

Sirolimus e Prevenção Primária de Cancro Cutâneo Não-melanoma em Transplantados Renais – Um Estudo Retrospectivo

André Pinho¹, Brigitte Aguiar², Maria Manuel Brites³, Ricardo Vieira³, Rui Alves⁴, Américo Figueiredo⁵

¹Interno Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

²Interna Complementar de Nefrologia/Resident, Dermatology, Serviço de Nefrologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

³Assistente Hospitalar/Consultant of Dermatology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

⁴Assistente Graduado/Graduated Consultant, Serviço de Nefrologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

⁵Professor e Director do Serviço de Dermatologia/Professor and Head of Dermatology Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: A imunossupressão desempenha um papel central na patogénese do cancro cutâneo, em transplantados renais. Recentemente tem sido estudado o potencial do sirolimus na redução da incidência de cancro cutâneo não-melanoma nesta população. **Objetivo:** Analisar a relação entre os esquemas imunossupressores de manutenção iniciais e o desenvolvimento de cancro cutâneo não-melanoma – carcinoma espinhocelular e carcinoma basocelular – em transplantados renais. **Métodos:** Análise retrospectiva dos registos clínicos de doentes submetidos a transplante renal entre os anos 2002 e 2012 e que vieram posteriormente a ser observados no nosso Serviço de Dermatologia. Os transplantados renais foram divididos em três grupos, de acordo com o esquema imunossupressor de manutenção inicial: grupo A (à base de sirolimus), grupo B (à base de tacrolimus), grupo C (à base de ciclosporina). **Resultados:** Dos 188 transplantados renais estudados, 24,5% (n=46) foram diagnosticados com 83 cancro cutâneo não-melanoma (42 carcinoma basocelular e 41 carcinoma espinhocelular). Não houve diferenças na sobrevivência livre do primeiro cancro cutâneo não-melanoma ou do primeiro carcinoma basocelular entre os grupos. A sobrevivência livre de primeiro carcinoma espinhocelular foi significativamente maior no grupo A (média 10,7 anos), quando comparado com os grupos B (média 7,48 anos) e C (média 8,29 anos). O hazard ratio bruto de carcinoma espinhocelular foi significativamente superior nos grupos C (7,74, $p = 0,05$) e B (9,02, $p = 0,03$), em comparação com o grupo A. Contudo, após ajuste para a idade à data de transplante, estes valores perderam significado estatístico. **Conclusão:** Ainda que o switch para sirolimus esteja descrito como benéfico na prevenção secundária de carcinoma espinhocelular em transplantados renais, a sua utilização *ab initio* não pareceu apresentar o mesmo efeito protetor.

PALAVRAS-CHAVE – Carcinoma Espinhocelular; Carcinoma Basocelular; Imunossupressão; Neoplasias da Pele; Sirolimus; Transplante de Rim.

Sirolimus and Primary Prevention of Non-melanoma Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients – A Retrospective Study

ABSTRACT – Introduction: Immunosuppression plays a central role in the pathogenesis of skin cancer in kidney transplant recipients. Recently, the potential for sirolimus to reduce the incidence of non-melanoma skin cancer in this population has been studied. **Objective:** To analyse the relationship between initial maintenance immunosuppressive regimens and the onset of non-melanoma skin cancer – squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma – in kidney transplant recipients. **Methods:** Retrospective analysis of clinical records belonging to patients submitted to kidney transplantation between years 2002 and 2012, which were subsequently evaluated for the first time, in our Dermatology Department. Kidney transplant recipients were divided in three groups according to the initial maintenance immunosuppressive regimen: group A (sirolimus-based), group B (tacrolimus-based) and group C (cyclosporine-based).

