

ARTÍCULO ORIGINAL

Tratamiento individualizado con everolimus para la tuberculosis

El angiomiolipoma relacionado con la esclerosis promueve la adherencia y la respuesta al tratamiento

Noelle KX Chung^{1,2}, Peter Metherrall³, Janet A. McCormick², Roslyn J. Simms² y Albert CM Ong^{1,2,4}

1 Facultad de Medicina, Universidad de Sheffield, Sheffield, Reino Unido. 2 Instituto Renal de Sheffield, Facultad de Enseñanza de Sheffield. Hospitales NHS Foundation Trust, Sheffield, Reino Unido, Laboratorio 33D, Imagenología Médica y Física Médica, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, Reino Unido y 4Unidad de Nefrología Académica, Departamento de Infección, inmunidad y enfermedades cardiovasculares Facultad de Medicina de la Universidad de Sheffield, Sheffield, Reino Unido

Correspondencia a: Albert CM Ong; Correo electrónico: a.ong@sheffield.ac.uk

ABSTRACTO



Vea el resumen en vídeo de esta contribución

Antecedentes. Everolimus es una posible alternativa a la embolización y la nefrectomía para el tratamiento del angiomiolipoma renal (LMA) asociado al complejo de esclerosis tuberosa (CET). En 2016, el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra (NHS) aprobó su uso en centros regionales para el tratamiento del LMA renal ≥ 30 mm con crecimiento en intervalos. La evidencia de estabilización o reducción de la lesión después de 6 meses es imprescindible para la continuación del tratamiento a largo plazo.

Métodos. De noviembre de 2016 a junio de 2021, todos los pacientes adultos con CET y LMA potencialmente elegibles en Yorkshire y Humber fueron derivados para evaluación y seguimiento. Los pacientes elegibles se sometieron a una resonancia magnética renal (RM) basal y a una RM de seguimiento tras 6 meses de tratamiento con everolimus. El ajuste de la dosis se orientó según los niveles mínimos y la respuesta de la lesión mediante un nuevo protocolo volumétrico de RM 3D.

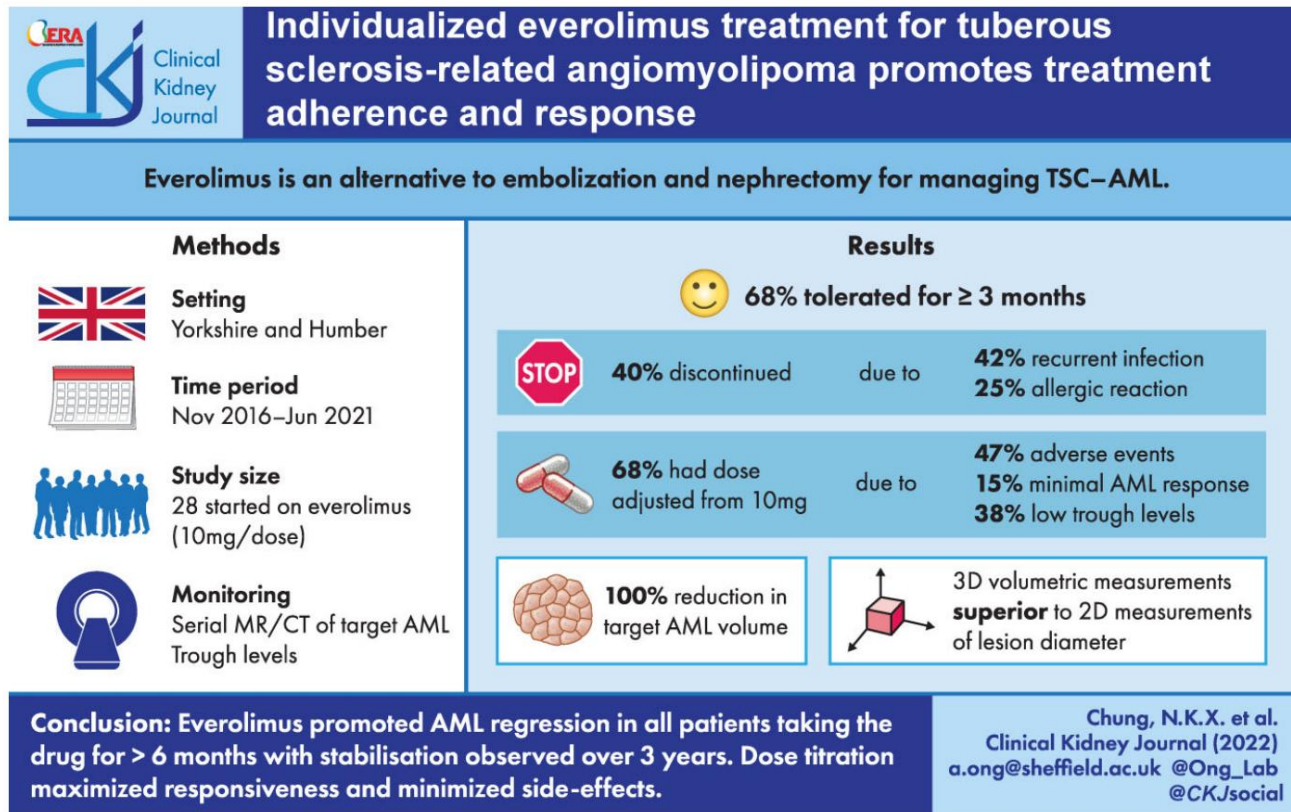
Resultados. De los 28 pacientes que iniciaron el tratamiento, 19 toleraron everolimus durante más de 3 meses. En total, 11 pacientes (40%) interrumpieron el tratamiento, principalmente debido a infecciones recurrentes (42%) y reacciones alérgicas (25%). El 68% requirió ajustes de dosis respecto a la dosis inicial (10 mg) debido a niveles valle subóptimos (38%), respuesta mínima a la LMA (15%) o eventos adversos (47%). La evaluación volumétrica 3D confirmó una reducción del volumen de la LMA de una lesión índice preseleccionada en todos los casos sin tratamiento previo ($n = 14$), lo que demostró ser superior a las mediciones 2D del diámetro de la lesión.

Conclusión. En esta cohorte, everolimus promovió la regresión de la leucemia mieloide aguda (LMA) en todos los pacientes que toleraron el fármaco durante más de 6 meses, con estabilización observada a lo largo de 3 años. Los niveles mínimos permitieron ajustar la dosis individualmente para maximizar la respuesta y minimizar los efectos secundarios. La evaluación del volumen de la lesión mediante resonancia magnética 3D fue superior a las mediciones 2D del diámetro de la lesión para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Recibido: 13/09/2021; Decisión editorial: 05/01/2022

© El/Los autor(es) 2022. Publicado por Oxford University Press en nombre de la ERA. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), que permite la reutilización, distribución y reproducción no comercial en cualquier medio, siempre que se cite correctamente la obra original. Para reutilización comercial, póngase en contacto con journals.permissions@oup.com.

