



Un estudio multicéntrico que evalúa Seguridad y eficacia de everolimus en Pacientes chinos adultos con Complejo de esclerosis tuberosa

Angiomiolipomas renales asociados

Wenda Wang^{1†}, Gang Guo^{2†}, Guohai Shi^{3,4†}, Xin Wei^{5†}, Zhiqian Hu^{6†}, Hanzhong Li¹, Xu Zhang⁷, Dingwei Ye^{3,4} y Yushi Zhang^{1*}

OPEN ACCESS

Editado por:

Bora Peynircioglu,
Universidad de Hacettepe, Turquía

Revisado por:

Camilo Porta,
Universidad de Bari Aldo Moro, Italia
Gonca Eldem,
Universidad de Hacettepe, Turquía

*Correspondencia:

Yushi Zhang
beijingzhangyushi@126.com

†Estos autores han contribuido

igualmente a este trabajo

Sección de especialidad:

Este artículo fue enviado a

Oncología Genitourinaria, una
sección de la revista
Frontiers en Oncología

Recibido: 08 de febrero de 2022

Aceptado: 06 de junio de 2022

Publicado: 04 de julio de 2022

Citación:

Wang W, Guo G, Shi G, Wei X, Hu Z,

Li H, Zhang X, Ye D y Zhang Y

(2022) Un estudio multicéntrico

Everolimus en pacientes chinos adultos

Con complejo de esclerosis tuberosa
asociado a angiomiolipomas renales.

Front. Oncol. 12:871723.

doi: 10.3389/fonc.2022.871723

¹ Departamento de Urología, Hospital Universitario Médico de la Unión de Pekín, Academia China de Ciencias Médicas y Unión de Pekín

Facultad de Medicina, Pekín, China, 2 Departamento de Urología, Tercer Centro Médico, Hospital General del EPL de China,

Pekín, China, 3 Departamento de Urología, Centro Oncológico de la Universidad Fudan de Shanghai, Shanghai, China, 4 Departamento de

Oncología, Facultad de Medicina de Shanghai, Shanghai, China, 5 Departamento de Urología, Instituto de Urología, Hospital de China Occidental,

Universidad de Sichuan, Chengdu, China, 6 Departamento de Urología, Hospital Tongji, Facultad de Medicina Tongji, Universidad de Ciencia y Tecnología

de Huazhong, Wuhan, China, 7

Departamento de Urología, Hospital General del Ejército Popular de Liberación de China, Pekín, China

Antecedentes: Everolimus ha sido aprobado en China para pacientes adultos con TSC-AML

(angiomiolipomas renales asociados a esclerosis tuberosa) que no requieren cirugía inmediata y ha demostrado previamente ser una opción de tratamiento eficaz para TSC-AML en el población china

Métodos: Se trata de un estudio multicéntrico de fase IV, abierto, de un solo brazo y con compromiso posautorización, para evaluar en mayor profundidad la seguridad y eficacia de everolimus en pacientes con LMA-ETC que no requieren intervención quirúrgica inmediata. El resultado principal fue evaluar la seguridad de everolimus, mientras que el resultado secundario fue evaluar la respuesta a la LMA.

Resultados: El tratamiento con everolimus se asoció con una mejor tasa de respuesta global clínicamente significativa en LMA del 70% (IC del 95%: 53,5, 83,4). De los 38 pacientes evaluables, 37 (97%) experimentaron una reducción en la suma de volúmenes de lesiones de angiomiolipoma diana con respecto al valor basal. En la semana 12 (n = 38), la mediana del cambio porcentual en la suma del volumen de LMA diana fue del -56,60%, que cambió aún más en un -59,96% en la semana 24 (n = 38) y en un -64,41% en la semana 48 (n = 22). A lo largo del estudio, la función renal se mantuvo relativamente estable. Los pacientes con linfangiomatosis asociada a TSC (LAM) (N = 13) mostraron una tasa de deterioro en las pruebas de función pulmonar (PFT) menor de lo esperado.

En general, el everolimus fue bien tolerado, sin hallazgos significativos de seguridad en pacientes chinos. La mayoría de los eventos adversos fueron de grado 1-2 y controlables con ajustes de dosis adecuados y terapias de soporte. No se produjo ninguna interrupción del tratamiento debido a eventos adversos ni se reportaron muertes relacionadas con el tratamiento.

Conclusiones: Con base en los datos de eficacia y seguridad presentados en este estudio, la evaluación general del beneficio/riesgo clínico respalda aún más el uso de everolimus como una opción de tratamiento viable para pacientes chinos con LMA-ETC.

Palabras clave: complejo de esclerosis tuberosa, angiomiolipoma, everolimus, eficacia y seguridad, género

FONDO

El complejo de esclerosis tuberosa (TSC) es un trastorno genético autosómico dominante poco común causado por mutaciones en los genes TSC1 o TSC2, que afecta hasta a 1 millón de personas en todo el mundo y se estima que tiene una incidencia de 1 en 6000 nacimientos (1). Es un trastorno debilitante asociado con el desarrollo de múltiples tumores benignos (hamartomas) que están altamente vascularizados, más comúnmente en el cerebro, riñón, pulmón y piel (2, 3). El TSC se presenta más comúnmente con síntomas neurológicos como epilepsia, deterioro cognitivo, autismo y otros trastornos del comportamiento. La manifestación clínica más prevalente del TSC es la epilepsia que afecta hasta al 90% de los pacientes, seguida de los angiomiolipomas renales (AML) y la linfangiomatosis pulmonar (LAM) (1, 4). Curiosamente, las LAM aparecen casi exclusivamente en mujeres que en hombres (5).

Las leucemias agudas (LMA) se presentan en hasta el 80 % de los pacientes con CET, que a menudo se detecta en la infancia y persiste hasta la edad adulta (1, 4, 6). Estos hamartomas de crecimiento lento, compuestos por vasos sanguíneos anormales, células musculares lisas inmaduras y células grasas, pueden provocar...

Enfermedad renal, insuficiencia renal o hemorragia potencialmente mortal a medida que aumentan de tamaño (7, 8). Las lesiones de más de 4 cm presentan mayor formación de aneurismas y mayor riesgo de rotura espontánea (9). Debido a la invasión de las lesiones de LMA sobre las células renales normales, aproximadamente el 1 % de los pacientes finalmente progresa a insuficiencia renal terminal y requiere diálisis (6).

El objetivo principal del tratamiento de la LMA-ETC es preservar la función renal, y la nefrectomía generalmente se evita en la medida de lo posible debido a la alta incidencia de complicaciones y al mayor riesgo de insuficiencia renal, insuficiencia renal terminal y mal pronóstico tras la enfermedad renal crónica. Actualmente, se recomienda un inhibidor de mTOR como tratamiento de primera línea para las LMA asintomáticas mayores de 3 cm de diámetro (10).