Correspondência: André Pinho
Serviço de Dermatologia - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto - 3000-075, Coimbra, Portugal
Tel.: +351 239400420

Recebido/Received
15 Fevereiro /15 February 2016
Aceite/Accepted
10 Abril/10 April 2016

Artigo Original

Results: Of the 188 patients studied 24.5% (n=46) were diagnosed with 83 non-melanoma skin cancer (42 basal cell carcinoma and 41 squamous cell carcinoma). There were no differences in survival free of non-melanoma skin cancer and basal cell carcinoma, between groups. The survival free of first squamous cell carcinoma was significantly higher in the group A (mean 10.7 years) than in groups B (mean 7.48 years) and C (mean 8.29 years). Crude hazard ratio of squamous cell carcinoma was 7.74 in group C (p=0.05) and 9.02 in group B (p=0.03), comparing with group A. However, after adjustment for age at date of transplantation these values lost statistical significance. **Conclusion:** Although the switch to sirolimus has been proven to be beneficial in secondary prevention of squamous cell carcinoma in kidney transplant recipients, its use *ab initio* does not seem to have the same protective effect.

KEY-WORDS – Carcinoma, Basal Cell; Carcinoma, Squamous Cell; Immunosuppression; Kidney Transplantation; Sirolimus; Skin Neoplasms.

INTRODUÇÃO

No final da década de 1970, a introdução da ciclosporina e da azatioprina nos esquemas imunossupressores melhorou dramaticamente o sucesso da transplantação de órgão sólido.¹ No entanto, a toxicidade destes fármacos associou-se posteriormente a morbidade e mortalidade significativas.^{2,3}

O cancro está entre as três principais causas de morte em transplantados de órgão sólido e a sua incidência tem aumentado nas últimas décadas.² As formas de cancro cutâneo não-melanoma (CCNM), designadamente carcinoma espinhocelular (CEC) e carcinoma basocelular (CBC), são as neoplasias mais frequentes nesta população (cerca de 40% do total de neoplasias malignas) e têm um comportamento mais agressivo do que na população em geral.⁴

À semelhança da população imunocompetente, a exposição à radiação ultravioleta é o principal fator etiológico de CCNM na população transplantada.^{5,6} Adicionalmente, os fármacos imunossupressores utilizados para induzir tolerância ao órgão transplantado podem desempenhar um papel fundamental na carcinogénese pelos seguintes mecanismos: redução da vigilância imunológica, com proliferação e aumento da sobrevivência de células atípicas; o efeito carcinogénico direto de fármacos, como a azatioprina e ciclosporina; e proliferação de vírus oncogénicos.⁶

O rim é o órgão sólido mais frequentemente transplantado em Portugal e este procedimento associa-se a um risco de CCNM superior ao da transplantação de fígado, mas inferior à de pulmão ou coração, o que é explicado, em parte, pela necessidade de diferentes intensidades de imunossupressão.^{4,6}

Nas últimas décadas têm sido feitos esforços no sentido de reduzir o risco de CCNM decorrente da transplantação renal. Os fármacos conhecidos como inibidores da *mammalian target of rapamycin* (mTOR) – sirolimus e everolimus – não são nefrotóxicos, apresentam inerentemente propriedades anti-neoplásicas e antiangiogénicas e, ao bloquearem a proliferação dos linfócitos B e T, atuam como imunossupressores.^{2,4}

Recentemente, alguns ensaios clínicos mostraram que em transplantados renais, o *switch* dos inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) para sirolimus se associou a uma redução do risco de desenvolver um CEC subsequente, em particular quando esta conversão aconteceu pouco tempo após o diagnóstico da primeira neoplasia deste tipo.⁷⁻⁹

O benefício da utilização *ab initio* de sirolimus com o intuito de prevenir a ocorrência de primeiro CCNM é menos claro.

Pelos efeitos laterais a que frequentemente se associa no período pós-transplante precoce, esta prescrição é atualmente pouco comum.⁴ No entanto, durante a década de 2000, vários doentes foram medicados *ab initio* com sirolimus, em várias unidades de transplantação renal. O estudo desta população proporciona a oportunidade de aferir retrospectivamente o papel do fármaco na prevenção primária de CCNM.

OBJETIVO

Analisar a relação entre o esquema imunossupressor de manutenção inicial e o aparecimento de primeiro CCNM numa série de transplantados renais.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo com revisão dos processos clínicos de todos os doentes submetidos a transplantação renal na unidade de transplantação renal do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), entre janeiro de 2002 e dezembro de 2012, e que vieram posteriormente a ser observados no nosso Serviço de Dermatologia.