RESUMEN GRÁFICO



Palabras clave: angiomiolipoma, everolimus, monitorización, seguridad, resultado del tratamiento, complejo de esclerosis tuberosa

INTRODUCCIÓN

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad autosómica dominante con una incidencia estimada de 1 de cada 6000 nacimientos [1]. CET es causada por mutaciones en TSC1 o TSC2, y entre el 70 y el 80 % de los casos casos resultantes de mutaciones esporádicas [2]. Estos genes codifican las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente, que regulan la vía de la diana mamífera de la rapamicina (mTOR). TSC es Se diagnostica principalmente clínicamente según los criterios diagnósticos estándar de 2012, realizándose pruebas genéticas en los casos de diagnóstico incertidumbre [3].

La disregulación de la vía mTOR constituye la base molecular de la patología de la TSC. mTOR es una serina-treonina quinasa y forma dos complejos separados, el complejo mTOR 1 (mTORC1) y Complejo mTOR 2 (mTORC2). mTORC1 y mTORC2 se diferencian por sus interacciones, especificidad de sustrato, sensibilidad a la rapamicina o sus respectivos análogos [4]. Funcionalmente, mTORC1 promueve el crecimiento y el metabolismo celular mediante la estimulación del ARNm, traducción, anabolismo y recambio de proteínas, mientras que mTORC2 Regula la proliferación y supervivencia celular mediante la regulación de la organización del citoesqueleto, la migración celular, el transporte de iones y apoptosis [5].

Los angiomiolipomas (LMA) son comunes en la esclerosis tuberosa y se presentan en El 80% de los pacientes con CET son la principal causa de muerte en adultos. TSC debido a ruptura tumoral, sangrado e insuficiencia renal [6, 7]. Son tumores mesenquimales benignos formados por células displásicas, vasos sanguíneos, células musculares lisas y tejido adiposo que se originan a partir de células epiteloides perivasculares [8]. Las LMA son típicamente asintomático, de crecimiento lento, bilateral y multifocal. Sin embargo,

La leucemia mieloide aguda ≥4 cm puede volverse sintomática en el 68-80% de los pacientes, con Dolor en el flanco, hematuria o masa palpable, con un 50-60% presentando hemorragia [9]. Además, la leucemia mieloide aguda (LMA) puede comprimir el parénquima renal normal, lo que eventualmente resulta en enfermedad renal terminal.

Insuficiencia [10]. Las opciones para el tratamiento agudo de la leucemia mieloide aguda relacionada con la leucemia mieloide aguda (LMA)

Las hemorragias incluyen la embolización y la cirugía. Sin embargo, estas no son adecuados para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda a largo plazo, ya que El procedimiento también dañará el parénquima sano circundante.

[11]. Además, las leucemias mieloides agudas renales coalescentes son difíciles de tratar. forma y la recurrencia requiere una intervención repetida [12].

El inhibidor de mTOR everolimus ofrece una medicina de precisión Enfoque para tratar el mecanismo subyacente de la enfermedad en la CET, La naturaleza multifocal de las leucemias mieloides agudas (LMA), minimizando la recurrencia y abordando otras características sistémicas del CET. Everolimus actúa directamente. Se une a mTORC1 y lo inhibe, interrumpiendo la traducción del ARNm. de proteínas implicadas en el crecimiento celular, el metabolismo y la angiogénesis [12]. En consecuencia, el examen de everolimus en un El estudio del complejo de esclerosis tuberosa (EXIST)-2 demostró la eficacia del everolimus para reducir el crecimiento de las LMA [13]. Además, los ensayos EXIST-1 y -3 demostraron que everolimus mejoró otras características del TSC, incluidos los astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA), la frecuencia de las convulsiones y las lesiones cutáneas [14, 15].

La Conferencia de consenso internacional sobre el complejo de esclerosis tuberosa de 2012 recomendó los inhibidores de mTOR, selectivos

Embolización o nefrectomía parcial como opciones de tratamiento de segunda línea para la leucemia mieloide aguda (LMA) renal asintomática asociada a TSC con un diámetro de >3 cm [7]. En 2016, el Servicio Nacional de Salud (NHS), Inglaterra aprobó el uso de everolimus para el tratamiento

Tratamiento de las leucemias agudas (LAM) asociadas a CET mediante centros especializados. Las indicaciones aprobadas fueron: (i) LMA relacionadas con un diagnóstico clínico de CET; y (ii) LMA de >3 cm de diámetro con crecimiento interválico [16]. El Servicio Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra también exigió evidencia de estabilización y reducción del tamaño de las LMA mediante resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) renales tras 6 meses de tratamiento para la continuación del mismo a largo plazo [16]. También es necesario un seguimiento clínico cuidadoso a largo plazo de los pacientes tratados para detectar toxicidad y efectos secundarios [17-19].

Existen datos limitados a largo plazo y en la práctica clínica sobre el uso de everolimus en la leucemia mieloide aguda (LMA) renal. Hasta donde sabemos, solo se han publicado dos estudios pequeños que analizaron los resultados de everolimus durante más de 3 años: un estudio español con cuatro pacientes durante 6 años [20] y un estudio chino con ocho pacientes durante 3 años [21]. Ambos estudios mostraron perfiles de eficacia y seguridad similares a los del estudio EXIST-2. En este artículo, presentamos datos de 5 años (2016-21) sobre el manejo y los resultados de pacientes con CET remitidos a un centro regional especializado del Reino Unido, que fueron evaluados y comenzaron el tratamiento con everolimus. Informamos sobre nuestra experiencia en el seguimiento de la respuesta al tratamiento mediante un novedoso análisis de imágenes de volumen 3D, los niveles mínimos séricos y la tolerabilidad general del everolimus.

MATERIALES Y MÉTODOS

Referencias de pacientes

En septiembre de 2016, se estableció en Sheffield una clínica regional de everolimus dirigida por consultores para el CET renal, tras la aprobación de everolimus para el tratamiento de la LMA con CET por parte del NHS England para su prescripción a través de centros terciarios expertos aprobados y su administración a través del programa BlueTeq High-Cost Drug. Como único centro regional para adultos en Yorkshire y Humber (YnH), todas las derivaciones para esta indicación en la región, una población de aproximadamente 5 millones, se evaluaron en Sheffield. La distribución de las especialidades de derivación y las derivaciones de las diferentes subregiones se muestra en la Figura 1 y los datos suplementarios, Tabla S1. El diagnóstico de CET se confirmó clínica o genéticamente de acuerdo con los criterios diagnósticos establecidos por el Grupo de Consenso Internacional del Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012 [3]. La elegibilidad para el tratamiento se ajustó a los criterios del NHS England [16, 22].

