

INVESTIGACIÓN

Acceso abierto



Everolimus secuencial para el angiomiolipoma asociado al complejo de esclerosis tuberosa: un estudio de cohorte prospectivo

Liangyou Gu^{1†}, Cheng Peng^{1†}, Fan Zhang¹, Cunjin Fang² y Gang Guo^{1*}

Abstracto

Antecedentes: Evaluar la eficacia, seguridad y economía sanitaria del everolimus secuencial en el tratamiento del angiomiolipoma (LMA) asociado con el complejo de esclerosis tuberosa (CET).

Métodos: En este estudio de cohorte prospectivo, los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión recibieron tratamiento estándar o secuencial según su disposición. Todos los pacientes recibieron una dosis inicial de everolimus (10 mg oral, una vez al día) durante 3 meses. El grupo de tratamiento estándar mantuvo 10 mg una vez al día durante 12 meses, mientras que el grupo de tratamiento secuencial redujo la dosis a 5 mg una vez al día a partir del cuarto mes. La eficacia, la concentración sérica de everolimus y la seguridad se evaluaron a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses después del tratamiento. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de pacientes con respuesta confirmada al angiomiolipoma de al menos una reducción del 50% en el volumen total de LMA diana en relación con el valor inicial.

Resultados: Entre el 1 de junio de 2016 y el 1 de junio de 2017, se incluyeron un total de 53 pacientes. Veintitrés pacientes recibieron tratamiento estándar, 30 pacientes recibieron tratamiento secuencial. A los 1, 3, 6, 9 y 12 meses después del tratamiento, la proporción de pacientes cuyo volumen tumoral diana total disminuyó en $\geq 50\%$ desde el inicio fue del 39,1% frente al 36,7%, 43,5% frente al 56,7%, 47,8% frente al 50%, 47,8% frente al 60% y 47,8% frente al 23,3% respectivamente ($P > 0,05$ para todos). La tasa de respuesta global de las lesiones cutáneas en los dos grupos fue del 40,4%, y las tasas de respuesta de las lesiones cutáneas en diferentes momentos fueron similares para los dos grupos ($P > 0,05$ para todos). Los efectos adversos mayores (EA) incluyeron ulceración bucal, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y trastornos menstruales. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en la incidencia de EA a los 3 meses del tratamiento. La incidencia de EA generales y de grado 3/4 a los 12 meses del tratamiento fue significativamente menor en el grupo de tratamiento secuencial. El coste directo promedio de los dos grupos a los 12 meses fue de 15.466 y 11.120 dólares, respectivamente.

Conclusiones: En comparación con el tratamiento estándar, el tratamiento secuencial fue igualmente efectivo, con una menor incidencia de eventos adversos y un menor costo directo, lo que sugiere que puede ser un tratamiento alternativo para la LMA asociada a TSC.

Palabras clave: Angiomiolipoma, Complejo de esclerosis tuberosa, Mutación, Everolimus, Diana de la rapamicina en mamíferos

Introducción

El angiomiolipoma (LMA), un tumor benigno común del riñón, puede ser esporádico o ser la manifestación renal del complejo de esclerosis tuberosa (CET). El CET es un síndrome autosómico dominante que afecta múltiples órganos y se origina en tres capas embrionarias. Está causado principalmente por mutaciones de inactivación de los genes TSC1

*Correspondencia: greenguo@sina.com

†Liangyou Gu y Cheng Peng contribuyeron por igual a este trabajo.

¹ Departamento de Urología, Tercer Centro Médico, PLA General de China

Hospital, 69 Yong Ding Road, Pekin 100039, China

La lista completa de información de los autores está disponible al final del artículo.



La lesión progresa gradualmente con la edad [1]. En comparación con la LMA renal esporádica, la LMA renal relacionada con TSC es principalmente bilateral, propensa a consecuencias graves como hemorragia e insuficiencia renal, y es la principal causa de muerte en pacientes adultos con TSC [2]. En los últimos años, everolimus y otros inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) se han utilizado en el tratamiento de la LMA relacionada con TSC y se han logrado resultados satisfactorios, que se han recomendado como tratamiento de primera línea en las directrices [3]. Sin embargo, sigue siendo controvertido si el régimen diario de 10 mg recomendado por estudios previos también es aplicable a pacientes chinos. Por lo tanto, para explorar los regímenes de administración adecuados para pacientes con TSC-LMA en China, realizamos un estudio de cohorte prospectivo de terapia individualizada con everolimus en pacientes con LMA renal asociada a TSC.