Analísamos os processos clínicos, desde a data de transplante, até à data da última consulta, (realizada até Dezembro de 2013), ou morte.

Os doentes foram divididos em 3 grupos de acordo com o esquema imunossupressor de manutenção tripló instituído no período pós-transplante inicial: grupo A (à base de sirolimus), grupo B (à base de tacrolimus) e grupo C (à base de ciclosporina). Na maioria destes esquemas triplós, os outros dois fármacos incluídos foram um antimetabolito (geralmente o micofenolato) e um glucocorticoide (geralmente a prednisona). Para efeitos da análise estatística, ainda que os doentes no momento da consulta se encontrassem medicados com esquema diferente do inicialmente prescrito, o grupo a que pertenciam não foi alterado.

O *endpoint* primário foi o tempo até diagnóstico de primeiro CCNM. Apenas as neoplasias com diagnóstico histológico foram consideradas válidas.

Doentes com história prévia de CCNM ou com antecedentes de transplante de outro órgão sólido foram excluídos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizamos o método Kaplan-Meier e o teste *log-rank*, respetivamente, para estimar e comparar de forma univariada a incidência cumulativa de primeiro CCNM entre grupos.

Tabela 1 - Características clínicas dos transplantados renais de acordo com esquema imunossupressor de manutenção inicial

	Total casos (n=188, 100%)	Grupo A (n=34, 18%)	Grupo B (n=101, 54%)	Grupo C (n=53, 28%)
Idade mediana à data do transplante	50,0 (10-73)	40,0 (10-63)*	53,0 (16,0-73,0)*	56,0 (12-70)*
Idade mediana à data da 1ª consulta de Dermatologia	54,1 (12,5-75,6)	43,0 (17,3-64,3)*	54,8 (17,3-75,6)*	58,7 (12,5-72,8)*
Duração mediana do transplante, (anos)	2,9 (0-11,5)	3,0 (0,3-10,2)*	1,9 (0,1-9,42)*	1,6 (0,15-6,6)*
Sexo				
Masculino	129 (68,6%)	25 (73,5%)	68 (67,3%)	36 (67,9%)
Feminino	59 (31,4%)	9 (26,5%)	33 (32,7%)	17(32,1%)
Queratose actínica				
Sim (nº doentes)	26 (13,8%)	3 (8,8%)	15 (14,9%)	8 (15,1%)
Não (nº doentes)	162 (36,2%)	31 (91,2%)	86 (85,1%)	45 (84,9%)
CCNM				
Sim (nº doentes)	46 (24,5%)	7 (20,6%)	25 (24,8%)	14 (26,4%)
Não (nº doentes)	142 (75,5%)	27 (79,4%)	76 (75,2%)	39 (73,6%)
CEC				
Sim (nº doentes)	26 (13,8%)	1 (2,9%)	17 (16,8%)	8 (15,1%)
Não (nº doentes)	162 (86,2%)	33 (97,1%)	84 (83,2%)	45 (84,9%)
CBC				
Sim (nº doentes)	27 (14,4%)	7 (20,6%)	11 (10,9%)	9 (17%)
Não (nº doentes)	161 (85,6%)	27 (79,4%)	90 (89,1%)	44 (83%)
SV livre de CCNM	7,3 (6,6-8,1)	8,8 (7,5-10,2)	6,5 (5,6-7,4)	7,2 (5,8-8,5)
SV livre de CEC	8,7 (8,0-9,5)	10,7 (10,0-11,4)*	7,5 (6,4-8,6)*	8,3 (7,0-9,6)*
SV livre de CBC	8,5 (7,8-9,3)	8,8 (7,5-10,2)	8,2 (7,1-9,2)	8,2 (6,9-9,5)
Nº total de casos que mantiveram o esquema imunossupressor	138 (73,4%)	24 (70,6%)	75 (74,3%)	39 (73,6%)

Grupo A – esquema triplo de manutenção inicial à base de sirolimus; Grupo B – esquema triplo de manutenção inicial à base de tacrolimus; Grupo C – esquema triplo de manutenção inicial à base de ciclosporina; * indica diferenças estatisticamente significativas entre os grupos A, B e C.