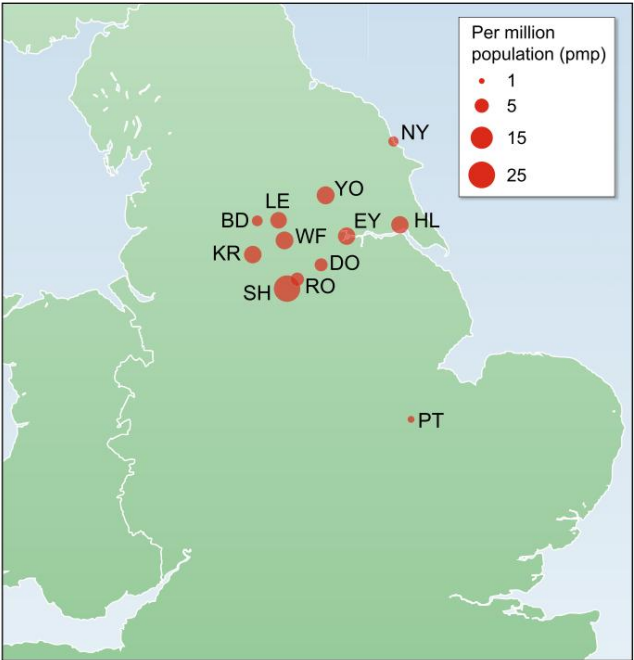
Inicio, titulación y seguimiento de fármacos

Todos los pacientes elegibles comenzaron con everolimus (10 mg al día) y se les realizó un seguimiento mensual durante los primeros 3 meses o hasta que alcanzaron la estabilidad clínica con el tratamiento. Los pacientes tuvieron acceso telefónico a una enfermera clínica especialista para recibir asesoramiento. Los eventos adversos se monitorizaron mediante los eventos notificados por el paciente, análisis de sangre y de orina, y se clasificaron según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos 3.0 [23]. Se midieron los niveles mínimos en cada visita clínica y se enviaron a un laboratorio central (Hospital St. Georges, Londres). La dosis diaria se ajustó a un rango terapéutico de 5-15 ng/mL, la tolerabilidad de los eventos adversos y la respuesta a la LMA. Durante enfermedades intercurrentes (generalmente infecciones), el tratamiento se interrumpió temporalmente hasta por 4 semanas. En los pacientes en los que la interrupción del tratamiento superó las 4 semanas, se consideró la interrupción del tratamiento y se recalculó la duración de cualquier restablecimiento posterior. Características basales.

incluidos los datos demográficos y los resultados de imágenes, que se obtuvieron y registraron desde el inicio del tratamiento hasta la última visita a la clínica.

Protocolo de imágenes por resonancia magnética/tomografía computarizada

Se realizó una resonancia magnética renal (ocasionalmente una TC) al inicio, a los 6 meses y anualmente a partir de entonces. Se utilizó la misma técnica de imagen.



Catchment (CCG):

SH Sheffield	WF Wakefield	DO Doncaster	RO Rotherham
LE Leeds	HL Hull	BD Bradford	PT Peterborough
YO York	EY East Riding of Yorkshire	NY North Yorkshire	KR Kirklees

FIGURA 1: Mapa de derivaciones de pacientes con síndrome de Turner y leucemia mieloide aguda a Sheffield desde la región de Yorkshire y Humber y fuera de ella entre 2016 y 2021. El tamaño de los círculos es proporcional al número de pacientes derivados por millón de habitantes.

Se utilizó en cada paciente. Las imágenes de RM se adquirieron con escáneres Avanto Refit de 1.5 T o Area de 1.5 T, siguiendo las secuencias que se muestran en la Tabla S2 de los datos suplementarios. Un radiólogo determinó la lesión más definida y la utilizó como lesión diana. El volumen y el diámetro se midieron al inicio y en todos los estudios de seguimiento por un único analista (PM).

Al inicio del estudio, se midió el volumen de la lesión segmentando cada corte con el software comercial MIM Maestro (MIM Software Inc., Cleveland, OH, EE. UU.). Todas las secuencias se visualizaron en el mismo monitor y cualquier desalineación entre imágenes se corrigió con una herramienta de registro rígido localizado. El contorno se delineó utilizando la secuencia con la mejor demarcación del límite de la lesión; esto varía entre pacientes debido a la variación en la composición tisular encontrada en las LMA. El contorno se visualizó simultáneamente en todas las imágenes. El diámetro máximo oblicuo de la lesión se calculó automáticamente a partir del volumen. En el seguimiento, se utilizó la misma secuencia para segmentar la lesión objetivo. Se utilizó un flujo de trabajo de recontorneado adaptativo y deformable disponible en MIM Maestro para segmentar automáticamente la lesión en el estudio de seguimiento [24].

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media ± desviación estándar para datos con distribución normal, o mediana con rango intercuartil de percentiles 25 y 75 (RIC 25, RIC 75) para datos con distribución no normal, según las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilks. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Se excluyeron del análisis todos los datos faltantes. Los cambios en el diámetro y el volumen del LMA diana se analizaron mediante la prueba t pareada y la prueba de Wilcoxon.

