者治疗前后头颅 MRI 检查

2 讨 论

近 20 年来,由于新药物的引入、与多种药物联合,以及自体造血干细胞移植的应用,MM 患者预后有了很大改善。然而,MM 生物和临床多样性反映了其异质性的临床过程和预后,因此,新诊断 MM 患者 OS 从存在高风险特征的 2~3 年到标准风险疾病的 10 年以上。一些生物学和临床风险因素与侵袭性疾病相关,大多数 CNS-MM 患者发生在 CNS 受累前接受 MM 治疗者,生存期通常较短,仅患有硬脑膜骨髓瘤,无软脑膜受累,中位 OS 为 40.3 个月,而软脑膜受累患者仅为 5.8 个月^[7]。多变量分析结果显示, β_2 -MG 是肿瘤负荷标志物,高乳酸脱氢酶与浆细胞增殖有关;而低血浆清蛋白反映了系统性炎症,被证实是与疾病侵袭性相关的危险因素^[8]。

MM 的细胞遗传学危险因素已被确定为 CNS-MM 患者 OS 不良的预后指标,荧光原位杂交技术检测到的染色体异常包括 t(4;14)、t(14;16)和 del(17p),其存在与较短的生存期相关,涉及 1 号染色体长臂(1q)的拷贝数改变,预示更差的生存率,高风险染色体异常的数量或同时发生突变,如 TP53 失活,是额外的预后因素,因所谓的双打击或超高风险骨髓瘤(2 个或 2 个以上高危遗传性病变)患者与具有 1 个或没有高风险基因改变的患者比较,表现出更差的生存结果^[9-10]。IgA 骨髓瘤占 CNS-MM 患者的 27%,CNS-MM 患者中 λ 轻链表达者比例高,还观察到 CNS-MM 中 IgD 和轻链骨髓瘤的可能性更高,来自 EMD 研究的数据总体上显示,复发时 EMD 中 IgD 骨

髓瘤的患病率高,诊断为 MM 的 EMD 患者更有可能是 IgD,总之,对轻链限制性或 Ig 类与 CNS-MM 之间的关联还没有达成共识^[11-13]。骨髓瘤细胞在髓外的扩散是另一个不利的预后因素,EMD 的存在是生存既定危险因素。有研究表明,即使不符合浆细胞性白血病的诊断标准,循环肿瘤细胞也与较短的生存期相关,伴 CNS 受累的 MM 是通过恶性细胞的血行播散或肿瘤的连续扩散发展而来的^[10]。此外,近年来,在 MM 患者诊治后 EMD 患病率的增加可能是由于检测手段的提高^[14]。

脑脊液中单克隆浆细胞的检测提供了 CNS-MM 的有力证据,尽管当实质 CNS 发生浸润时这些细胞可能不存在,但脑脊液细胞学和流式细胞仪对诊断 CNS-MM 均特别有用,因前者可使用组织化学检查识别未知肿瘤,流式细胞术可检测脑脊液表达 CD38/CD138 的单克隆细胞,从而证实该疾病。影像学检查对 CNS-MM 的无创诊断具有至关重要的作用,特别是 MRI,对神经系统症状患者的鉴别诊断也至关重要,MM 一方面可能累及 CNS;另一方面也包括其他可能的原因,硬脑膜受累是 MM 最常见的颅内表现,通常是由于颅骨浆细胞瘤的直接延伸,而原发性硬脑膜受累是罕见的,实质受累是 MM 最不常见的颅内表现,MRI 表现为肿块或 T2 信号高均匀灶,实性或环状强化,临床工作中常使用成像技术和检测 CSF 中的单克隆免疫蛋白和(或)克隆浆细胞证实 CNS-MM 的诊断^[15]。

由于 CNS-MM 发病率低,目前,尚无关于其治疗

的指南,然而已尝试了一些治疗策略,包括高剂量全身化疗、鞘内化疗、放疗或这些选择的组合^[16]。成功用于 MM 的药物治疗在 CNS-MM 中可能无效,原因是先前治疗后的肿瘤耐药性或无法穿过血脑屏障。血脑屏障为肿瘤提供了一个只有放疗或 IT 给药才能克服的安全避难所。因此,在考虑全身治疗时一个先决条件是所选药物有可能穿过血脑屏障。