Com a regressão de Cox comparámos de forma multivariada a incidência de CCNM entre os grupos e calculámos o *hazard ratio* como medida de associação. Utilizámos os testes Kruskal Wallis e χ^2 para comparar, respetivamente, variáveis quantitativas e nominais. Os dados foram analisados com o *software* SPSS (version 21,0; IBM Corp., USA). O nível de significância escolhido foi de 0,05%.

RESULTADOS

Na unidade de transplantação renal do CHUC 1267 doentes foram submetidos a transplante renal entre 2002 e 2012. Destes, 194 foram referenciados à consulta de Dermatologia até Dezembro de 2013. Foram excluídos 3 doentes com antecedentes de CCNM e outros 3 com história de transplante de coração. Foram, por conseguinte, incluídos 188

transplantados renais, com predomínio do sexo masculino (n=129, 68,6%), idade mediana ao transplante de 50,0 anos e à data primeira consulta de 54,1 anos. A duração mediana do transplante foi de 2,9 anos.

Trinta e quatro doentes (18%) integraram o grupo A (à base de sirolimus), 101 (54%) o grupo B (à base de tacrolimus) e 53 (28%) o grupo C (à base de ciclosporina).

As características clínicas dos transplantados renais de acordo com o esquema imunossupressor estão listadas na Tabela 1. Os grupos diferiram de forma estatisticamente significativa na idade à data de transplante e da primeira consulta, com medianas inferiores no grupo tratado com sirolimus (grupo A). Os doentes do grupo A também apresentavam uma duração mediana do transplante superior à dos outros grupos, quando avaliados pela primeira vez no nosso Serviço.

Artigo Original

Entre os 188 transplantados estudados, 46 (24,5%) tiveram diagnóstico de primeiro CCNM. Estes 46 desenvolveram um total de 83 neoplasias, correspondendo a 42 CBC e 41 CEC. O ratio CBC:CEC foi de 1,02:1. Dezanove dos 46 doentes (41,3%) apresentaram mais do que uma neoplasia durante o período de seguimento, tendo sido 1,8 o número médio e 8 o número máximo de neoplasias observadas por doente. A maioria dos doentes apenas apresentou neoplasias de um subtipo histológico: 20 (43,5%) tiveram apenas CBC, 19 (41,3%) apenas CEC e 7 (15,2%) apresentaram tanto CEC como CBC.

Não houve diferença estatisticamente significativa no número de casos com diagnóstico de queratose actínica, CCNM, CEC ou CEB, entre os três grupos (Tabela 1).

Apenas 1 doente (0,5%) apresentou doença metastática ganglionar (grupo B). Não houve mortes atribuíveis a CCNM.

Nesta população, a incidência cumulativa estimada de primeiro CCNM foi de cerca de 10% aos 2 anos pós-transplante, aumentado para 30% aos 5 anos, chegando aos 70% aos 10 anos (Fig. 1). Na análise Kaplan-Meier não se observou diferença estatisticamente significativa na sobrevivência livre de CCNM (Fig. 2) ou de CBC (Fig. 3) entre os três grupos. No entanto, a sobrevivência livre de CEC foi significativamente superior no grupo A (média 10,7 anos), em relação aos grupos B (média 7,48 anos) ou C (média 8,29 anos) ($p = 0,03$) (Fig. 4).

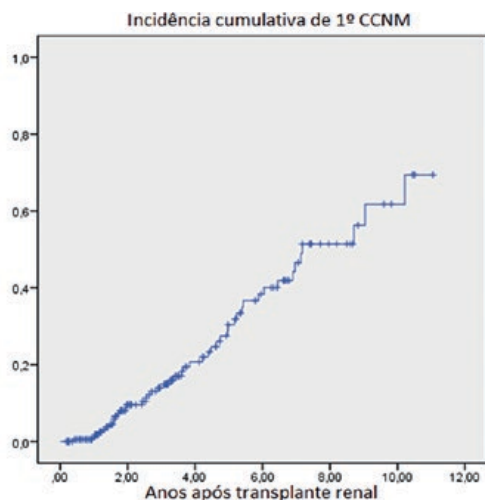


Figura 1 - Incidência cumulativa estimada de primeiro CCNM na população de transplantados.