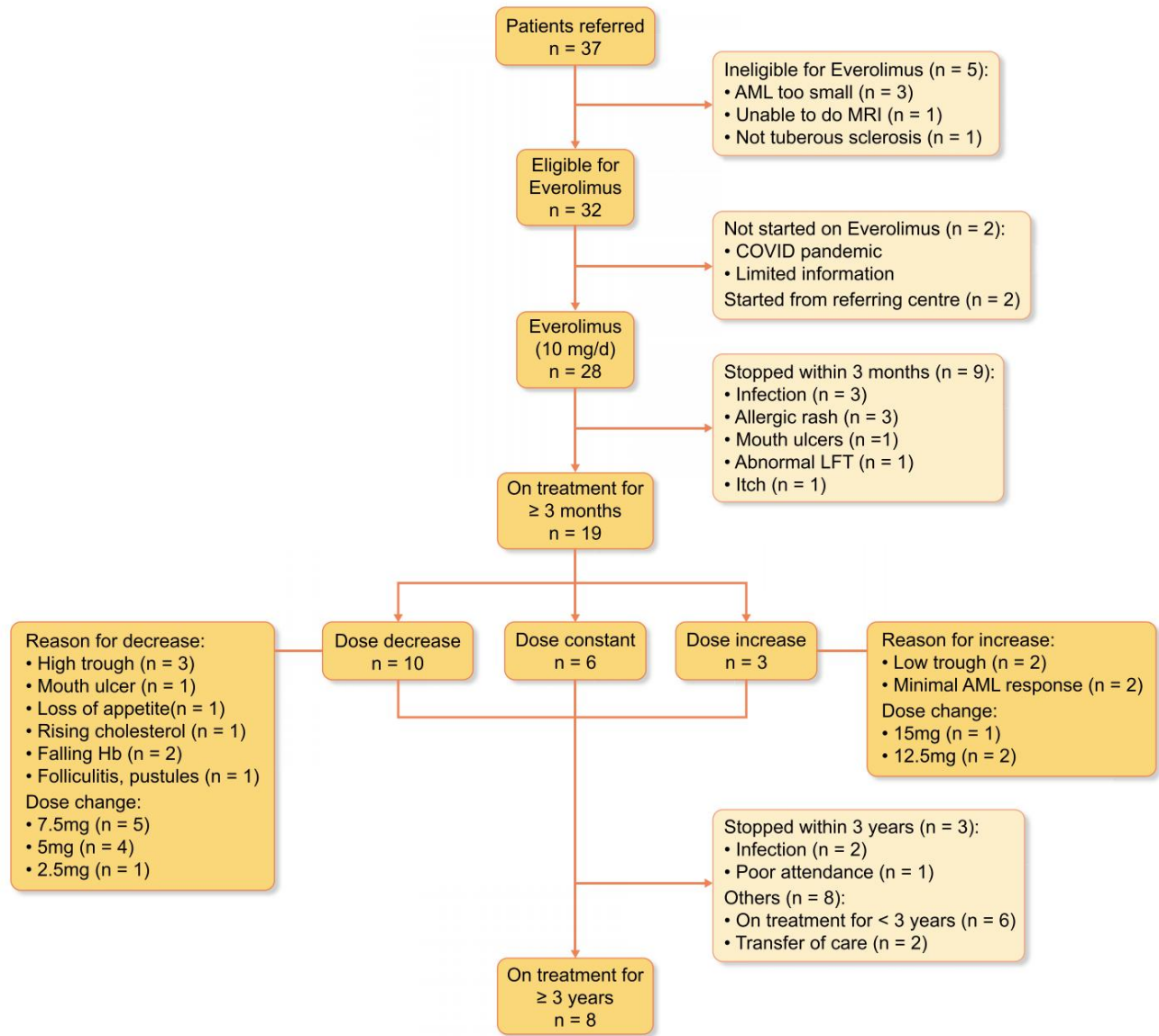


FIGURA 2: Diagrama de flujo que resume a 37 pacientes con síndrome de Turner remitidos para evaluación de elegibilidad para el inicio de everolimus y sus resultados a lo largo de 55 meses. Pruebas de función hepática (PFH), función hepática. prueba.

prueba de rangos con signo, respectivamente. Un nivel $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron Formado con SPSS versión 26.

Declaración de ética

Los pacientes que se sometieron a pruebas genéticas para la CET en el NHS del Reino Unido dieron su consentimiento individual. Todos los datos se han anonimizado en esta evaluación del servicio.

RESULTADOS

Patrones de referencia y experiencia general

Entre septiembre de 2016 y junio de 2021, 37 pacientes adultos con CET y LMA fueron remitidos a Sheffield para considerar el tratamiento con everolimus. Aunque la mayoría eran de...

En Sheffield, el 62 % provenía de hospitales de medicina general u otros hospitales dentro y fuera de la región (Figura 1, Datos suplementarios, Tabla S1). Se observó una amplia variación en el número de derivaciones (expresadas por millón de habitantes) desde diferentes subregiones, que oscilaba entre 0,98 (Cambridgeshire) y 22,6 (Sheffield). Excluyendo al paciente de Cambridgeshire (derivado desde fuera del área de influencia habitual), el número total de derivaciones desde la región YnH (población total de 5 018 000) durante este período fue de 36, lo que representa una tasa de 7,8 por millón de habitantes (pmp). De estos, 19 pacientes continuaban en tratamiento después de 12 meses, lo que equivale a 3,8 pacientes pmp/año. Con base en las cifras de la puesta en servicio del NHS en 2016 para una población total del Reino Unido de 63,5 millones y las tasas anuales estimadas de pacientes con TS-AML en tratamiento después de 12 meses para la población regional (calculadas en 2,38 pmp, YnH), esto representa un número de pacientes tratados un 37 % mayor al año.

La Figura 2 resume la vía de tratamiento y los resultados clínicos de estos pacientes. Veintiocho pacientes sin tratamiento previo con everolimus.

Tabla 1. Datos demográficos iniciales de los pacientes que comenzaron a tomar everolimus en nuestro centro

Característica	Everolimus, N = 28	Ensayo EXIST-2, N = 112
Edad, años (media ± DE)	34,4 ± 13,8	32,5 ± 10,4
Edad, categoría, años, n (%)		
<30	11 (39)	49 (44)
≥30	17 (61)	63 (56)
Género, n (%)		
Masculino	10 (36)	39 (35)
Femenino	18 (64)	73 (65)
Raza, n (%)		
Blanco	25 (89)	99 (88)
asiático	2 (7,1)	11 (9,8)
africano negro	1 (3,6)	0
Diagnóstico, n (%)		
esclerosis tuberosa	a27 (96)	107 (96)
Epilepsia, n (%)		
Presente	23 (82)	
0 AE	4 (14)	
1 AE	6 (21)	
2 AE	11 (39)	
3 AE	2 (7.1)	
Ausente	5 (18)	
Función renalb, n (%)		
Enfermedad renal crónica tipo 1	13 (68)	104 (92.9)
Enfermedad renal crónica tipo 2	2 (11)	
ERC 3	4 (21)	
Enfermedad renal crónica tipo 4	0	
Enfermedad renal crónica 5	0	
Cirugía renal previa		
Cirugía renal previa relacionada con LMA, n (%)	6 (21)	42 (38)
Nefrectomía previa	1 (3.6)	21 (19)
Historia familiar, n (%)		
Presente	2 (7.1)	
Ausente	25 (89)	
Desconocido	1 (3.6)	

aUn paciente con múltiples leucemias mieloides agudas no cumplía los criterios genéticos ni clínicos para la esclerosis múltiple de células T.
bFunción renal basal de pacientes tratados con everolimus durante >3 meses.
FAE, fármacos antiepilépticos; ERC, enfermedad renal crónica.

El 75,7 % de los pacientes comenzaron con everolimus, con una mediana de duración del tratamiento de 19,5 (rango: 0,5-46) meses. Esto incluyó a dos pacientes que habían recibido tratamiento previo con sirolimus, pero que fueron transferidos a everolimus de acuerdo con las directrices del NHS England. Cuarenta El porcentaje (11/28) interrumpió el tratamiento debido a una infección (33,3%), inasistencia (8,3%) u otro evento adverso (58,3%): 32% (9/28) interrumpido dentro de los 3 meses. Pacientes que no interrumpieron tratamiento dentro de los 3 meses pudieron tolerar el tratamiento para al menos 12 meses (n = 19). De estos, el 73,7 % (14/19) experimentaron interrupciones de dosis (37%) y/o reducciones de dosis (68%), un porcentaje similar proporción con respecto a EXIST-2 (80%) [13]. De hecho, solo el 31% (6/19) mantuvo su dosis original de 10 mg: el 52% (10/19) tuvo reducciones de dosis debido a niveles mínimos altos o eventos adversos, mientras que el 16% (3/19) tuvo un aumento de dosis debido a niveles mínimos bajos y leucemia mieloide aguda mínima. respuesta a 10 mg.