La embolización selectiva, las resecciones con conservación renal o las terapias ablativas son opciones aceptables de tratamiento de segunda línea. En la hemorragia aguda, la embolización seguida de corticosteroides es el tratamiento recomendado actualmente (10). Es importante una colaboración más estrecha entre las diferentes partes interesadas, como

Organizaciones de TSC a nivel nacional e internacional, médicos e investigadores para garantizar avances en la investigación de TSC que beneficien

pacientes con CET a nivel mundial (11).

El everolimus es un derivado de la rapamicina que inhibe la vía mTOR al actuar sobre la diana mecanística del complejo de rapamicina-1 (mTORC1). Las mutaciones en los genes TSC1 y TSC2 provocan la activación constitutiva de mTOR, que regula el crecimiento, la proliferación y la angiogénesis celular (12). El estudio EXIST-2 demostró que el everolimus era seguro y eficaz en el tratamiento de la LMA-TSL en pacientes occidentales sin riesgo de hemorragia (13-15), mientras que nuestro estudio previo también había demostrado que el everolimus es una opción terapéutica eficaz para la LMA-TSC.

LMA en la población china (16). Everolimus ha sido aprobado en más de 90 países para el tratamiento de la LMA-ETC. En 2016, everolimus también fue aprobado en China para pacientes adultos con LMA-ETC que no requieren cirugía inmediata.

El presente estudio multicéntrico se lleva a cabo para evaluar más a fondo la seguridad y eficacia de everolimus en pacientes chinos adultos con lesiones TSC-AML según la práctica clínica actual china, además de cumplir con un compromiso posterior a la aprobación (PAC).

MÉTODOS

Diseño del estudio: Este

es un estudio multicéntrico, de fase IV, abierto y de un solo grupo para pacientes adultos con LMA-ETC que no requieren intervención quirúrgica inmediata. Se programó que 40 pacientes recibieran everolimus durante 48 semanas. Everolimus 10 mg al día se administró por vía oral, con modificaciones de dosis permitidas según los hallazgos de seguridad. (Apéndice 1).

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el comité de revisión correspondiente de cada institución participante. El estudio se llevó a cabo de conformidad con las directrices de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) del Consejo Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) y los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 2008.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada paciente antes de realizar cualquier procedimiento específico del estudio. Este estudio está registrado en Clinicaltrials.gov (NCT03525834).

Pacientes. La

población del estudio incluyó pacientes adultos chinos, hombres o mujeres (≥ 18 años) con diagnóstico de LMA-ETC que no requiere intervención quirúrgica inmediata. Los criterios de inclusión clave incluyeron pacientes elegibles para tratamiento con everolimus según la indicación aprobada y la presencia de al menos una LMA ≥ 3 cm en su diámetro máximo mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). Los criterios de exclusión clave se enumeran a continuación: 1) Hemorragia o embolización relacionada con LMA durante los 6 meses previos al reclutamiento; 2)

Antecedentes de infarto de miocardio, angina o accidente cerebrovascular relacionado con aterosclerosis; 3) Función pulmonar deteriorada, definida como cualquiera de las siguientes: Para pacientes sin LAM, función pulmonar deteriorada conocida (p. ej., FEV1 o DLCO ≤ 70 % del previsto); Para pacientes con LAM, DLCO ≤ 35 %, o saturaciones de O₂ por debajo del 90 % en reposo, o saturación de O₂ ≤ 88 % en una prueba de marcha de 6 minutos con hasta 6 L de O₂/minuto de oxígeno nasal; 4) Anormalidad hematológica o hepática significativa (p. ej., hemoglobina ≤ 9 g/dl, plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ o ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ sin tratamiento de apoyo del factor de crecimiento hematopoyético, niveles de transaminasas

> 2,5 × LSN, bilirrubina sérica > 2 × LSN); 5) Terapia previa con inhibidores de mTOR (sirolimus, temsirolimus, everolimus); 6) Uso de un medicamento en investigación dentro de los 30 días anteriores a la inscripción.

Resultados y evaluaciones. El objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad de everolimus en adultos chinos con LMA-ETC que no requirieron cirugía inmediata. El objetivo secundario fue evaluar la eficacia de everolimus midiendo la respuesta a la LMA. Otros criterios de valoración secundarios incluyeron la progresión de la LMA y la modificación de la función renal con respecto al valor basal.

Se utilizaron TC o RM para evaluar las lesiones de LMA. Se realizaron estudios de imagen para evaluar la respuesta a las 12, 24 y 48 semanas de iniciado el tratamiento y al finalizarlo. Las exploraciones de imágenes radiológicas realizadas para este ensayo fueron enviadas por los sitios para ser sometidas a una revisión radiológica central. Se identificaron todas las LMA medibles con un diámetro mayor ≥ 1,0 cm en cada riñón, y hasta cinco de las lesiones medibles más grandes observadas en cada riñón durante el cribado se identificaron como LMA objetivo. El volumen de LMA se definió como la suma de los volúmenes de cada LMA objetivo. El volumen de LMA objetivo se calculó según la fórmula: $V = 4/3 \times \pi \times D1/2 \times D2/2 \times D3/2$ (donde D1 y D2 son los diámetros largo y corto de la sección transversal máxima, y D3 es el diámetro superoinferior máximo). La respuesta a la LMA se definió como una reducción del volumen de LMA de al menos el 50 % con respecto al cribado. Además, la respuesta a la LMA requería cumplir todos los siguientes criterios: 1)

No se identificaron nuevos LMA ≥ 1,0 cm en el diámetro más largo; 2) Ningún riñón había mostrado un aumento de volumen de más del 20% desde el nadir (donde nadir es el volumen renal más bajo obtenido para el paciente, por separado para cada riñón, previamente en el ensayo, incluido el cribado); 3) El paciente no tuvo ninguna hemorragia relacionada con LMA de grado ≥2 (según lo definido por NCI CTCAE, versión 4.03). La progresión de la LMA se definió como uno o más de los siguientes: 1) Un aumento desde el nadir del 25% o más en el volumen de la LMA a un valor mayor que el cribado; 2) La aparición de una nueva LMA ≥ 1,0 cm en el diámetro más largo; 3) Un aumento desde el nadir del 20% o más en el volumen de cualquiera de los riñones a un valor mayor que el cribado; 4) Grado de hemorragia relacionada con LMA ≥2 según lo definido por NCI CTCAE, versión 4.03.