O hazard ratio bruto de CEC foi de 7,74 ($p=0,05$) no grupo C e 9,02 ($p=0,03$) no grupo B, em relação ao grupo A (à base de sirolimus). No entanto, após ajuste para idade ao transplante, esses valores decresceram para 2,57 ($p=0,41$) e 2,12 ($p=0,49$), respetivamente, perdendo significado estatístico.

Dez dos 34 doentes do grupo A (29,4%) tiveram necessidade de descontinuar o sirolimus algum momento entre o transplante e a primeira consulta de Dermatologia, sobretudo

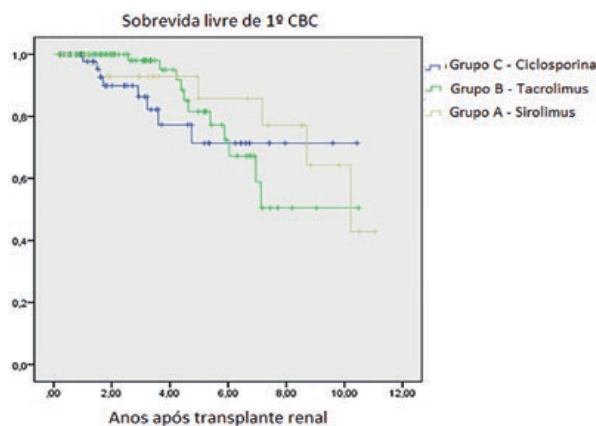


Figura 2 - Sobrevivência livre de 1º CCNM, de acordo com o esquema imunossupressor de manutenção inicial. Diferença não significativa ($p = 0,08$, teste Log Rank).

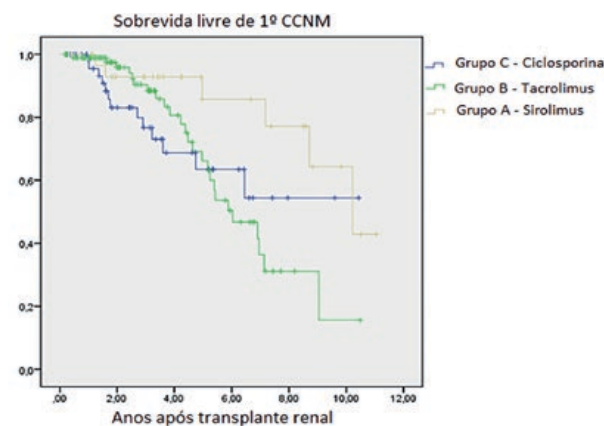


Figura 3 - Sobrevivência livre de 1º CBC, de acordo com o esquema imunossupressor de manutenção inicial. Diferença não significativa ($p = 0,66$, teste Log Rank).

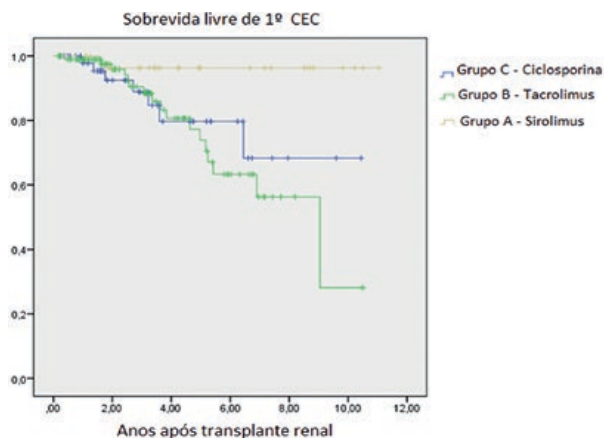


Figura 4 - Sobrevivência livre de 1º CEC, de acordo com o esquema imunossupressor de manutenção inicial. Diferença estatisticamente significativa ($p = 0,03$, teste Log Rank).

por iatrogenia associada ao fármaco, tendo 7 passado para o esquema com ciclosporina e 3 para o esquema com tacrolimus. Oito doentes (15,1%) do grupo C e 14 do grupo B (13,9%) passaram a ser medicados com sirolimus entre a data do transplante e a da primeira consulta de Dermatologia.