Datos demográficos de referencia

Los datos demográficos de referencia de nuestra cohorte se resumen en Tabla 1. Se encontró una distribución similar de sexo, edad y raza en la Ensayo EXIST-2, donde el 64% eran mujeres, la edad media fue de 34,4 ± 13,8 años y la etnia era predominantemente blanca (89%) [13]. El ochenta y dos por ciento (23/28) tenía epilepsia diagnosticada al inicio del estudio, El 21% (6/21) reportó embolización previa y 1 paciente tuvo una

Nefrectomía parcial. El ochenta y nueve por ciento (25/28) tuvo un resultado negativo. Historia familiar.

Función renal basal

Todos los pacientes tratados con everolimus durante >3 meses tenían una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal de ≥30 ml/min/1,73 m2, la mayoría con una TFG basal de ≥90 ml/min/1,73 m2: enfermedad renal crónica (ERC) estadio 1 (68%), ERC estadio 2 (11%), Estadio 3 de ERC (21%). Todos los pacientes (n = 19) mantuvieron el mismo Estadio de la ERC como valor basal durante todo el tratamiento, sin cambios significativos en la TFGe. Se observó una correlación negativa entre TFG basal y edad que indican la probable pérdida de la función renal con el tiempo debido a la LMA (Figura 3).

Eventos adversos

De los 28 pacientes que iniciaron el tratamiento con everolimus, 4 (14%) no experimentaron ningún efecto adverso. La infección fue el más frecuente. causa de interrupción del tratamiento (33%). La más común Los eventos adversos no infecciosos experimentados fueron úlceras bucales. (29%) e hipercolesterolemia (29%) (Tabla 2, Suplemento datos, Tabla S3). Solo a un paciente se le suspendió el tratamiento con everolimus. debido a pruebas de función hepática anormales.

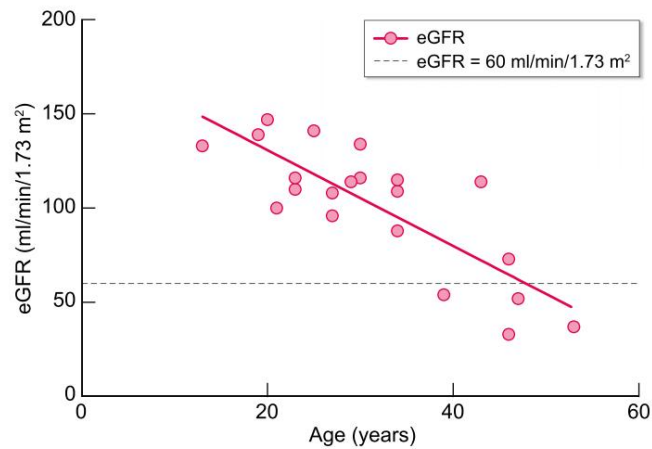


FIGURA 3: Edad y función renal (TFGe) de pacientes tratados con everolimus durante >3 meses en su visita de evaluación inicial.

Tabla 2. Eventos adversos reportados o detectados

Evento adverso	n (%)	Número de pacientes quien discontinuó tratamiento debido a efecto adverso, n (%)
Úlceras bucales	8 (29)	1 (3.6)
Hipercolesterolemia	8 (29)	0
Infección	9 (32)	5 (18)
VERANO	4 (14)	2 (7.1)
LRTIb	2 (7.1)	1 (3.6)
UTIc	3 (11)	0
Septicemia	1 (3.6)	1 (3.6)
Infección de oído	1 (3.6)	1 (3.6)
Resultados de laboratorio anormales		
Anemia	6 (21)	0
LFTd trastornado	2 (7.1)	1 (3.6)
Trombocitopenia	2 (7.1)	0
glucosa elevada	1 (3.6)	0
Erupción	5 (18)	3 (11)
Lesión cutánea parecida al acné	3 (11)	0
Picor	2 (7.1)	1 (3.6)
Otros	4 (14)	0

aInfección del tracto respiratorio superior.
bInfección del tracto respiratorio inferior.
cInfección del tracto urinario.
dPrueba de función hepática.

Proteinuria

Ningún paciente presentó proteinuria clínicamente significativa (<50 mg/mmol). Antes de comenzar con everolimus, el 31% (5/16) había... Proteinuria >50 mg/mmol tras iniciar everolimus. La proteinuria volvió a los niveles basales en tres pacientes tras la dosis. reducción y/o control de la presión arterial. En otros dos pacientes, El everolimus se suspendió por otras razones. Se realizó un análisis de orina. No se realizó en tres pacientes debido a dificultades para obtenerla. muestras de orina.

Hipertensión

Un total de 16% (3/19) desarrollaron hipertensión después de comenzar everolimus, de los cuales dos pacientes presentaron un aumento asociado en la pro-

teinuria. La hipertensión y la proteinuria se normalizaron (n = 2). o mejorado (n = 1) usando ramipril.

Hematología

Un total de 21% (4/19) experimentaron un empeoramiento de la anemia después de comenzar el tratamiento con everolimus: los tres pacientes con anemia de grado 2 La anemia tenía anemia basal de grado 1. En un paciente, la caída En hemoglobina, se correlacionó con un nivel mínimo por encima del rango terapéutico y los niveles de hemoglobina se corrigieron tras una reducción de dosis para alcanzar niveles terapéuticos. El 11 % (2/19) desarrolló trombocitopenia, asociada con niveles mínimos elevados. En un paciente, la trombocitopenia se resolvió en ambos pacientes tras la reducción de la dosis. Todos los pacientes presentaron un recuento leucocitario normal. Durante el tratamiento.

Pruebas de función hepática

En un paciente, se suspendió el everolimus debido a una enfermedad de grado 3. Aumento de las transaminasas al mes. En pacientes que toman everolimus Durante más de 3 meses, se observaron transaminasas alteradas (ALT, AST) en el 26% (5/19). Un paciente presentó niveles elevados de transaminasas al inicio, que se mantuvieron estables durante todo el tratamiento. curso. Los cuatro pacientes restantes tenían transaminasas normales. niveles basales antes de iniciar el tratamiento: el trastorno En los niveles de transaminasas se atribuyó a la estatina concomitante. tratamiento (dos), una causa incierta que se resolvió espontáneamente (uno) o a everolimus (uno). Finalmente, un paciente experimentó Un aumento en los niveles de gamma-glutamyl transferasa durante el tratamiento que se estabilizó sin cambios de dosis.

Cambios metabólicos

Everolimus no se asoció con diabetes de nueva aparición en Este estudio. Los niveles de colesterol sérico aumentaron en un 47%. (9/19), con un 37% (7/19) alcanzando los niveles indicados para los medicamentos para reducir el colesterol: los medicamentos para reducir el colesterol redujeron el colesterol niveles en seis pacientes.

Niveles mínimos y posibles interacciones farmacológicas

Los niveles mínimos superaron el rango terapéutico en el 11% (2/19). Dos fármacos, inhibidores de la ECA (n = 6) y carbamazepina (n = 7), con interacciones conocidas con everolimus (mayor riesgo de angioedema y reducción de la concentración de everolimus, respectivamente), se prescribieron con frecuencia [25, 26]. Ningún paciente experimentó angioedema en nuestro estudio. Tres pacientes que tomaban carbamazepina presentaron niveles mínimos bajos, lo que requiere un aumento de la dosis a 12,5 mg y 15 mg, respectivamente, mientras que el paciente restante tuvo una reducción de dosis debido a eventos adversos.

Respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento en 14 pacientes sin tratamiento previo con everolimus se analizó mediante análisis volumétrico 3D basado en RM o TC seriadas. imágenes como se muestra en la Tabla 3. Ningún paciente tuvo progresión de LMA, definida a partir de EXIST-2 como un aumento ≥25 % en el volumen de LMA. o ≥20% de aumento en el volumen de cualquiera de los riñones desde el valor inicial, nuevo LMA ≥1 cm o sangrado relacionado con LMA de grado ≥2 [27]. Excluimos Pacientes en tratamiento previo con sirolimus (n = 2), no disponible exploraciones previas al tratamiento (n = 1) o posteriores al tratamiento (n = 1). Se obtuvieron mediciones volumétricas por RM del índice AML en 13 pacientes mientras se medía por TC el volumen renal total (TKV) se obtuvo en un paciente (Figura 4). La media máxima

Tabla 3. Respuesta al tratamiento con everolimus según el análisis volumétrico 3D de una lesión de LMA diana

	n=19	
Pacientes en tratamiento durante más de 6 meses	19	
Incluido en el análisis	13	
Excluidos del análisis	6	
Mediciones de AML	Base	A los 6 meses de tratamiento
Volumen medio (RIC 25, RIC 75) del AML objetivo (ml)	11,6 (7,8, 40,1) 4,2	7,6 (4,1, 7,6)
Diámetro máximo medio del AML objetivo (cm)	± 1,5	4,0 ± 1,9
Reducción media del volumen de AML objetivo (%)		36,5 ± 25,5

aExcluido debido a información insuficiente (5), en su lugar se tomó la medición del volumen renal total (1) bPrueba de rangos signados de Wilcoxon. cPrueba t pareada.

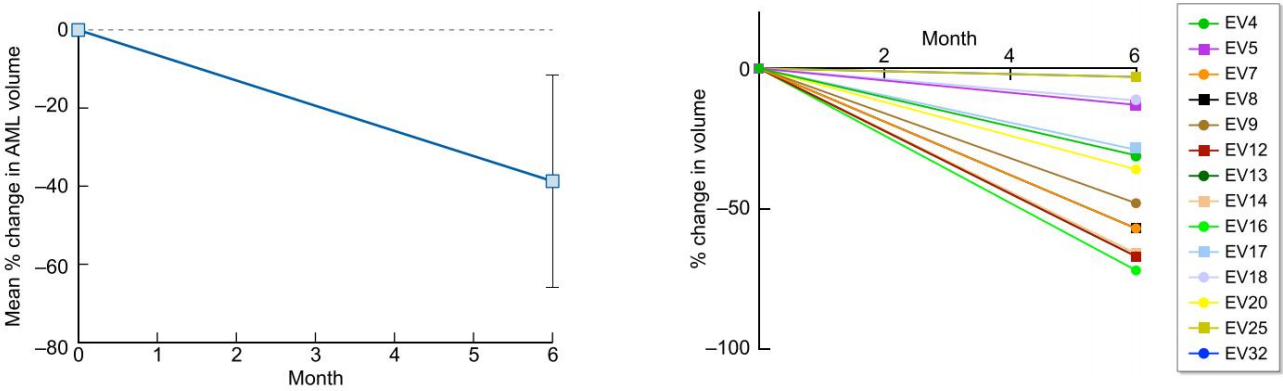


FIGURA 4: Cambio porcentual en el volumen objetivo de LMA durante el curso del tratamiento para pacientes tratados con everolimus durante >6 meses con exploraciones de resonancia magnética basales y seriadas disponibles (n = 14).

El diámetro basal del LMA índice fue de 4,2 ± 1,5 cm, con una mediana de volumen correspondiente de 11,6 (7,8, 40,1) cm³ (n = 13). Tras 6 meses de tratamiento, el diámetro máximo medio del LMA índice fue de 4,0 ± 1,9 cm, con una mediana de volumen de 7,6 (4,1, 7,6) cm³, lo que equivale a una reducción media del volumen a los 6 meses del 36,5 ± 25,5 % con respecto al valor basal. En el paciente sometido a TC, se observó una reducción del 34 % en el volumen total de la tráquea a los 6 meses.

También comparamos los cambios en el diámetro máximo de la lesión con el volumen en cada paciente. En ocho pacientes, la disminución del diámetro se asoció con una reducción del volumen, como era previsible. Sin embargo, en cinco pacientes, se observó un aumento del diámetro a pesar de una reducción del volumen a los 6 meses (Datos suplementarios, Figura S1). En un paciente con una lesión índice que no respondía a los 6 meses (EV20), se analizó retrospectivamente una segunda lesión que mostró una reducción del volumen.

En los datos suplementarios, figura S2, se muestra una imagen de resonancia magnética seriada representativa. La reducción del volumen de la LMA en la mayoría de los pacientes fue mayor a los 6 meses, en comparación con las exploraciones posteriores. Se observó que el tamaño de la LMA o el VRT se estabilizaron después de 6 meses en todos los pacientes sin tratamiento previo con imágenes disponibles (n = 12): el 67 % (8/12) logró reducciones adicionales durante 18-42 meses, mientras que el 33 % (4/12) mantuvo la enfermedad estable. No se dispuso de imágenes posteriores en ninguno de los dos pacientes. Nuestros resultados confirman informes previos sobre la eficacia de everolimus en el crecimiento de la LMA en la práctica clínica habitual [13, 20, 28].

DISCUSIÓN

Este artículo presenta la serie de casos clínicos más extensa hasta la fecha de pacientes con LMA-ETC tratados con everolimus durante 5 años. Nuestra experiencia confirma la eficacia de everolimus en el tratamiento de la LMA, pero

Proporciona datos valiosos de la práctica clínica sobre la tolerabilidad del paciente y la experiencia en el manejo de su uso seguro y eficaz en la clínica. En general, los eventos adversos, en particular las úlceras bucales y las erupciones cutáneas, fueron más frecuentes durante los primeros 3 meses de tratamiento, lo que provocó las interrupciones más frecuentes durante este período (n = 9). Pacientes que toleraron everolimus durante 3 meses (n = 19) pudieron continuar el tratamiento durante al menos 12 meses. La interrupción del tratamiento después de 12 meses (n = 3) fue poco frecuente, pero se debió a infecciones recurrentes (n = 2) y a la inasistencia a la clínica (n = 1). Los eventos adversos observados fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de everolimus y fueron en su mayoría de bajo grado, salvo un único aumento de transaminasas de grado 3 [23]. Las úlceras bucales (29 %) y la hipercolesterolemia (29 %) fueron los eventos adversos registrados con mayor frecuencia, con frecuencias similares a las del estudio EXIST-2 de 4 años [27]. Esto contrasta con una incidencia mucho mayor de estomatitis, que se presentó en el 91 % (46/47) de los pacientes en un estudio observacional japonés de 2 años con 47 pacientes, lo que sugiere diferencias étnicas en el perfil de eventos adversos [28].