Métodos

Pacientes

Todos los pacientes tenían ≥ 18 años, cada uno presentaba al menos un angiomiolipoma renal (RAML) con un diámetro de al menos 3 cm y se les diagnosticó claramente LMA renal relacionada con el complejo de esclerosis tuberosa (TSC) mediante criterios de diagnóstico clínico o genético. Los criterios de diagnóstico fueron la versión de 2012 de los criterios de diagnóstico clínico para TSC [4]. El diagnóstico genético se basa en la detección de cualquier mutación patogénica de los genes TSC1 o TSC2 mediante secuenciación de segunda generación de alto rendimiento. Se excluyó a los pacientes si su LMA requería cirugía o si habían presentado hemorragia o embolización relacionada con LMA en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio.

Entre junio de 2016 y junio de 2017, un total de 53 pacientes con TSC-RAML confirmado cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos en el estudio.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Médica de nuestro hospital y se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente. El presente estudio se registró en el Registro Chino de Ensayos Clínicos (ChiCTR-OPN-16008236).

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo en nuestro único centro. Para cada paciente que cumplió los criterios de inclusión, detallamos el propósito y el diseño del estudio.

Además, para el tratamiento estándar y secuencial, se explicó enfáticamente a cada paciente la estrategia detallada, así como las posibles ventajas y desventajas (control tumoral, efectos adversos, coste directo). Tras obtener el consentimiento informado, y según su disposición, los pacientes se dividieron en dos grupos. Todos recibieron una dosis inicial de everolimus (10 mg oral, una vez al día) durante 3 meses. El grupo de tratamiento estándar mantuvo 10 mg una vez al día durante 12 meses, mientras que el grupo de tratamiento secuencial redujo la dosis a 5 mg una vez al día a partir del cuarto mes.

Evaluación y resultados

El período de seguimiento fue de 12 meses, y la eficacia, la concentración sanguínea del fármaco y la seguridad se evaluaron 1, 3, 6, 9 y 12 meses después del tratamiento. La evaluación de la eficacia se realizó mediante resonancia magnética (Siemens Magnetom Skyra 3.0 T) y el volumen tumoral se estimó mediante un software de imágenes tridimensionales.

Para la evaluación de seguridad se utilizó el estándar CTCAE V4.0.

Se analizó el suero en ayunas de los pacientes antes de tomar el fármaco por la mañana para determinar la concentración mínima sérica de rapamicina (x) con el método inmunológico, y luego se obtuvo la concentración mínima sérica de everolimus (y) mediante la conversión de fórmula, la fórmula específica es $y = 1,29x - 0,068$ [5]. El criterio de valoración principal del estudio fue una reducción del volumen de RAML del 50 % o más en relación con el valor inicial. Los principales indicadores observados incluyeron la proporción de pacientes con una reducción ≥ 50 % en el volumen de RAML en relación con el valor inicial, la concentración sanguínea de everolimus, la incidencia de reacciones adversas, la tasa de reacción de las lesiones cutáneas y los indicadores de economía de la salud. En caso de reacciones adversas al fármaco de grado 3/4 no controladas, progresión tumoral o rotura y hemorragia del tumor renal, el paciente debe reducir la dosis del fármaco o interrumpir el tratamiento a tiempo. Se realizaron exámenes de rutina de sangre, exámenes de rutina de orina, bioquímica sanguínea, concentración de rapamicina en sangre, radiografía de tórax, resonancia magnética renal y una fotografía digital de las lesiones de la piel a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses después del tratamiento.

Análisis estadístico

Para las variables continuas, la normalidad se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Dado que todas las variables continuas presentaron una distribución no normal, se describieron mediante la mediana y el rango intercuartil. Se utilizó la prueba de suma de rangos de Wil-Coxon para evaluar las diferencias en las variables continuas. Se aplicó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher para evaluar las diferencias en las variables categóricas. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático R (versión 3.3.1). Un valor de p bilateral $< 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Entre el 1 de junio de 2016 y el 1 de junio de 2017, se incluyó en este estudio a un total de 53 pacientes. Veintitrés recibieron tratamiento estándar y 30 recibieron tratamiento secuencial. Todos los pacientes completaron un año de tratamiento farmacológico y seguimiento. No se registraron casos de rotura tumoral, hemorragia ni nefrectomía durante el tratamiento ni el seguimiento, y ninguno de los pacientes presentó progresión de la enfermedad durante el seguimiento.