DISCUSSÃO

Na unidade de transplantação renal do CHUC o sirolimus integrou regularmente os esquemas imunossupressores de manutenção pós-transplante entre 1998 e 2008, prática reduzida nos anos subsequentes. Dos motivos que levaram a esta descontinuação destacam-se o atraso na cicatrização da ferida operatória, função tardia do enxerto, mielossupressão, pneumonite, dislipidemia e proteinúria.^{2,4}

Atualmente o sirolimus é sobretudo utilizado nos esquemas imunossupressores de manutenção: i) nos casos em que há necessidade de substituir os inibidores da calcineurina, pela sua nefrotoxicidade; ii) após tratamento de distúrbio linfoproliferativo de células B pós-transplante; iii) após diagnóstico de cancro cutâneo, incluindo sarcoma de Kaposi.^{4,10}

Com este trabalho verificou-se, que cerca de um quarto dos doentes referenciados à Dermatologia, durante o período de uma década, foram diagnosticados com o primeiro CCNM. Este valor, apesar de semelhante àquele reportado por Garcia numa série de 289 transplantados renais em Espanha (25,2%), é muito superior ao detetado em dois estudos recentemente conduzidos em Lisboa – de 11,7% (48/410 transplantados renais) a 16% (20/127 transplantados renais).¹¹⁻¹³

A proporção de CEC diagnosticados foi praticamente igual à de CBC, o que denota uma inversão de risco em relação à população geral, em que os CBC são até 4 vezes mais comuns que os CEC.^{4,14}

Pudemos confirmar, retrospectivamente, a falta de benefício da utilização *ab initio* do sirolimus na prevenção primária de CCNM, em particular de CEC, apesar de maior tempo livre de doença, no grupo medicado com este fármaco.

A idade ao transplante é um fator independente de risco de CCNM em transplantados renais, sendo o risco tanto maior, quanto maior a idade. Estima-se que os transplantados de órgão sólido apresentem taxas de incidência de cancro semelhantes às da população geral, 20-30 anos mais velha.^{2,15} Como os doentes medicados com sirolimus eram, à data do transplante, significativamente mais novos que os restantes, quando calculámos o *hazard ratio* ajustado a esta variável, o efeito benéfico deste fármaco na sobrevivência livre de CEC deixou de se observar.

Estes dados estão de acordo com a evidência científica mais recente. Numa metanálise que incluiu dados de 5876 transplantados renais de 21 ensaios clínicos, a utilização de sirolimus reduziu globalmente em 56% o risco de CCNM. Mas tal como no nosso estudo, esta redução não foi evidente no subgrupo tratado *ab initio* com o fármaco. De acordo com a metanálise, apenas foi observado benefício nos transplantados submetidos ao *switch* de inibidores da calcineurina para sirolimus. A par da redução da incidência de CCNM, houve um aumento na mortalidade nos casos tratados com sirolimus,

sobretudo à custa de doença cardiovascular e de infeções.¹⁶

Os nossos resultados têm, ainda assim, de ser interpretados à luz das limitações inerentes a um estudo retrospectivo. Apenas foram incluídos os doentes com referência à Dermatologia e não toda a população transplantada renal. Ainda que o limiar para referência seja baixo, isto pode ter gerado um viés na seleção de doentes: aqueles com lesões de menores dimensões, indolentes (por exemplo, variantes superficiais de CBC, ou com formas *in situ* de CEC) e em áreas não fotoexpostas, podem não ter sido enviados precocemente à nossa consulta. Pelo contrário, os doentes com lesões de crescimento rápido, em áreas como face, pescoço e mãos poderão ter sido mais prontamente referenciados, resultando num “sobrediagnóstico” de formas clinicamente mais agressivas de CCNM.

Não foi possível avaliar regularmente o tempo de exposição aos diferentes esquemas imunossupressores. Apenas conseguimos comparar o esquema de manutenção inicial com aquele prescrito à data da primeira consulta de Dermatologia, tendo sido alterado em 26,6% dos doentes. Isto pode ter levado a erros no cálculo do risco de CCNM. Ainda assim, uma vez que no período pós-transplante precoce são necessárias doses mais elevadas dos fármacos e na maioria dos transplantados os fármacos do esquema de manutenção inicial foram mantidos ao longo do tempo, assumimos que este esquema é o mais importante na determinação de risco de CCNM.