En general, la dosis diaria promedio prescrita fue de 8,4 mg, similar a los 8,6 mg del estudio EXIST-2. No obstante, solo el 33 % de los pacientes (7/21) alcanzaron niveles mínimos dentro del rango terapéutico en cualquier momento del tratamiento, independientemente de la dosis. A pesar de los niveles subóptimos, se observó una buena respuesta radiológica en dos pacientes, pero una respuesta mínima en otros tres. Las directrices del Servicio Nacional de Salud de Inglaterra indican que el tratamiento debe suspenderse si no se estabiliza la leucemia mieloide aguda (LMA) después de 6 meses de tratamiento con everolimus. a la dosis máxima tolerada hasta una dosis diaria de 10 mg [16]. Nuestros hallazgos indican que algunos pacientes pueden requerir más de 10 mg para lograr una respuesta óptima. Una respuesta radiológica en el volumen de AML se definió como una reducción ≥50% en el volumen de AML desde el inicio, mientras que la enfermedad

La estabilización se definió como una reducción <50% en el volumen de AML desde el valor inicial y un aumento de <25 % en el volumen de AML sobre el nadir [27]. A los 6 meses, el volumen de AML se redujo en ≥50% en el 36% (5/14) de pacientes con imágenes disponibles en nuestra cohorte, una respuesta más baja tasa en comparación con EXIST-2 (55%) (39/71) [13]. En el estudio ampliado En el ensayo EXIST-2, el 58% de los pacientes lograron una respuesta radiológica en cualquier momento, mientras que el 30,4% logró una enfermedad estable [27], mientras que el 43% (6/14) logró una respuesta de reducción de volumen en cualquier momento mientras El 57% restante (8/14) alcanzó la estabilidad de la enfermedad en nuestro estudio. Una posible diferencia es que monitoreamos la respuesta de un Se observó una única lesión índice en casi todos los casos (13/14), mientras que EXIST-2 midió el volumen total de varias LMA diana. La respuesta a la LMA se ha definido de forma diferente en los estudios publicados. con varias medidas de diámetros del riñón más grande [29] o la suma de los volúmenes de varios AML objetivo [30–33]. Descubrimos que el análisis del volumen de AML a partir de la reconstrucción de MRI 3D fue más preciso para determinar la respuesta de AML que Diámetro. Todos los pacientes con respuesta radiológica a los 6 meses. demostraron estabilidad (n = 4) o disminuciones adicionales (n = 8) en el volumen de LMA en las imágenes anuales subsiguientes. Esto confirma datos del ensayo ampliado EXIST-2 de reducción persistente en Volumen de LMA en el 85,7 % de los pacientes durante un período de tratamiento prolongado de hasta 55 meses, con un 81,3 % de progresión de LMA precedida mediante reducción o interrupción de la dosis [27]. Otros estudios publicados También respaldan los efectos duraderos del everolimus en la estabilización de la leucemia mieloide aguda [20, 21]. Nuestra observación de que la TFG basal disminuye con el aumento La edad concuerda con la literatura, que muestra una mayor La función renal disminuye con la edad en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y carcinoma esclerosante transdérmico (TSC) en comparación con la población general [32]. La ERC es más frecuente en TSC en comparación con una población de la misma edad, con un 40 % con deterioro significativo de la TFGe (<60 ml/min/1,73 m²) en pacientes mayores de 30 años [33, 34]. En general, el 4,1 % de los pacientes con TSC Según se informa, alcanzó la etapa 3/4 de ERC, mientras que el 4,4 % desarrolló insuficiencia renal terminal, con una edad media de 58,5 años [34]. Una mayor gravedad de la enfermedad de leucemia mieloide aguda también se correlaciona con una enfermedad renal crónica avanzada y la edad, lo que implica una progresión de la LMA con el tiempo [32, 35]. Nuestro estudio Se demostró la preservación de la función renal basal durante todo el tratamiento, lo que indica beneficios adicionales del everolimus en la reducción del deterioro de la función renal asociado a la CET. Seguimiento similar. Los datos de EXIST-2 mostraron estabilización o mejora de la media eGFR, con disminución de la función renal observada solo en unos pocos pacientes con un eGFR basal <30 ml/min/1,73 m2 [36]. Los mecanismos subyacentes por los cuales everolimus ralentiza la función renal asociada a la CET Sin embargo, la disminución de la TFGe no está clara, pero podría incluir un impacto directo. efecto sobre la reducción de AML u otros efectos celulares mediados directamente por mTORC1 [37]. Las limitaciones inherentes de nuestro estudio radicarón en que se trataba de un único centro regional de pacientes adultos con CET de etnia predominantemente blanca, lo que limitaba la generalización de nuestros resultados a poblaciones pediátricas y de otras razas. Solo recibimos derivaciones. relacionados con las leucemias mieloides agudas renales y no registraron datos de manera sistemática sobre la prevalencia de características extrarrenales o su respuesta a everolimus. Nuestros datos sugieren que más pacientes en nuestra región Se están iniciando tratamientos con everolimus en una proporción mayor a la estimada originalmente. por los comisionados. Sería interesante investigar la posible variación regional o específica de cada centro en el Reino Unido en un futuro. estudiar.

CONCLUSIÓN

Everolimus promovió la regresión de la leucemia mieloide aguda en todos los pacientes con esclerosis tuberosa que toleraron el fármaco durante más de 3 meses, observándose estabilización Durante más de 3 años. Los niveles mínimos permitieron la titulación individual de la dosis.

Para maximizar la capacidad de respuesta y minimizar los efectos secundarios. Nuestro El estudio también demostró la estabilización de la función renal basal. función durante todo el tratamiento, lo que indica beneficios adicionales de everolimus para reducir el deterioro de la función renal asociada a la TSC. El uso de la evaluación del volumen de la lesión mediante resonancia magnética 3D fue superior a Mediciones 2D del diámetro de la lesión en el seguimiento del tratamiento respuesta.

DATOS COMPLEMENTARIOS

Los datos complementarios están disponibles en [ckj](#) en línea.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Agradecemos a Peter Brown por su ayuda para refinar la adquisición de la secuencia de RM, a Manoj Kumar por generar [la Figura 1](#), a Julie Nichols y Tim Ellam por su contribución inicial para ayudar a establecer el Sheffield TS servicio de everolimus.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

NKXC recopiló y analizó datos y escribió el artículo; PM Parámetros de adquisición de secuencia de RM definidos para volumen 3D Se tomaron imágenes y analizaron todos los AML notificados en el estudio; JAM y RJS recopiló y registró datos; ACOM diseñó y supervisó el estudio y redactó el artículo. Todos los autores leyeron y aprobó el manuscrito final.

FONDOS

No se recibió financiación externa.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No se declaran conflictos. Los resultados presentados en este artículo tienen No haya sido publicado previamente, ni total ni parcialmente, excepto en forma abstracta.