Las características basales y las características de la enfermedad fueron comparables entre los dos grupos (Tabla 1). En general,

Tabla 1 Características demográficas y de la enfermedad basales de los pacientes

Variables	Todo	Estándar	Secuencial	Valor p
Número de	53	23	30	
pacientes Edad, años, mediana (RIC)	28 (24–35)	32 (26–36)	28 (24–32)	0.815
Género, n (%)				0.877
Masculino	11 (21)	5 (22)	6 (20)	
Femenino	42 (79)	18 (78)	24 (80)	
Diagnóstico clínico de CET, n (%)				
Con LAM	31 (58)	13 (57)	18 (60)	0.799
Con SEGA	28 (53)	12 (52)	16 (53)	0.933
≥1 lesión cutánea	48 (91)	21 (91)	27 (90)	0.872
Historia de la epilepsia	17 (32)	7 (30)	10 (33)	0.823
Historia familiar	11 (21)	5 (22)	6 (20)	0.877
TSC1/2, n (%)				1.000
Mutación TSC1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Mutación TSC2	34 (64)	15 (65)	19 (63)	
Sin mutación	19 (36)	8 (35)	11 (37)	
Tratamiento previo, n (%)				
Nefrectomía radical	6 (11)	2 (9)	4 (13)	0.597
Nefrectomía parcial	7 (13)	3 (13)	4 (13)	0.975
Embolización arterial	12 (23)	5 (22)	7 (23)	0.891
Diámetro más largo del LMA más grande, n (%)				0.912
≥8 centímetros	35 (66)	15 (65)	20 (67)	
≥3 cm, <8 cm	18 (34)	8 (35)	10 (33)	
Leucemia mieloide aguda bilateral, n (%)	53 (100)	23 (100)	30 (100)	1.000
Número medible de LMA, n (%)				0.912
1–5	18 (34)	8 (35)	10 (33)	
6–10	35 (66)	15 (65)	20 (67)	
Volumen total de AML, cm ³ , mediana (RIC)	840 (275–1450)	500 (220–1500)	880 (300–1425)	0.815

RIQ, rango intercuartil; TSC, complejo de esclerosis tuberosa; LAM, linfangioleiomiomatosis; SEGA: astrocitoma subependimario de células gigantes; LMA, angiomiolipoma

La edad media fue de 28 (24-35) años para todos los pacientes, 53 (100%) pacientes tenían LMA bilateral y 35 (66%) pacientes tenían una LMA con un diámetro más largo de al menos 8 cm. La mutación TSC2 se presentó en 34 (64%) pacientes. Veinticinco (47%) pacientes recibieron tratamiento previo, incluyendo nefrectomía radical en 6 pacientes, nefrectomía parcial en 7 pacientes y embolización arterial en 12 pacientes.

La mayoría de los pacientes mostraron una rápida reducción del volumen tumoral durante el primer mes de tratamiento farmacológico. El tiempo promedio de respuesta tumoral fue de 1,2 meses, y los cambios en el volumen tumoral tendieron a estabilizarse después de 3 meses de tratamiento (Fig. 1). A los 1, 3, 6, 9 y 12 meses del tratamiento, la proporción de pacientes cuyo volumen tumoral total diana disminuyó ≥50 % con respecto al valor inicial fue del 39,1 % frente al 36,7 %, 43,5 % frente al 56,7 %, 47,8 % frente al 50 %, 47,8 % frente al 60 % y 47,8 % frente al 23,3 % para los grupos de tratamiento estándar y secuencial, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p > 0,05$ para todos). Análisis de subgrupos según edad y sexo.

El tipo de mutación no identificó diferencias significativas en el efecto del tratamiento entre los dos grupos (Fig. 2). La tasa de respuesta global de las lesiones cutáneas en ambos grupos fue del 40,4 %, y las tasas de respuesta de las lesiones cutáneas en diferentes momentos fueron del 26,3 % frente al 25,0 %, 36,8 % frente al 35,7 %, 42,1 % frente al 39,3 %, 42,1 % frente al 39,3 % y 42,1 % frente al 39,3 % para el grupo de tratamiento estándar y secuencial, respectivamente, sin diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos ($p > 0,05$ para todos).

Las principales reacciones adversas durante el tratamiento incluyeron ulceración bucal, erupciones cutáneas, infección del tracto urinario, trastornos menstruales, anemia, anomalías de la función hepática y neumonía no infecciosa. De ellas, el 98,1 % de los pacientes presentó ulceración bucal, el 56,6 % hipertrigliceridemia, el 58,5 % hipercolesterolemia, el 34 % trastorno menstrual y el 30,2 % infección del tracto urinario. La mayoría fueron de grado 1-2, y la incidencia acumulada de reacciones adversas de grado 3/4 fue del 27,7 %. No se observaron diferencias significativas entre...