HUYNH 等^[17]对包括 CNS EMD 患者进行了基于 D(T)-PACE 方案的研究,总有效为 58%,其中完全缓解率为 14%,中位无进展生存期为 5.0 个月,中位 OS 为 9.0 个月。此外,最近的一项病例报道显示,使用一种新的治疗策略,包括全身予 CD38 单抗、泊马度胺、地塞米松等,使 CNS-MM 患者获得临床改善,第 3 代泊马度胺已在 EMD 中显示出活性,并具有良好的血脑屏障穿透性,使用泊马度胺-地塞米松治疗可产生持久的脑脊液改善^[18]。沙利度胺已被证明可在软脑膜 CNS-MM 中穿过血脑屏障;然而尚不确定其是否能足够快地稳定 CNS-MM 患者病情。有文献报道了 CNS 受累的 MM 患者的研究结果,总体治疗结果较差,CD38 单抗的治疗反应较小,而泊马度胺的有效性显示了一些有希望的结果^[19]。目前,常规临床使用的硼替佐米、卡菲佐米和伊莎唑米方案不被认为会穿过血脑屏障,然而,当硼替佐米与其他药物和治疗模式联合使用治疗 CNS-MM 患者时显示出一定的疗效,这种益处可能是由于炎症和血管生成等病理变化增加了血脑屏障通透性,苯达莫司汀能渗透血脑屏障,与沙利度胺、地塞米松及颅骨脊髓照射相结合对骨髓瘤软脑膜复发患者显示出一定疗效^[20]。

核输出蛋白 1(XPO1)是介导核输出的主要蛋白,是染色体区域稳定蛋白,肿瘤抑制蛋白、生长调节蛋白的唯一输出核受体,也是当前研究最广泛、最关键的 XPO。XPO1 在许多恶性肿瘤中适应性上调,尤其是耐药细胞,导致肿瘤生长和增殖失控^[21]。塞利尼索是一种口服 XPO1 抑制剂,可抵消肿瘤抑制蛋白和癌基因的核输出,并且可穿透血脑屏障,适用于多种肿瘤类型^[21-23]。XPO1 在 MM 中过表达,在疾病发生、发展中具有关键作用。塞利尼索与地塞米松联合治疗复发性或难治性 MM 的治疗价值已被成功证明,其通过阻断 XPO1 从而诱导细胞凋亡,可穿透血脑屏障进入 CNS,发挥抗肿瘤作用^[24]。当塞利尼索与多种化疗和靶向治疗联合时可观察到显著的协同作用^[25]。新型药物 XPO1 抑制剂塞利尼索的出现为 CNS-MM 的治疗提供了新的选择^[24]。血小板减少通常是塞利

尼索治疗中最常见的不良事件,疲劳和胃肠道不良事件是最常见的非血液学不良事件,但大于或等于 3 级事件发生率通常有限,总体耐受性良好^[26]。

CNS-MM 的典型 IT 治疗方案为类固醇激素、氨甲蝶呤和阿糖胞苷的三联方案,重复这一过程直到从脑脊液中清除浆细胞和游离轻链,其使用是有争议的,因骨髓瘤细胞不被认为对氨甲蝶呤或阿糖胞苷特别敏感,而且其不太可能穿透实质性 CNS 病变,但有研究表明,与未接受鞘内治疗的患者比较,接受治疗[氨甲蝶呤和(或)地塞米松]的患者中位 OS 更长^[19]。

众所周知,恶性浆细胞对放疗敏感,这种治疗方式是治疗骨孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤的基石。放疗技术可在实质性 CNS-MM 病变中产生较好的反应,而不会产生明显的骨髓毒性后遗症^[27]。在一项研究中接受颅脑照射的 CNS-MM 患者中位生存期为 3 个月,而未接受放疗的患者中位生存期为 0.81 个月^[28]。而在另一项研究中长期存活的患者接受了辅助放疗,提示该治疗模式的纳入应被进一步评估^[29]。