Los datos de seguridad se recopilaron mediante la monitorización y el registro de todos los eventos adversos (EA), incluyendo los eventos adversos graves (EAG) y los EA de interés especial (EAIE), la monitorización regular de las constantes vitales y el estado físico, y las evaluaciones de laboratorio, incluyendo hematología, bioquímica, coagulación, análisis de orina y embarazo. Los EA se evaluaron y clasificaron según los CTCAE versión 4.03, y se utilizaron grados del 1 al 5 para caracterizar la gravedad del EA. Se realizaron pruebas de función pulmonar (PFP) a todos los pacientes con LAM al inicio del estudio y en las semanas 12, 24 y 48. La función renal se evaluó mediante la fórmula CKD-EPI al inicio del estudio y en los momentos posteriores del programa de evaluación.

Análisis estadístico Se utilizaron estadísticas descriptivas para resumir los datos basales y las variables de seguridad o eficacia. Las respuestas se resumieron en términos

de tasas porcentuales con intervalos de confianza exactos del 95 %. Se utilizó un intervalo de confianza binomial exacto (Clopper y Pearson, 1934) (17) . El manuscrito no contiene curva de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Características de los pacientes Entre el 9 de noviembre de 2018 y el 3 de septiembre de 2019, se reclutaron 40 pacientes de 5 centros para recibir tratamiento con everolimus. Sus datos demográficos y características basales se resumen en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 33,0 años (rango: 18-60). La mayoría de los pacientes, 37 (92,5%), presentaron al menos dos características principales de CET. Treinta y cuatro (85%) pacientes tenían >2 lesiones de LMA al inicio. Las características diagnósticas principales y menores se presentan en la Tabla 2 a continuación. En general, 10 (25%) de los 40 pacientes recibieron terapia previa para tratar afecciones médicas, principalmente epilepsia (7,5%) e hipertensión (7,5%).

Treinta y cinco (87,5%) pacientes recibieron terapia concomitante durante el estudio. La mayoría de los pacientes (92,5 %) presentaron entre 1 y 5 lesiones de LMA diana, definidas como ≥1 cm en su diámetro mayor, y 16 pacientes (40 %) presentaron la lesión de LMA más grande, con un tamaño entre ≥4 cm y <8 cm. Casi un tercio de los pacientes (n = 13, 32,5 %) presentaron lesiones de LMA ≥8 cm (Tabla 3).

Exposición a everolimus. La fecha límite de seguimiento fue el 25 de septiembre de 2020. La mediana de duración de la exposición al tratamiento con everolimus fue de 48,21 semanas (rango: 38,0-50,3). Treinta y dos pacientes (80,0%) estuvieron expuestos al menos 48 semanas. Solo ocho pacientes (20%) estuvieron expuestos menos de 48 semanas (rango: 36-48). La mayoría de los pacientes (67,5%, n=27) recibieron la dosis planificada de 10 mg de everolimus al día. Trece (32,5%) pacientes tuvieron al menos una reducción de dosis y 22 (55%) pacientes tuvieron al menos una interrupción de dosis, siendo los eventos adversos la principal causa. Un paciente suspendió definitivamente el tratamiento con everolimus debido a la progresión de la enfermedad. Los ajustes de dosis de los pacientes se muestran en el Apéndice 2. La mediana de la dosis acumulada fue de 3257,5 mg (rango: 965-3520). La mediana de la intensidad de la

TABLA 1 | Datos demográficos y características basales.

Variable demográfica	Everolimus N=40
Edad (años) (mediana, rango)	33.0 (18-60)
Género (n, %)	
Femenino	26 (65.0)
Masculino	14 (35.0)
Raza (n, %)	
asiático	40 (100)
Peso (kg) (mediana, rango)	62.0 (41.0-102.0)
Altura (cm) (mediana, rango)	163.5 (153.0-185.0)
Índice de masa corporal (kg/m2) (mediana, rango)	23.61 (16.6-30.8)
Estado funcional de la OMS n (%)	
0	33 (82.5)
1	6 (15.0)
2	1 (2.5)

TABLA 2 | Características de los pacientes y de la enfermedad al inicio del estudio (N=40).

Características variables	n (%)
Características principales	
LMA (mayor o igual a 2)a	34 (85.0)
Angiofibromas (mayor o igual a 3) o placa cefálica fibrosa	28 (70.0)
Máculas hipomelanóticas (mayores o iguales a 3, de al menos 5 mm de diámetro)	16 (40.0)
Fibromas ungueales (mayores o iguales a 2)	15 (37.5)
Linfangioleiomiomatosis (LAM)a	13 (32.5)
Parche de piel de tiburón	11 (27.5)
Nódulos subependimarios	10 (25.0)
Astrocitomab de células gigantes subependimarias	3 (7.5)
Displasias corticales	1 (2.5)
Características menores	
Quistes renales múltiples	8 (20.0)
Hamartomas no renales	5 (12.5)
Lesiones cutáneas por confeti	4 (10.0)

a Una combinación de las dos características clínicas principales (LAM y AML) sin otras características no cumple los criterios para un diagnóstico definitivo. b Incluye tubérculos y líneas de migración radial de la sustancia blanca cerebral.

(Dosis acumulada/Duración de la exposición) fue de 9,74 mg/día (rango, 2,9-10,0). La intensidad de dosis relativa media (Dosis) intensidad/intensidad de dosis planificada) fue del 97,45 % (rango, 28,7-100,0%). El 67,5% de los pacientes recibieron una intensidad de dosis relativa de más del 90%.

Eficacia del tratamiento

Según la revisión de radiología central, la mejor respuesta general a la LMA La tasa fue del 70% (IC del 95%: 53,5, 83,4). La mayoría de los pacientes tenían una respuesta clínica (70%, 28/40 pacientes), o tenían enfermedad estable (22,5%, 9/40 pacientes). Un paciente presentó progresión de la enfermedad mientras La respuesta a la LMA no fue evaluable en dos pacientes debido a medición del tumor ilegible. El 97% de los pacientes experimentaron una reducción en la suma de volúmenes de las lesiones de LMA objetivo en relación con línea base, sin embargo, 1 paciente tuvo un aumento de la suma de Volúmenes de lesiones de LMA objetivo (Figura 1). 11 de 14 pacientes varones (78,6% [IC del 95%: 49,2 – 95,3]) tuvieron una respuesta clínica, mientras que 17 de 26 pacientes mujeres (65,4% [IC del 95%: 44,3 – 82,8]) tuvieron una respuesta clínica.