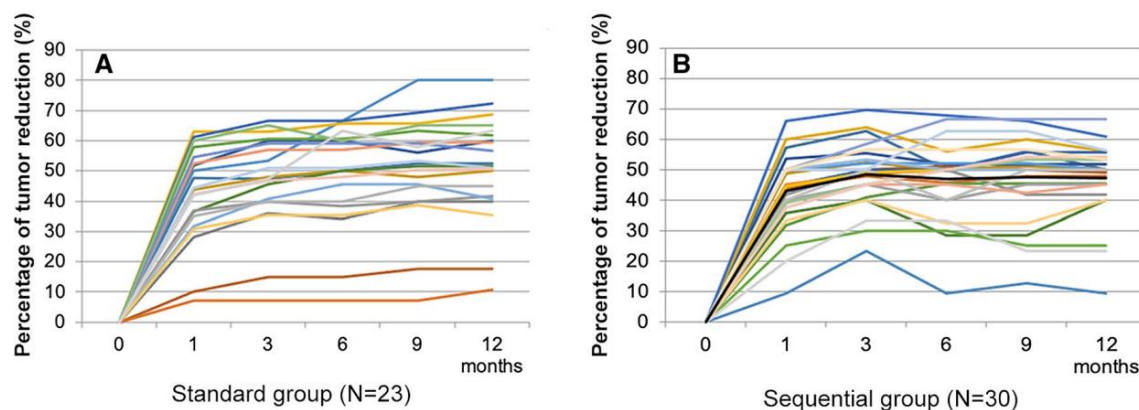


Fig. 1 Tasa de reducción del volumen tumoral en ambos grupos. A: Grupo estándar; B: Grupo secuencial

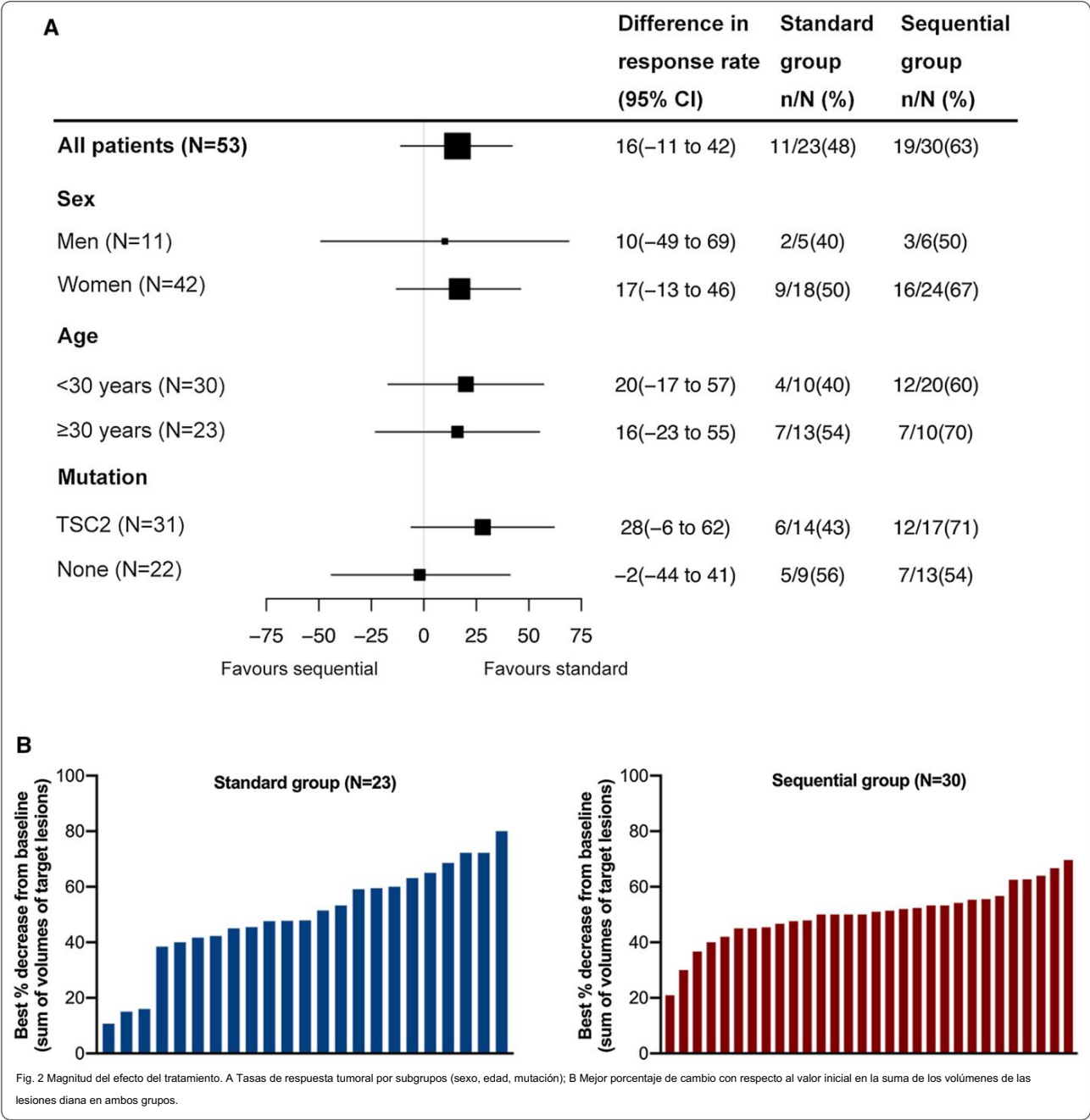
dos grupos en la incidencia de reacciones adversas totales ($P = 0,780$) y de grado 3-4 ($P = 0,690$) después del tratamiento de 3 meses (Tabla 2). La incidencia de reacciones adversas totales ($P = 0,010$) y de grado 3/4 ($P = 0,008$) en el grupo de tratamiento secuencial después de 12 meses fue significativamente menor que en el grupo de tratamiento estándar (Tabla 3). Durante los primeros 3 meses y los últimos 9 meses, la incidencia de reducción o interrupción del fármaco fue del 68,4 % frente al 71,4 % y del 57,9 % frente al 17,9 %, respectivamente. A los 3 y 6 meses de administración, la concentración sérica mínima media de everolimus para los dos grupos fue de 19,63 ng/ml frente a 20,09 ng/ml y de 15,45 ng/ml frente a 9,07 ng/ml, respectivamente. El costo promedio acumulado del tratamiento de los dos grupos en 12 meses fue de \$15,466 y \$11,120, respectivamente, mostrando una diferencia estadísticamente significativa.