造血干细胞移植可在 MM 诊断时克服 EMD 的不良预后,并且在髓外复发和骨髓复发中具有相似的效果,然而,造血干细胞移植目前不被认为是大多数 CNS-MM 患者的标准挽救治疗选择,因其生存时间短^[4]。嵌合抗原受体修饰的 T 淋巴细胞(CAR-T)疗法已用于复发难治 MM 患者的治疗,CAR-T 产物会穿过血脑屏障,有治疗的可行性,但目前从制备到再次输注 CAR-T 产品的时间较长,这一事实可能会阻碍其在诊断为 CNS-MM 患者中的应用^[30]。

本例患者疾病诊断时分期较晚且伴高危遗传学,有发生 CNS-MM 的高危特征,既往使用 CD38 单抗及泊马度胺后复发,累及 CNS,选择塞利尼索、苯达莫司汀联合地塞米松进行全身化疗,同时加用氨甲蝶呤、阿糖胞苷、地塞米松三联腰穿 IT,取得短期的完全缓解,为 CNS-MM 临床工作提供了一定的借鉴意义。疗效评估通过脑脊液肿瘤细胞循环 DNA 检测或许能更加精确。

综上所述,CNS-MM 治疗需选择已知可穿过血脑屏障且有证据表明对其有效的药物,然而仍缺乏数据提供明确的证据,证明新型药物是否能改善这些患者的疗效,尤其是在复发时。目前,对 CNS-MM 患者的治疗方法建议为结合既往使用药物进行系统治疗及适当的颅脑照射,放疗可靶向 CNS-MM,以避免骨髓和由此产生的造血损伤,尽管 IT 治疗存在争议,但其仍是大多数中心标准治疗的一部分。由于这种疾

病的罕见性及其快速进展,预防 CNS-MM 和改善患者预后面临着重大挑战,CNS-MM 的前景黯淡,迫切需要一种创新的预防与治疗方法。

参考文献

[1] SAIDI I, EI IDRISSEI TOURANE L O, AIT BATAHAR S, et al. A case of multiple myeloma with lung plasmacytoma[J]. *Respir Med Case Rep*, 2022, 39: 101713.

[2] DOSHI K, ABEDRABO S, BITRAN J, et al. A case of recurrent multiple myeloma as testicular plasmacytoma without systemic disease[J]. *Cureus*, 2023, 15(6): e40785.

[3] WANG V S, AHMAD A, MAZUERA S, et al. Central nervous system involvement of multiple myeloma presenting as short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing: A case report[J]. *Neurohospitalist*, 2022, 12(3): 544-549.

[4] BLADÉ J, BEKSAC M, CAERS J, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma: A systematic literature review[J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(3): 45.

[5] FAHEEM B, AYAD S, SINGH L, et al. Multiple myeloma with CNS involvement in the form of leptomeningeal carcinomatosis presenting as vitamin B12 deficiency[J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2022, 12(1): 59-63.

[6] QU X Y, FU W J, XI H, et al. Clinical features of multiple myeloma invasion of the central nervous system in Chinese patients[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(11): 1402-1406.

[7] BOMMER M, KULL M, TELEANU V, et al. Leptomeningeal myelomatosis: A rare but devastating manifestation of multiple myeloma diagnosed using cytology, flow cytometry, and fluorescent in situ hybridization[J]. *Acta Haematol*, 2018, 139(4): 247-254.

[8] LIU Y, JELLOUL F, ZHANG Y M, et al. Genetic basis of extramedullary plasmablastic transformation of multiple myeloma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44(6): 838-848.

[9] QUON R J, SARANGI S, ROGG J M, et al.

Cranial polyneuropathy from multiple myeloma with CNS involvement[J]. *R I Med J*, 2023, 106(5): 38-39.

[10] SCHMIDT T M, FONSECA R, USMANI S Z. Chromosome 1q21 abnormalities in multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(4): 83.