REFERENCIAS

1. Osborne J, Fryer A, Webb D. Epidemiología de la esclerótica tuberosa rosas Ann NY Acad Sci 1991; 615: 125-127
2. Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JB et al. Aspectos genéticos de esclerosis tuberosa en el oeste de Escocia. J Med Genet 1989; 26: 28–31
3. Northrup H, Krueger D. Actualización de los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la Conferencia de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. Pediatr Neurol 2013; 49: 243–243
4. Huang J, Manning B. Una interacción compleja entre Akt, TSC2 y los dos complejos mTOR. Biochem Soc Trans 2009; 37: 217–222
5. Saxton R, Sabatini D. Señalización de mTOR en el crecimiento, Metabolismo y enfermedad. Cell 2017; 168: 960–976
6. Franz DN, Bissler JJ, McCormack FX. Complejo de esclerosis tuberosa: manifestaciones neurológicas, renales y pulmonares. Neuropediatría 2010; 41: 199–208
7. Kingswood J, Bissler J, Budde K et al. Revisión de la tuberosa Guías para la esclerosis renal de la conferencia de consenso de 2012: datos actuales y estudios futuros. Nephron 2016; 134: 51–58
8. Pan CC, Chung MY, Ng KF et al. Alteración alélica constante en el cromosoma 16p (gen TSC2) en el epitelio perivascular

- Tumor de células lipoides (PEComa): evidencia genética de su relación con el angiomiolipoma. *J Pathol* 2008; 214: 387–393
9. Halpenny D, Snow A, McNeill G et al. Diagnóstico radiológico y tratamiento del angiomiolipoma renal: estado actual. *Clin Radiol* 2010; 65: 99–108 10.
- Kothary N, Soulen M, Clark T et al. Angiomiolipoma renal: resultados a largo plazo tras embolización arterial. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 45–50
11. Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G et al. Angiomiolipomas: retos, soluciones y perspectivas futuras basadas en más de 100 casos tratados. *BJU Int* 2010; 105: 101–106. 12. Curatolo P, Moavero R. Inhibidores de mTOR en el complejo de esclerosis tuberosa. *Curr Neuropharmacol* 2012; 10: 404–415. 13. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska 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: 817–824.
14. French JA, Lawson JA, Yapici Z et al. Terapia adyuvante con everolimus para las convulsiones de inicio focal resistentes al tratamiento asociadas con esclerosis tuberosa (EXIST-3): un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Lancet* 2016; 388: 2153–2163
15. Franz DN, Belousova E, Sparagana S et al. Uso a largo plazo de everolimus en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: resultados finales del estudio EXIST-1. *PLoS One* 2016; 11: e0158476
16. Equipo de Comisionamiento Especializado, NHS England. Declaración de Política de Comisionamiento Clínico: Everolimus (Votubia®) para el tratamiento de angiomiolipomas asociados con esclerosis tuberosa. 2016.
17. Pascual J. Uso de everolimus en pacientes trasplantados renales. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2009; 2: 9–21 18.
- Paplomata E, Zelnak A, O'Regan R. Everolimus: perfil de efectos secundarios y manejo de toxicidades en cáncer de mama. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140: 453–462
19. Yao JC, Shah MH, Ito T et al. Everolimus para tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados. *N Engl J Med* 2011; 364: 514–523
20. Ruiz Guerrero E, Ledo Cepero MJ, Ojeda Claro A et al. Complejo angiomiolipoma renal y esclerosis tuberosa: resultados de seguridad y eficacia a largo plazo de la terapia con everolimus. *Actas Urol Esp (Ed. Engl.)* 2021; 45: 264–272 21.
- Tsai JD, Wei CC, Yang SH et al. Efectos del everolimus en el angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa: un informe preliminar. *Nephrology (Carlton)* 2017; 22: 1017–1022 22. Lista de Medicamentos Comisionados del NHS de Inglaterra v16.1. NHS de Inglaterra; 2021 23. Instituto Nacional del Cáncer. Criterios Terminológicos Comunes para Eventos adversos v3.0. 2006
24. Johnson PB, Padgett KR, Chen KL et al. Evaluación de la herramienta «Reg refine» para el registro de imágenes deformables guiado por el usuario. *J Appl Clin Med Phys* 2016; 17: 158–170 25.
- Grabowsky JA. Interacciones farmacológicas y el fármaco: enfoque en everolimus. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 1055–1063
26. Duerr M, Glander P, Diekmann F et al. Aumento de la incidencia de angioedema con inhibidores de la ECA en combinación con inhibidores de mTOR en receptores de trasplante renal. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 703–708. 27. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E 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: e0180939.
28. Hatano T, Chikarashi K, Inaba H et al. Resultados del tratamiento con everolimus para el angiomiolipoma renal asociado con el complejo de esclerosis tuberosa: una experiencia de una sola institución en Japón. *Int J Urol* 2016; 23: 833–838 29. Zonnenberg BA, Neary MP, Duh MS et al. Estudio observacional de las características y los resultados clínicos de pacientes holandeses con complejo de esclerosis tuberosa y angiomiolipoma renal tratados con everolimus. *PLoS One* 2018; 13: e0204646 30. Robles NR, Peces R, Gómez-Ferrer Á et al. Seguridad y eficacia de everolimus para angiomiolipomas renales asociados con el complejo de esclerosis tuberosa: un ensayo español de acceso expandido. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 1–9 31. Cai Y, Guo H, Wang W et al. Evaluación de los resultados del everolimus en el angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa en China: un ensayo de dos años. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 43
32. Vekeman F, Magestro M, Karner P et al. Afectación renal en el complejo de esclerosis tuberosa: impacto en el uso y los costos de los recursos sanitarios. *J Med Econ* 2015; 18: 1060–1070
33. Bissler JJ, Kingswood JC. Tratamiento óptimo de los angiomiolipomas renales asociados al complejo de esclerosis tuberosa: una revisión sistemática. *Ther Adv Urol* 2016; 8: 279–290. 34. Kingswood JC, Demuth D, Nasuti P et al. 318 Evaluación en la práctica clínica de la afectación renal en la esclerosis tuberosa. Pacientes con carcinoma espinocelular (TSC) en el Reino Unido. *Eur Urol Suppl* 2014; 13: e318–e318a
35. Eijkemans MJC, Van Der Wal W, Reijnders LJ et al. Seguimiento a largo plazo para evaluar los patrones de tratamiento, la morbilidad y la mortalidad del angiomiolipoma renal: un estudio observacional en pacientes con esclerosis tuberosa compleja en los Países Bajos. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 638–645. 36. Bissler JJ, Budde K, Sauter M et al. Efecto del everolimus en la función renal en pacientes con esclerosis tuberosa compleja: evidencia de EXIST-1 y EXIST-2. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 1000–1008.
37. Gödel M, Hartleben B, Herbach N et al. Función de mTOR en la función podocitaria y la nefropatía diabética en humanos y ratones. *J Clin Invest* 2011; 121: 2197–2209