Discusión

En los últimos años, muchos estudios se centraron en la patogénesis de la leucemia mieloide aguda (LMA) renal relacionada con la CET. Se descubrió que la inactivación del gen de la LMA conduce a la inactivación de la proteína inhibidora en la vía de señalización mTOR, la activación anormal de la proteína mTOR, la proliferación celular excesiva y una gran cantidad de angiogénesis, por lo tanto, la LMA se forma en el riñón [6]. Por lo tanto, los inhibidores de mTOR representados por la rapamicina y el everolimus pueden inhibir directamente la actividad de mTOR y detener el crecimiento o reducir el volumen del angiomiolipoma renal [7, 8]. En un estudio clínico prospectivo, controlado, aleatorizado y multicéntrico (EXIST-2), 79 pacientes con diagnóstico clínico de LMA asociada a la CET fueron tratados con everolimus durante 6 meses; el 42% de los pacientes presentó una reducción del volumen de las lesiones renales de LMA de más del 50%, en comparación con 0 en el grupo control [3]. En este estudio, everolimus tuvo un perfil de seguridad aceptable, las reacciones adversas fueron tolerables y la incidencia de estomatitis y lesiones similares al acné fue mayor que la de

En el grupo de control, solo el 4% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. El 90% de los pacientes incluidos en este estudio eran blancos; faltaban datos sobre la población asiática.

Con base en la experiencia previa de fármacos moleculares dirigidos en el tratamiento del cáncer renal avanzado, los pacientes chinos tienen poca tolerancia a estos fármacos, y la mayoría de ellos necesitan un ajuste de dosis. En la aplicación clínica de everolimus en la población asiática, los estudios encontraron que la población asiática tenía una mayor incidencia de reacciones adversas [9]. Por lo tanto, cada vez más investigadores comenzaron a explorar si el régimen previo de administración continua de everolimus 10 mg QD era adecuado para la población asiática. En un estudio abierto no prospectivo en una población china, 18 pacientes con TSC-RAML recibieron everolimus 10 mg QD durante 12 meses, el 67% de ellos tuvieron una reducción del volumen tumoral de más del 50%, y la incidencia de reacciones adversas fue del 100%, que fue significativamente mayor que los resultados de EXIST-2 [9]. Los académicos de Taiwán intentaron tratar a 11 pacientes con TSC-RAML con everolimus en dosis baja, comenzando con 2,5 mg QD, agregando hasta 5 mg QD según la tolerancia del paciente, 5 pacientes mantuvieron el tratamiento de 2,5 mg, el volumen del tumor disminuyó en un 10,6-65,2%, y 3 pacientes experimentaron progreso durante el seguimiento. En 6 pacientes, el volumen del tumor se redujo en un 42,5-70,6% después de aumentar a 5 mg, y no se observó progreso durante el seguimiento [10]. En otro estudio de Japón, se aplicó terapia intermitente en 26 pacientes con TSC-RAML, la dosis inicial de everolimus fue de 10 mg QD para administración continua. Si el diámetro del tumor era menor de 4 cm o el volumen del tumor no cambiaba, se suspendía el medicamento. Si el volumen del tumor alcanzaba el 70% del anterior al tratamiento, se reiniciaba el medicamento. El volumen inicial del tumor disminuyó en un promedio del 67% y 18 pacientes desarrollaron progresión del tumor y fueron readministrados.