[11] JURCZYSZYN A, GRZASKO N, GOZZETTI A, et al. Central nervous system involvement by multiple myeloma: A multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(6): 575-580.

[12] KYLE R A, GERTZ M A, WITZIG T E, et al. Review of 1 027 patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(1): 21-33.

[13] CHEN Y, QIU Y Y, FU H Y, et al. IgD multiple myeloma with central nervous system involvement: A case report and literature review[J]. *Mol Clin Oncol*, 2021, 15(4): 198.

[14] GREGOROVA J, VYCHYTILOVA-FALTEJSKOVA P, KRAMAROVA T, et al. Proteomic analysis of the bone marrow microenvironment in extramedullary multiple myeloma patients[J]. *Neoplasma*, 2022, 69(2): 412-424.

[15] PARILLO M, VACCARINO F, QUATTROCCHI C C. Imaging findings in a case of leptomeningeal myelomatosis, a rare but critical central nervous system complication of multiple myeloma[J]. *Neuroradiol J*, 2023, 36(5): 616-620.

[16] ALI M U, MAQSOOD S, MALIK M, et al. Central nervous system involvement in multiple myeloma-diagnosis, treatment and outcome: A case report[J]. *J Pak Med Assoc*, 2021, 71(11): 2659-2661.

[17] HUYNH T, CORRE E, LEMONNIER M P, et al. Role of D(T)PACE-based regimens as treatment of multiple myeloma with extramedullary relapse or refractory disease[J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(9): 2235-2241.

[18] HOTTA M, ITO T, KONISHI A, et al. Multiple myeloma with central nervous system re-

lapse early after autologous stem cell transplantation; A case report and literature review [J]. Intern Med, 2021, 60(3): 463-468.

[19] KUAN J W, CHAI S L, RAJADURAI P, et al. A case report of leptomeningeal myelomatosis and rapid improvement with regimen consisting of daratumumab, pomalidomide, vincristine, procarbazine, and dexamethasone [J]. Case Rep Hematol, 2022, 2022: 4081971.

[20] EGAN P A, EIDER P T, DEIGHAN W I, et al. Multiple myeloma with central nervous system relapse [J]. Haematologica, 2020, 105(7): 1780-1790.

[21] DERMAN B A, CHARI A, ZONDER J, et al. A phase I study of selinexor combined with weekly carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. Eur J Haematol, 2023, 110(5): 564-570.

[22] GUPTA A, SALTARSKI J M, WHITE M A, et al. Therapeutic targeting of nuclear export inhibition in lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(9): 1446-1450.

[23] LASSMAN A B, WEN P Y, VAN DEN BENT M J, 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.

[24] FERNANDEZ L G, OYON D E, GONDI V, et al. Secondary CNS myeloma with remission after systemic CNS-penetrating agents [J]. Neurooncol Adv, 2022, 4(1): vdac106.

[25] QIU L G, XIA Z J, FU C 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.

[26] KASTRITIS E, GAVRIATOPOULOU M, SOLIA E, et al. Real world efficacy and toxicity of selinexor: Importance of patient characteristics, dose intensity and post progression outcomes [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2023, 23(11): 844-849.

[27] LIU J H, SHEN J, LIU D H. Case reports: Central nervous system involvement in patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. Front Neurol, 2023, 14: 1072490.

[28] LEE W Y, CHEN R C, SWAMINATHAN S K, et al. Extramedullary multiple myeloma with central nervous system and multiorgan involvement: Case report and literature review [J]. J Radiol Case Rep, 2019, 13(12): 1-12.

[29] CHEN C I, MASI H-KHAN E, JIANG H Y, et al. Central nervous system involvement with multiple myeloma: Long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents [J]. Br J Haematol, 2013, 162(4): 483-488.

[30] WANG Y Y, ZU C, TENG X Y, et al. BCMA CAR-T therapy is safe and effective for refractory/relapsed multiple myeloma with central nervous system involvement [J]. J Immunother, 2022, 45(1): 25-34.

(收稿日期: 2024-05-20 修回日期: 2024-08-28)