La reducción desde el valor inicial en la suma de volúmenes de AML objetivo Las lesiones en la semana 12 persistieron en el tiempo. En la semana 12, la mediana El cambio porcentual en la suma del volumen objetivo de AML fue de -56,60 % (rango, -90,6 a 19,5) (n= 38), que cambió aún más a -59,96%

TABLA 3 | Evaluación basal mediante TC/RMN del riñón (N=40).

	n (%)
Diámetro más largo de la lesión más grande de LMA	
≥ 8 cm	13 (32.5)
≥ 4 cm y < 8 cm	16 (40.0)
≥ 3 cm y < 4 cm < 3 cm	8 (20.0)
	1 (2.5)
No evaluable*	2 (5.0)
Número de lesiones de LMA objetivo (≥ 1 cm en el diámetro más largo)	
1-5	37 (92.5)
6-10	1 (2.5)
> 10	0
No evaluable*	2 (5.0)
Suma de volúmenes de las lesiones de angiomiolipoma diana (cm3)	
Mediana, rango	116.0 (2.0-1744.0)

(rango, -92,7 a 38,3) en la semana 24 (n = 38), y -64,41% (rango, -83,7 a -3,7) en la semana 48 (n= 22) (Figura 2).

Entre los 28 pacientes con respuesta, el tiempo medio hasta La respuesta a la leucemia mieloide aguda fue de 2,8 meses (IC del 95 %: 2,8; 3,0). El tiempo estimado Las tasas de probabilidad de ausencia de eventos fueron del 67,9%, 92,9% y 96,4% en Meses 3, 6 y 12 respectivamente.

Seguridad

Los 40 pacientes del estudio presentaron al menos un EA, de los cuales 39 El 97,5 % de los pacientes presentaron EA relacionados con el tratamiento. Catorce (35 %) Los pacientes presentaron EA de gravedad ≥ 3. Veinte (50%) pacientes Tuvieron EA que llevaron a un ajuste/interrupción de la dosis (todos los grados, 50%; Grado ≥ 3, 15%) y 38 (95%) pacientes experimentaron EA que requirió terapia adicional para resolverse. La más frecuente Los eventos adversos que llevaron al ajuste y/o interrupción de la dosis fueron estomatitis (8 pacientes, 20%) y ulceración bucal (4 pacientes; 10%). No se reportaron muertes en el estudio. Los EA y Los EA relacionados con el tratamiento cuya incidencia es superior al 10 % son enumerados en las Tablas 4, 5.

En general, seis (15%) pacientes tuvieron al menos un evento adverso grave, a saber: gastroenteritis, hemorroides, neumonía, estomatitis, transitoria psicosis y leiomioma uterino en una paciente (2,5%) cada una. Tres pacientes (7,5%) presentaron eventos adversos graves de grado 3. Ningún evento de grado 4. y se informaron eventos adversos graves de grado 5 en el estudio. Entre los eventos adversos graves, Se sospechó que la neumonía (2,5%) y la estomatitis (2,5%) eran relacionados con everolimus, que posteriormente se resolvieron con Interrupción de la dosis de everolimus y tratamiento relacionado con la EA específico.

Los AESI son un grupo de eventos para los cuales existe una respuesta clínica específica. interés como resultado de señales observadas durante la realización de estudios clínicos. En general, 39 (80%) pacientes tenían al menos uno de AESIs en este estudio. Los AESIs de grado ≥3 de gravedad fueron aumento de creatinina/proteinuria/insuficiencia renal (5 pacientes; 12,5%), estomatitis (3 pacientes; 7,5%), dislipidemia (3 pacientes; 7,5%), citopenia (1 paciente; 2,5%) e hipersensibilidad (1 paciente; 2,5%). La incidencia de AESI se presenta en la Tabla 6.

La incidencia de ulceración bucal, hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fueron del 50%, 30,8% y 30,8% en mujeres. pacientes, mientras que todos fueron del 14,3% en pacientes varones. Las tasas de

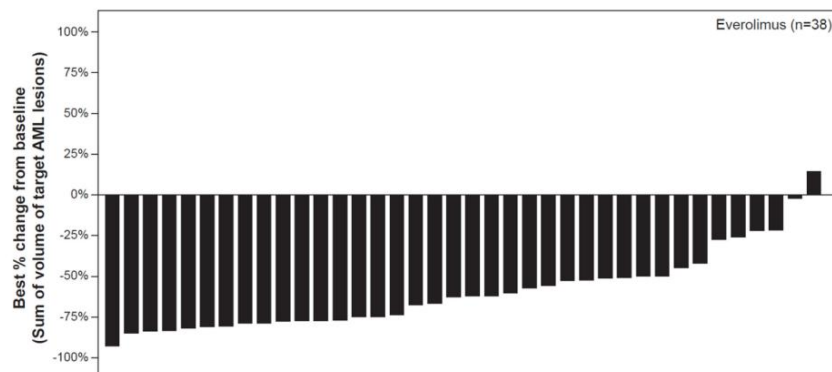


FIGURA 1 | Gráfico de cascada del mejor cambio porcentual desde el valor inicial en la suma de volúmenes de las lesiones de angiomiolipoma objetivo según la revisión de radiología central. Disminución del mejor porcentaje de cambio respecto al valor inicial: 97,37 %. Aumento/cambio cero del porcentaje de cambio respecto al valor inicial: 2,63 %. *El % de cambio en la suma de los volúmenes de las lesiones de LMA diana se contradice con la respuesta global a la LMA = PD: 0 %. Se excluyeron del gráfico los pacientes para quienes no se disponía del mejor % de cambio en la suma de los volúmenes de las lesiones de LMA diana y los pacientes con una respuesta global a la LMA no evaluable. Los porcentajes anteriores utilizan n como denominador.

La estomatitis, el aumento de ALT, el aumento del colesterol sanguíneo y la dermatitis acneiforme fueron del 57,1%, 42,9%, 35,7% y 28,6% en los pacientes varones, y del 38,5%, 3,8%, 19,2% y 3,8% en las pacientes mujeres respectivamente.

Cambio en la función renal: Todos los pacientes presentaron una $\text{TFGe} \geq 30 \text{ ml}/(\text{min} \times 1,73 \text{ m}^2)$ y la mayoría presentó valores normales de creatinina sérica (24 pacientes; 60,0 %) al inicio. A lo largo del estudio, la mediana de la TFGe se mantuvo relativamente estable (Figura 3).

A lo largo del estudio, aunque la TFGe no presentó cambios evidentes, la proteína en orina fluctuó y se observó un cambio notable hacia un valor peor: 23 (57,5 %) pacientes presentaron un análisis de orina negativo para la proteína en orina al inicio, y solo 3 (7,5 %) pacientes permanecieron negativos durante el tratamiento. Cuatro (10 %) pacientes presentaron niveles de proteína en orina superiores a 3 en algún momento del estudio.