Tras la interrupción del fármaco durante 3 a 9 meses (un promedio de 6 meses) [11]. A pesar de una reducción significativa en la incidencia de eventos adversos y gastos médicos, tanto el tratamiento a dosis bajas como el intermitente resultaron menos eficaces para el control tumoral que el régimen estándar de administración continua de 10 mg y, por lo tanto, no constituyeron opciones terapéuticas óptimas.

En nuestro trabajo clínico preliminar, descubrimos que la concentración del fármaco en la sangre de los pacientes chinos después

El tratamiento con everolimus fue significativamente superior al de EXIST-2, que fue similar a los fármacos moleculares dirigidos en el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales.

Por lo tanto, nos basamos en la experiencia de la terapia de reducción de dosis [12, 13]. Según su disposición y condiciones económicas, algunos pacientes fueron tratados con terapia secuencial de titulación de dosis, y la dosis inicial de everolimus fue de 10 mg una vez al día durante 3 meses. Posteriormente, la dosis se ajustó a 5 mg una vez al día. En comparación con la dosis estándar...

Tabla 2 Principales eventos adversos de cualquier causa en 3 meses

Variables	Estándar (n=23)		Secuencial (n=30)		Valor p
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	
Total	23 (100)	6 (26)	29 (97)	9 (30)	0,780/0,690
Úlceras en la boca	23 (100)	3 (13)	29 (97)	4 (13)	
Hipertrigliceridemia	14 (61)	2 (9)	16 (53)	2 (7)	
Hipercolesterolemia	14 (61)	2 (9)	17 (57)	2 (7)	
Trastorno menstrual	8 (44)	1 (4)	10 (42)	1 (4)	
Infección del tracto urinario	8 (35)	0 (0)	8 (27)	1 (4)	
Erupción	5 (22)	1 (4)	7 (23)	1 (4)	
Dolor de cabeza	5 (22)	1 (4)	6 (20)	0 (0)	
Gastritis	5 (22)	0 (0)	6 (20)	1 (4)	
Disfunción hepática	4 (17)	2 (9)	4 (13)	2 (7)	
Fatiga	4 (17)	1 (4)	6 (20)	1 (4)	
neumonía no infecciosa	4 (17)	0 (0)	3 (10)	0 (0)	
Anemia	3 (13)	0 (0)	5 (17)	1 (4)	
Disfunción renal	3 (13)	0 (0)	4 (13)	0 (0)	
Convulsión epiléptica	2 (9)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	

Tabla 3 Principales eventos adversos de cualquier causa en 12 meses

Variables	Estándar (n=23)		Secuencial (n=30)		Valor p
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	
Total	22 (96)	4 (17)	16 (53)	0 (0)	0,010/0,008
Úlceras en la boca	22 (96)	2 (9)	12 (40)	0 (0)	
Hipercolesterolemia	14 (61)	1 (4)	6 (20)	0 (0)	
Hipertrigliceridemia	11 (48)	1 (4)	7 (23)	0 (0)	
Trastorno menstrual	8 (44)	2 (11)	3 (10)	0 (0)	
Gastritis	7 (30)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	
Infección del tracto urinario	7 (30)	1 (4)	3 (10)	0 (0)	
Dolor de cabeza	5 (22)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	
neumonía no infecciosa	5 (22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Fatiga	5 (22)	1 (4)	1 (3)	0 (0)	
Disfunción hepática	5 (22)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	
Disfunción renal	5 (22)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	
Erupción	4 (17)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	
Anemia	4 (17)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	

En el tratamiento secuencial, no se observaron diferencias significativas en el control tumoral ni en la tasa de control de lesiones cutáneas. La incidencia y la gravedad de las reacciones adversas se redujeron significativamente, y la tasa de reducción o interrupción del tratamiento debido a estas reacciones también fue significativamente menor que en el grupo de tratamiento estándar. Al mismo tiempo, el coste directo de los pacientes del grupo de tratamiento secuencial fue significativamente menor que el del grupo de tratamiento estándar. Recientemente, una cohorte japonesa evaluó la seguridad y la eficacia.

del tratamiento con everolimus a dosis bajas en pacientes con CET con disfunción renal o bajo peso corporal. Si bien el nivel valle promedio de everolimus en sangre fue menor ($7,7 \pm 3,1$ frente a $12,2 \pm 5,7$ ng/mL), el tratamiento con everolimus a dosis bajas (5 mg una vez al día) puede lograr un control similar de la enfermedad y una menor incidencia de efectos adversos en comparación con el grupo de dosis convencional [14]. Estos resultados respaldaron parcialmente nuestros hallazgos.

En el presente estudio, 35 (66%) pacientes presentaron una LMA con un diámetro máximo de al menos 8 cm. Sin embargo, en el estudio EXIST-2, menos de un tercio de los pacientes presentaron LMA.

en este grado de tamaño. Esta diferencia significativa puede deberse a diferentes características de la enfermedad de la población. Dos cohortes chinas han descrito resultados similares. Cai et al. informaron que 14/18 (77,8 %) pacientes tenían una LMA con un diámetro más largo de al menos 8 cm [9]. Ni et al. informaron que 38/82 (46,3 %) pacientes tenían una LMA con un diámetro más largo de al menos 10 cm [15]. El tiempo medio hasta la respuesta del tumor en este estudio fue de 1,2 meses, en comparación con los 2,9 meses del estudio EXIST-2. Esto puede estar relacionado con el tiempo de observación seleccionado, pero este resultado sugiere que la mayoría de los pacientes pueden lograr buenos resultados clínicos en el plazo de 1 mes tras la administración de everolimus. En nuestro grupo, la tasa de respuesta de las lesiones cutáneas al cabo de 1 año fue del 39 %, que fue significativamente mejor que el 23 % del estudio EXIST-2. La incidencia de reacciones adversas generales y de grado 3/4 a los 3 meses fue mayor que los resultados del estudio EXIST-2, especialmente la incidencia de mucositis oral. Sin embargo, después de 12 meses de tratamiento secuencial, la incidencia de reacciones adversas fue significativamente menor que los datos de EXIST-2 y no se produjeron reacciones adversas de grado 3/4. Los eventos adversos principales incluyeron mucositis oral, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, trastornos menstruales, infección del tracto urinario, erupción cutánea, dolor de cabeza, gastritis, etc., que generalmente no requirieron tratamiento o se aliviaron con la reducción temporal o la retirada de la medicación [16, 17]. Las reacciones adversas comunes de grado 3/4 incluyeron mucositis oral, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y función hepática anormal. Hubo 3 pacientes con epilepsia intermitente que tuvieron convulsiones al inicio de la medicación, que deben ser alertados y generalmente se alivian después de 1-2 meses. Los pacientes adultos con TSC que aún presentan convulsiones deben recibir tratamiento combinado con fármacos antiepilépticos al inicio del tratamiento y ser monitoreados de cerca para detectar convulsiones. En el estudio EXIST-2, la concentración mínima sanguínea promedio de everolimus fue de 7,63 ng/ml a las 2 semanas y de 9,37 ng/ml a las 24 semanas. En este estudio, las concentraciones mínimas séricas medias de los dos grupos a los 3 y 6 meses fueron de 19,63 ng/ml frente a 20,09 ng/ml y de 15,45 ng/ml frente a 9,07 ng/ml, respectivamente. La concentración mínima sérica media en pacientes que recibieron 10 mg una vez al día fue de 19,83 (8,03–54,5) ng/ml, mientras que en pacientes que recibieron 5 mg una vez al día fue de 10,9 (1,2–29,5) ng/ml. Estudios previos sugerían que la concentración sanguínea de everolimus debía mantenerse entre 5 y 15 ng/ml, pero algunos pacientes aún presentaban eficacia con 3 ng/ml. Por lo tanto, algunos investigadores creían que, siempre que se obtuviera el efecto ideal, era viable el esquema de administración individualizada del fármaco [18]. Los resultados de las concentraciones séricas en este estudio respaldaron aún más la viabilidad de la terapia secuencial en pacientes chinos.

Existen varias limitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, el presente estudio es un estudio de cohorte prospectivo. Debido a

Debido al diseño del estudio, los pacientes no fueron asignados aleatoriamente a dos grupos. Resultó difícil controlar los factores de agrupación. Los posibles factores de confusión y el sesgo de selección podrían afectar los resultados. En segundo lugar, los pacientes fueron tratados en nuestro único centro y el tamaño de la muestra fue relativamente pequeño. Estudios posteriores con pacientes de gran tamaño proporcionarán una base más suficiente para la racionalidad del plan.

En resumen, el inhibidor de mTOR representado por everolimus se ha convertido en el tratamiento preferido para pacientes con LMA asociada a TSC en una etapa estable. La terapia secuencial ha aportado beneficios clínicos iguales y buena seguridad a los pacientes chinos con LMA-ETC y ha permitido ahorrar gastos médicos de manera efectiva.

Expresiones de gratitud
Ninguno.

Contribuciones de los autores
Concepción y diseño: LYG, GG; recopilación o gestión de datos: LYG, CP, FZ; análisis de datos: LYG, CP, CJF; redacción y edición del manuscrito: LYG, CP, GG. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Fondos
Ninguno.

Disponibilidad de datos y materiales
Todos los datos generados o analizados durante este estudio están incluidos en este artículo publicado.