Cambios en la función pulmonar. En trece pacientes con LAM tratados con everolimus, se evaluaron los cambios en las pruebas de función pulmonar con respecto al valor basal a lo largo del estudio. No se observó un deterioro significativo de la función pulmonar durante todo el estudio.

Los cambios desde el valor inicial a lo largo del tiempo se proporcionan en la Tabla 7.

DISCUSIÓN

Se trató de un estudio de fase IV abierto, de un solo brazo y multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia de everolimus en el tratamiento de adultos chinos con LMA-ETC que no requieren intervención quirúrgica inmediata.

En general, el everolimus fue bien tolerado, sin hallazgos significativos de seguridad en pacientes chinos. La mayoría de los EA fueron de grado 1-2 y controlables con ajustes de dosis adecuados.

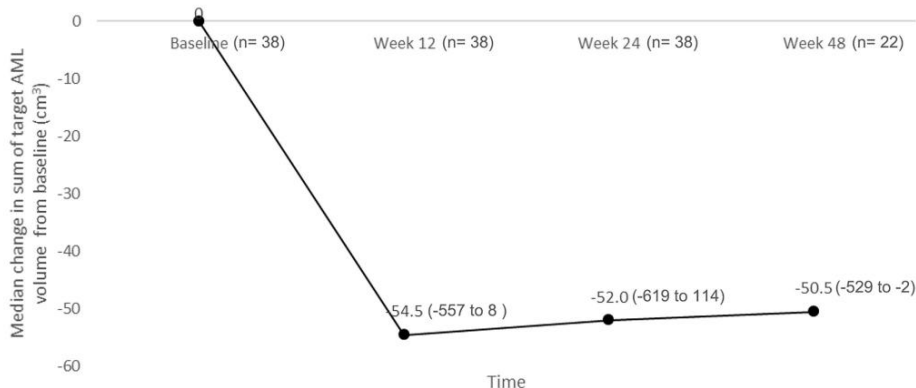


FIGURA 2 | Cambio medio en la suma del volumen objetivo de LMA (mediana con rango).

TABLA 4 | Eventos adversos más frecuentes (incidencias > 10%) según término preferido.

	Everolimus (N=40)	
	Todos los grados n (%)	Grado ≥3 n (%)
Estomatitis	18 (45,0)	2 (5,0)
Úlceras en la boca	15 (37,5)	1 (2,5)
Los triglicéridos en sangre aumentaron	11 (27,5)	1 (2,5)
El colesterol en sangre aumentó	10 (25,0)	0
Hipercolesterolemia	10 (25,0)	0
Hipertrigliceridemia	10 (25,0)	2 (5,0)
Anemia	8 (20,0)	1 (2,5)
Aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea	8 (20,0)	0
Presencia de proteínas en la orina	8 (20,0)	3 (7,5)
Aumento de la alanina aminotransferasa	7 (17,5)	0
La creatinina en sangre aumenta	6 (15,0)	0
Retraso en la menstruación	6 (15,0)	0
Pirexia	6 (15,0)	2 (5,0)
Disminución de peso	6 (15,0)	0
El recuento de glóbulos blancos disminuyó	6 (15,0)	0
Aumento de la aspartato aminotransferasa	5 (12,5)	0
Dermatitis acneiform	5 (12,5)	0
Foliculitis	5 (12,5)	0
Trastorno menstrual	4 (10,0)	0
Diarrea	4 (10,0)	0
Nasofaringitis	4 (10,0)	0
El recuento de neutrófilos disminuyó	4 (10,0)	0
Neumonía	4 (10,0)	0
Proteinuria	4 (10,0)	2 (5,0)
Infección del tracto respiratorio superior		0
Infección del tracto urinario		0

- Los números (n) representan el número de pacientes.

Un paciente con múltiples grados de gravedad para un EA solo se contabiliza bajo el grado máximo. MedDRA versión 23.0, CTCAE versión 4.03.

TABLA 5 | Eventos adversos con sospecha de relación con el fármaco en estudio (incidencia > 10%) según el término preferido.

Término preferido	Everolimus	
	N=40	
	Todos los grados n (%)	Grado ≥3 n (%)
Número de pacientes con al menos un evento	39 (97,5)	11 (27,5)
Estomatitis	17 (42,5)	2 (5,0)
Úlceras en la boca	15 (37,5)	1 (2,5)
Los triglicéridos en sangre aumentaron	11 (27,5)	1 (2,5)
Aumento del colesterol en sangre	10 (25,0)	0
Hipercolesterolemia	10 (25,0)	0
Hipertrigliceridemia	10 (25,0)	2 (5,0)
Aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea	8 (20,0)	0
Presencia de proteínas en la orina	8 (20,0)	3 (7,5)
Aumento de la alanina aminotransferasa	7 (17,5)	0
Anemia	6 (15,0)	1 (2,5)
La creatinina en sangre aumenta	6 (15,0)	0
Retraso en la menstruación	6 (15,0)	0
Disminución de peso	6 (15,0)	0
El recuento de glóbulos blancos disminuyó	6 (15,0)	0
Aumento de la aspartato aminotransferasa	5 (12,5)	0
Dermatitis acneiform	5 (12,5)	0
Foliculitis	5 (12,5)	0
Trastorno menstrual	4 (10,0)	0
El recuento de neutrófilos disminuyó	4 (10,0)	0
Neumonía	4 (10,0)	0
Proteinuria		2 (5,0)

-Los números (n) representan el número de pacientes.

-Un paciente con múltiples grados de gravedad para un EA solo se contabiliza bajo el grado máximo.

MedDRA versión 23.0, CTCAE versión 4.03.

TABLA 6 | Eventos adversos de especial interés en este estudio por agrupación.

Tema de seguridad	Everolimus (N=40)	
	Todas las calificacionesn (%)	Grado ≥3n (%)
Cualquier evento adverso de especial interés	39 (97,5)	11 (27,5)
Estomatitis	32 (80,0)	3 (7,5)
dislipidemia	29 (72,5)	3 (7,5)
Infecciones graves	17 (42,5)	0
Citopenia	14 (35,0)	1 (2,5)
Aumento de creatinina/proteinuria/insuficiencia renal	14 (35,0)	5 (12,5)
Hipersensibilidad (reacciones anafilácticas)	11 (27,5)	1 (2,5)
Fertilidad femenina (incluida la amenorrea secundaria)	9 (22,5)	0
hemorragias	6 (15,0)	0
Desgaste muscular/pérdida muscular	6 (15,0)	0
Neumonitis no infecciosa	2 (5,0)	0

-Los números (n) representan el número de pacientes.