Declaraciones

Aprobación ética y consentimiento para participar
Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Médica de nuestro hospital y se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente. El estudio se registró en el Registro Chino de Ensayos Clínicos (ChiCTR-OPN-16008236).

Consentimiento para publicación
No aplicable.

Intereses en competencia
Los autores declaran que no tienen intereses en conflicto.

Datos del autor
¹ Departamento de Urología, Tercer Centro Médico, Hospital General del EPL de China Hospital, 69 Yong Ding Road, Beijing 100039, China. ² Facultad de Farmacia, Capital Universidad Médica, Beijing, China.

Recibido: 8 de febrero de 2021 Aceptado: 7 de junio de 2021
Published online: 14 June 2021

Referencias

1. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Esclerosis tuberosa. Lancet. 2008;372(9639):657–68.
2. Baskin HJ Jr. Patogénesis e imágenes del complejo de esclerosis tuberosa. Pediatr Radiol. 2008;38(9):936–52.
3. 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(9869):817–24.
4. Northrup H, Krueger DA. Actualización de los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. Pediatr Neurol. 2013;49(4):243–54.

5. Dasgupta A, Moreno V, Balark S, Smith A, Sonilal M, Tejpal N, et al. Estimación rápida de las concentraciones de everolimus en sangre completa mediante inmunoensayo de sirolimus Architect y ecuaciones matemáticas: comparación con los valores de everolimus determinados por cromatografía líquida/espectrometría de masas. J Clin Lab Anal. 2011;25(3):207–11.

6. Halpenny D, Snow A, McNeill G, Torreggiani WC. El diagnóstico radiológico Diagnóstico y tratamiento del angiomiolipoma renal: estado actual. Clin Radiol. 2010;65(2):99–108.

7. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Angiomiolipoma renal: relación entre el tamaño del tumor, la formación de aneurismas y su ruptura. Radiología. 2002;225(1):78–82.

8. Nelson CP, Sanda MG. Diagnóstico y tratamiento contemporáneo del angiomiolipoma renal. J Urol. 2002;168(4 Pt 1):1315–25.

9. 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 al complejo de esclerosis tuberosa en China: un ensayo de dos años. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):43.

10. Wei CC, Tsai JD, Sheu JN, Chen SL, Tsao TF, Yang SH, et al. Continuo Reducción de la esclerosis tuberosa asociada a angiomiolipoma renal con everolimus en dosis bajas: estudio de seguimiento de 48 meses. J Investig Med. 2019;67(3):686–90.

11. 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(11):780–5.

12. Zhang X, Sun G, Zhao J, Shu K, Zhao P, Liu J, et al. Mejora a largo plazo Resultados clínicos y perfil de seguridad del esquema de dosificación de sunitinib con 4/2

cambiado a 2/1 en pacientes con carcinoma de células renales metastásico. J Cancer. 2018;9(18):3303–10.

13. He Z, Guo G, Zhang C, Li X, Fu W, Jin J, et al. Eficacia de sunitinib en Pacientes con carcinoma de células renales metastásico: experiencia inicial en dos centros chinos. Chin Med J (Inglés). 2014;127(8):1450–3.

14. Hatano T, Endo K, Tamari M. Eficacia y seguridad del tratamiento con everolimus a dosis bajas para el angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa. Int J Clin Oncol. 2021;26(1):163–8.

15. Ni J, Yan F, Qin W, Yu L, Zhang G, Liu F, et al. Análisis mutacional del angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa y el resultado del tratamiento a corto plazo con everolimus. Sci Rep. 2019;9(1):14337.

16. Davies M, Saxena A, Kingswood JC. Manejo de los eventos adversos asociados a everolimus en pacientes con esclerosis tuberosa compleja: una guía práctica. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):35.

17. Siroky BJ, Yin H, Bissler JJ. Perspectivas clínicas y moleculares sobre la enfermedad renal compleja de la esclerosis tuberosa. Pediatr Nephrol. 2011;26(6):839–52.

18. Palavra F, Robalo C, Reis F. Avances y desafíos recientes de mTOR Uso de inhibidores en el tratamiento de pacientes con esclerosis tuberosa. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:9820181.

Nota del editor

Springer Nature se mantiene neutral respecto a reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Listo

 ¿Envías tu investigación? a y su

Elegir

BMC y benefíciate de:

- Envío en línea rápido y conveniente
- revisión exhaustiva por pares realizada por investigadores experimentados en su campo
- publicación rápida tras la aceptación
- soporte para datos de investigación, incluidos tipos de datos grandes y complejos
- Acceso abierto dorado que fomenta una colaboración más amplia y un aumento de citas
- Máxima visibilidad para su investigación: más de 100 millones de visitas al sitio web al año

En BMC la investigación está siempre en progreso.

Obtenga más información en biomedcentral.com/submissions