Un paciente con múltiples grados de gravedad para un EA solo se contabiliza bajo el grado máximo. MedDRA versión 23.0, CTCAE versión 4.03.

Terapias de apoyo. No se reportaron nuevas señales de seguridad en este estudio y no hubo interrupciones del tratamiento debido a EA.

Es importante tener en cuenta que la neumonía y la estomatitis son enfermedades conocidas. Efectos de clase de los inhibidores de mTOR. Un buen cuidado bucal y una adecuada higiene bucal.

A estos pacientes se les deben recomendar productos de cuidado (19).

También se ha demostrado que el enjuague bucal profiláctico con esteroides reduce la incidencia de estomatitis inducida por everolimus (20) y podría

Se debe considerar la posibilidad de administrar tratamiento a estos pacientes, y se debe educar al paciente.

Se realizarán estudios de prevención e identificación de infecciones. En

Además del enjuague bucal con esteroides, otros tipos de enjuagues bucales

También se ha demostrado que, junto con una buena higiene bucal, son

eficaz en el control de la estomatitis inducida por everolimus (21)

En el estudio TOSCA, se descubrió que las LMA eran significativamente

Más frecuente en pacientes femeninas, con mayor número de LMA

Lesiones > 3 cm, lesiones en crecimiento, así como intervenciones para leucemia mieloide aguda (LMA)

en comparación con la población masculina (22). Sin embargo, las diferencias

No se informaron sobre la eficacia del tratamiento ni los EA según el género.

Anteriormente. En nuestro estudio, la tasa de respuesta y la incidencia de

Los EA parecían no ser los mismos según el género. Sin embargo, debido a la

un número bastante pequeño de pacientes en cada grupo de género,

Los resultados deben interpretarse con cautela. Se requieren más estudios con

Se debería realizar un mayor número de pacientes para más

evidencia confirmatoria, que puede ayudar a prevenir EA o mejorar

Informar la elección del tratamiento en función del género.

Los resultados positivos de eficacia fueron comparables a los informados en

Estudios previos con everolimus en LMA-ETC (13-15). Mejor

La tasa de respuesta global de leucemia mieloide aguda según el IRC fue del 70 % (IC del 95 %: 53,5, 83,4)

Lo cual fue respaldado además por la magnitud y durabilidad de la

efecto del tratamiento con everolimus en el que una proporción significativa de

Los pacientes tenían evidencia de una reducción sostenida del volumen del tumor en

Semana 48. Esto es similar al resultado de nuestro estudio anterior en

Pacientes chinos en los que la mejor respuesta general a la LMA fue

66,67% a los 12 meses de tratamiento con everolimus (16). Casi todos

Los pacientes (97%) experimentaron una reducción en la suma de volúmenes de

Objetivo de las lesiones de LMA en relación con el valor inicial que indica un diagnóstico clínico

beneficio del everolimus para el tratamiento de pacientes con LMA,

donde el beneficio máximo se puede ver tan pronto como en 12 semanas. En nuestro

En un estudio, los pacientes con LAM respondieron positivamente al everolimus,

con un menor deterioro de la función pulmonar, lo cual también se demostró en

el estudio EXIST-2 (15, 23).

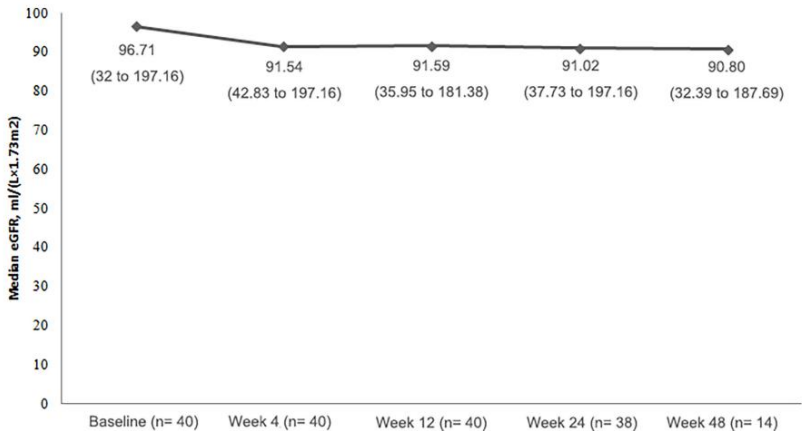


FIGURA 3 | TFGe mediana en cada momento de la visita (mediana con rango).

TABLA 7 | Cambio respecto del valor inicial en las pruebas de función pulmonar por punto temporal.

Valor (Media ± DE)	Línea base n=13	Semana 12 n=13	Semana 24 n=12	Semana 48 n=4
FEV1, L	2,73 ± 0,34	2,77 ± 0,37	2,72 ± 0,42	2,58 ± 0,67
DLCO, %	88,73 ± 19,39	78,46 ± 15,60	81,10 ± 17,98	101,10 ± 24,18
CVF, L	3,18 ± 0,47	3,29 ± 0,53	3,26 ± 0,59	2,78 ± 0,95
FRC, L	2,99 ± 0,78	2,92 ± 0,56	2,87 ± 0,45	3,24 ± 0,81
Capacidad pulmonar total, L	5,11 ± 0,95	5,08 ± 0,53	4,99 ± 0,68	4,30 ± 1,17
Capacidad residual, L	2,02 ± 0,61	1,93 ± 0,49	1,86 ± 0,57	1,93 ± 0,18

FEV1, volumen espiratorio en el primer segundo; DLCO, capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono; FVC, capacidad vital forzada; FRC, capacidad residual funcional.

El beneficio clínico del everolimus puede evaluarse no sólo mediante reduciendo los volúmenes tumorales, sino también por un beneficio clínico directo con Respecto a la preservación de la función renal. Los pacientes con CET generalmente... tienen una función renal peor que la población general (24), Sin embargo, el deterioro de la función renal no es del todo evidente. Entendido. Los pacientes con CET que reciben everolimus a largo plazo tienen Se ha demostrado que tienen una función renal estable, lo cual coincide con Nuestros resultados aquí. El mecanismo de inhibición del everolimus El deterioro de la función renal no es muy conocido, pero es Se planteó la hipótesis de que la activación de mTOR podría ser la razón Disminución de la función renal en pacientes con CET, por lo que es precoz La intervención con inhibidores de mTOR puede ser beneficiosa en Preservación de la función renal (25). Progresión a estadio 4 crónico La enfermedad renal se presentó solo en pacientes que tenían compromiso función renal al inicio (22), por lo que se recomienda una monitorización estrecha. Recomendado. La proteinuria es un EA conocido del inhibidor de mTOR. y la mayoría de los casos pueden ser leves, transitorios o variables en Pacientes con everolimus. Se debe tomar una proteinuria > 1 g/24 h. gravemente y se debe ajustar la dosis de everolimus (25).

En este estudio, sólo hemos hecho un seguimiento de los pacientes durante hasta un año. Tratamiento con everolimus. Idealmente, el everolimus debe tomarse durante un tiempo prolongado. término para mantener la reducción de las lesiones de LMA. En la fase de extensión de EXIST-2, se observó una reducción continua en el tamaño de AML a lo largo de un mediana de 28,9 meses (14). Sin embargo, existe una mayor incidencia de eventos adversos en pacientes chinos en el estándar Dosis recomendada de 10 mg diarios (16) , que también se observa en Nuestro estudio. El uso a largo plazo de everolimus también se asocia con una mayor riesgo de disfunción gonadal y enfermedad pulmonar intersticial (26, 27) Se han utilizado varios métodos diferentes de administración de everolimus. Se han realizado estudios que han reportado una magnitud similar de eficacia. pero con menor incidencia de eventos adversos: intermitente administración, administración secuencial y administración continua de dosis bajas (28-30). Además, los médicos pueden optar por intervención quirúrgica o embolización para eliminar lesiones más grandes lo que puede llevar a una interrupción temprana del tratamiento con everolimus. Se necesitarían más estudios para comprender el nivel óptimo Tratamiento de estos pacientes para prevenir el rebote de la enfermedad.

No se excluyó a ningún paciente de los conjuntos de análisis debido a Desviación del protocolo COVID-19. Los cambios relacionados con La recopilación de evaluaciones de seguridad debido a la COVID-19 no impactar los datos y los análisis de seguridad. Sin embargo, 12 pacientes (30,0%) cambiaron una evaluación y 11 pacientes (27,5%) la pasaron por alto. una visita debido a la pandemia de COVID-19. No hubo mayores Se informaron desviaciones del protocolo relacionadas con la COVID-19 que dieron como resultado cualquier paciente excluido de los conjuntos de análisis. Como el impacto fue mínimo, no se realizó un análisis de sensibilidad.

En general, nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, debido a El pequeño número de muestras en nuestro estudio, los resultados (especialmente aquellos entre géneros) deben interpretarse con cautela. Nuestra Las conclusiones deberían verificarse aún más en estudios con muestras más grandes. tamaño en el futuro. En segundo lugar, el tiempo terapéutico y de seguimiento en nuestro El estudio dura solo un año. Los resultados a largo plazo en pacientes chinos son tan... Los estudios de cohorte con datos mucho más extensos son escasos. En el futuro será necesario ampliar la duración de las investigaciones.

CONCLUSIONES

Con base en los datos de eficacia y seguridad presentados en este estudio, Se ha demostrado que everolimus tiene una buena relación beneficio/riesgo clínico. Perfil en pacientes con LMA-ETC. El tratamiento con everolimus es asociado con respuestas tempranas y duraderas, al tiempo que disminuye Carga tumoral. Los efectos secundarios conocidos del everolimus son leves y manejable. No surgieron nuevas señales de seguridad de este estudio. Por lo tanto, El everolimus es una opción de tratamiento viable para los pacientes chinos con TSC-AML que no requieren intervención quirúrgica inmediata.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Las contribuciones originales presentadas en el estudio se incluyen en El artículo/Material complementario. Para más información, dirigido al autor correspondiente.

DECLARACIÓN DE ÉTICA

Se revisaron los estudios que involucraron participantes humanos y Aprobado por el comité de ética de Peking Union Medical Hospital Universitario, el comité de ética del Ejército Popular de Liberación de China Hospital, el comité de ética del Hospital de Cáncer Afiliado a La Universidad de Fudan, el comité de ética del Hospital de China Occidental, el Comité de ética del Hospital Tongji. Los pacientes/participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio.

CONTRIBUCIONES DEL AUTOR

Conceptualización: HL, YZ. Investigación: HL, XZ, DY, WX y ZH. Administración de proyectos: WW, YZ, GG, GS, WX y ZH. Redacción del borrador original: WW. Redacción, revisión y edición: YZ. GG, GS, WX, ZH, HL, XZ y DY. Todos los autores contribuyeron. el artículo y aprobó la versión presentada.

FONDOS

El estudio fue apoyado por Novartis China.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Los autores agradecen a Emma Bao (Novartis Pharmaceuticals) y a Takashi Kitahara (Novartis Japón) por su asistencia estadística y de programación. Los autores también agradecen a Jiacyi Yu.

REFERENCIAS

1. Franz DN, Bissler JJ, McCormack FX. Complejo de Esclerosis Tuberosa: Manifestaciones Neurológicas, Renales y Pulmonares. *Neuropediatría* (2010) 41(5):199–208. doi: 10.1055/s-0030-1269906

2. Budde K, Gaedeke J. Angiomiolipomas asociados al complejo de esclerosis tuberosa: Enfoque en la inhibición de mTOR. *Am J Kidney Dis* (2012) 59(2):276–83. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.10.013

3. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Esclerosis tuberosa. *Lancet* (2008) 372(9639): 657–68. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61279-9

4. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. El complejo de esclerosis tuberosa. *New Engl J Med* (2006) 355:1345–56. doi: 10.1056/NEJMra055323 . 5.

McCormack FX. Linfangioleiomiomatosis: Actualización clínica. *Chest* (2008) 133(2):507–16. doi: 10.1378/chest.07-0898. 6. Bissler JJ, Kingswood J. Angiomiolipomas renales. *Kidney Int* (2004) 66:924–34. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00838.x

7. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus para el angiomiolipoma en el complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis. *N Engl J Med* (2008) 358(2):140–51. doi: 10.1056/NEJMoa063564

8. Sarraf M, Masoumi A, Castro-Silva FJ, Myers JB, Wilson SS, Schrier RW, et al. Un caso de complejo de esclerosis tuberosa que progresó a enfermedad renal terminal. *Nat Clin Pract Nephrol* (2009) 5(3):172–6. doi: 10.1038/ncpneph1033 9. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K, et al. Angiomiolipoma renal: Relación entre el tamaño del tumor, la formación de aneurismas y la rotura. *Radiology* (2002) 225(1):78–82. doi: 10.1148/radiol.2251011477

10. Krueger DA, Northrup H. Vigilancia y manejo del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. *Pediatr Neurology* (2013) 49:255–65. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002 11. Stuart C, Fladrowski C, Flinn J, Öberg B, Peron A, Rozenberg M, et al. Más allá de las pautas: cómo podemos mejorar la atención médica para las personas con complejo de esclerosis tuberosa en todo el mundo. *Pediatr Neurol* (2021) 123:77–84. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.010

12. Laplante M, Sabatini DM. Señalización de mTOR en el control del crecimiento y la enfermedad. *Cell* (2012) 149(2):274–93. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.017 13.

Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus para el angiomiolipoma asociado con el complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis esporádica (EXIST-2): Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Lancet* (2013) 381:817–24. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61767-X

14. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus para el angiomiolipoma renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis esporádica: extensión de un ensayo controlado aleatorizado. *Nephrol Dial Transplant* (2016) 31(1):111–9. doi: 10.1093/ndt/gfv249 15. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Belousova E, Frost MD, et al. Uso a largo plazo de everolimus en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: actualización de cuatro años del estudio EXIST-2. *PloS One* (2017) 12(8):e0180939. doi: 10.1371/journal.pone.0180939

(Novartis China) y Emily Teng (Novartis Malaysia Sdn Bhd) por brindar asistencia editorial médica con este manuscrito.

MATERIAL COMPLEMENTARIO

El material complementario de este artículo se puede encontrar en línea en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.871723/full#supplementary-material>

16. Cai Y, Guo H, Wang W, Li H, Sun H, Shi B, et al. Evaluación de los resultados de everolimus en el angiomiolipoma renal asociado con el complejo de esclerosis tuberosa en China: un ensayo de dos años. *Orphanet J Rare Dis* (2018) 13(1):43. doi: 10.1186/s13023-018-0781-

y 17. Clopper CJ, Pearson ES. El uso de límites de confianza o fiduciales ilustrado en el caso del binomio. *Biometrika* (1934) 26:404–13. doi: 10.1093/biomet/26.4.404

18. Brookmeyer R, Crowley J. Intervalo de confianza para el tiempo de supervivencia medio. *Biometria* (1982) 38(1):29–41. doi: 10.2307/2530286

19. Davies M, Saxena A, Kingswood JC. Manejo de eventos adversos asociados a everolimus en pacientes con esclerosis tuberosa compleja: una guía práctica. *Orphanet J Rare Dis* (2017) 12(1):35. doi: 10.1186/s13023-017-0581-9 20. Jones VE, McIntyre KJ, Paul D, Wilks ST, Ondreyco SM, Sedlacek S, et al. Evaluación de enjuague bucal Miracle más hidrocortisona frente a enjuagues bucales con prednisolona como profilaxis para la estomatitis asociada a everolimus: un estudio aleatorizado de fase III. *Oncólogo* (2019) 24(9):1153–8. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0340

21. Porta C, Verzoni E, Zai S, Messina C, Ferrari V, Gri N, et al. Uso de un enjuague bucal multicomponente natural más higiene bucal frente a higiene bucal sola para prevenir la estomatitis inducida por everolimus: el ensayo multicéntrico aleatorizado STOP. *Tumori* (2020) 3:300891620915786. doi: 10.1177/0300891620915786 22.

Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Manifestaciones renales del complejo de esclerosis tuberosa: Hallazgos clave del análisis final del estudio TOSCA, centrado principalmente en angiomiolipomas renales. *Front Neurol* (2020), 11:972. doi: 10.3389/fneur.2020.00972

23. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Eficacia y seguridad de sirolimus en linfangioleiomiomatosis. *N Engl J Med* (2011) 364(17):1595–606. doi: 10.1056/NEJMoa1100391 24.

Kingswood JC, Demuth D, Nasuti P, Lucchese L, Gray E, Magestro M, et al. Evaluación en el mundo real de la afectación renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) en el Reino Unido (RU). *Eur Urol Suppl* (2014) 13(1): e318–e318a. doi: 10.1016/S1569-9056(14)60313-4 25. Bissler JJ, Budde K, Sauter M, Franz DN, Zonnenberg BA, Frost MD, et al. Efecto de everolimus en la función renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: evidencia de EXIST-1 y EXIST-2. *Nephrol Dial Transplant* (2019) 34 (6):1000–8. doi: 10.1093/ndt/gfy132 26. Huyghe E, Zairi A, Nohra J, Kamar N, Plante P, Rostaing L, et al. Impacto gonadal de los inhibidores de la vía de la rapamicina (sirolimus y everolimus) en pacientes varones: Panorama general. *Transpl Int* (2007) 20:305–11. doi: 10.1111/j.1432-2277.2006.00423.x

27. Dabydeen DA, Jagannathan JP, Ramaiya N, Krajewski K, Schutz FA, Cho DC, et al. Neumonitis asociada al tratamiento con inhibidores de mTOR en pacientes con carcinoma renal metastásico: Incidencia, hallazgos radiográficos y correlación con el pronóstico clínico. *Eur J Cancer* (2012) 48:1519–24. doi: 10.1016/j.ejca.2012.03.012

28. Hatano T, Inaba H, Endo K, Egawa S. Administración intermitente de everolimus para el angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa. *Int J Urol* (2017) 24:780–5. doi: 10.1111/iju.13428 . 29. Wei C, Tsai J, Sheu J, Chen SL, Tsao TF, Yang SH, et al. Reducción continua de dosis bajas de everolimus en angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa: Un estudio de seguimiento de 48 meses. *J Investig Med* (2018) 0:1–5. doi: 10.1136/jim-2018-000865.

30. Gu L, Peng C, Zhang F, Fang C, Guo G. Everolimus secuencial para el angiolipoma asociado con el complejo de esclerosis tuberosa: Un estudio de cohorte prospectivo. *Orphanet J Rare Dis* (2021) 16:277. doi: 10.1186/s13023-021-01913-2

Conflicto de intereses: HL, XZ, DY, WX y ZH han sido investigadores de este estudio y han recibido subvenciones de investigación (para sus instituciones) de Novartis. Esto no altera nuestro cumplimiento de las políticas de intercambio de datos y materiales. Novartis participó en el diseño, la recopilación, el análisis y la interpretación de los datos del estudio, así como en la decisión de enviarlo para su publicación.

Los restantes autores declaran que la investigación se llevó a cabo en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera construirse como un potencial conflicto de intereses.

Nota del editor: Todas las afirmaciones expresadas en este artículo son exclusivas de los autores y no representan necesariamente las de sus organizaciones afiliadas, ni las del editor, los editores ni los revisores. Ningún producto evaluado en este artículo, ni ninguna afirmación realizada por su fabricante, está garantizada ni respaldada por el editor.

Copyright © 2022 Wang, Guo, Shi, Wei, Hu, Li, Zhang, Ye y Zhang. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución (CC BY). Se permite su uso, distribución y reproducción en otros foros, siempre que se cite al autor original y al titular de los derechos de autor, y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada. No se permite ningún uso, distribución ni reproducción que no cumpla con estos términos.