Não conseguimos estudar o papel de outros fatores no cálculo ajustado do risco de CCNM, nomeadamente a influência do fotótipo, hábitos de exposição solar (ocupacional ou recreativa), história de outras neoplasias, presença de verrugas virais.

Ainda não há consenso quanto às recomendações de *switch* para sirolimus ou outros inibidores mTOR com o intuito de reduzir a incidência de CCNM.

Knoll *et al* estimaram que por cada 1000 transplantados convertidos para sirolimus e tratados por 2 anos, haveria menos 95 casos de CCNM e menos 23 casos de outros cancros, mas 10 mortes adicionais.¹⁶

Num extremo, tendo em conta a metanálise previamente referida, Sharif *et al* consideram pouco útil o *switch* para sirolimus com o objetivo de reduzir CCNM, por dois motivos: i) embora o cancro cutâneo seja aquele que é mais frequentemente diagnosticado em transplantados renais, a mortalidade atribuível a este é de apenas 3,2% e a maioria das mortes deve-se a melanoma (que corresponde a menos de 3% dos cancros cutâneos); ii) as taxas de descontinuação após *switch* para sirolimus (21,6%) são superiores às verificadas com a manutenção dos inibidores da calcineurina (9,6%).¹⁰

Esta é uma perspetiva de um nefrologista e com a qual não podemos concordar plenamente. Se considerarmos que, em última instância, o objetivo da terapêutica de substituição renal é melhorar não só a sobrevivência, mas também a qualidade de vida do doente, esta também deveria ser premissa aquando do tratamento do CCNM pós-transplante. Em transplantados renais os CEC tendem a ser mais frequentes que

Artigo Original

os CBC e pelo seu comportamento agressivo podem levar a doença metastática (nodal) em até 8% dos casos.⁴ Muitas destas lesões surgem em áreas expostas, têm crescimento rápido e a sua abordagem cirúrgica, quando possível, implica frequentemente excisões alargadas, frequentemente com necessidade de encerramento complexo e acarretando algum grau de desfiguração potencial.¹⁷ Muitos doentes necessitam de várias cirurgias, pelo alto risco de neoplasia subsequente, ao longo do período pós-transplante.¹⁸ Nas situações de doença não operável com necessidade de quimioterapia (sobretudo no caso de CEC) é expectável o agravamento da função renal.¹⁹ Ainda que estes fatores possam não reduzir a sobrevivência dos doentes, na maioria dos casos, terão um impacto considerável na qualidade de vida, pelo anteriormente exposto.

Numa posição menos extremada que Sharif, e sob o ponto de vista da oncogénese cutânea, Colegio *et al.* consideram que (a par de outras medidas como a redução da dose total de imunossuppressores, suspensão de inibidores da calcineurina ou da azatioprina, além de eventual quimioprevenção com acitretina) o *switch* para sirolimus pode ser benéfico quando instituído precocemente nas seguintes situações: i) diagnóstico de primeiro CEC com pelo menos duas características de alto risco da *American Joint Committee Cancer*; ii) desenvolvimento de 5-10 CEC bem diferenciados por ano; iii) CEC recorrente; iv) CEC metastático ou com metástases em trânsito.²⁰

Em última instância, a utilização de sirolimus, não tendo intuito curativo, deve integrar uma abordagem multidisciplinar com intuito de reduzir a carga global de cancro (cutâneo), pesando a iatrogenia que daí possa advir.

CONCLUSÃO

Com este trabalho não foi possível demonstrar diferenças significativas na incidência de CCNM em geral ou de CBC em particular, entre doentes medicados inicialmente com diferentes esquemas imunossuppressores.

A maior sobrevivência livre de CEC no grupo medicado *ab initio* com sirolimus deveu-se sobretudo a menor idade à data de transplante.

Ainda está por definir qual o esquema imunossupressor ideal, isto é, aquele que consiga preservar a função do enxerto, seja seguro para o doente e reduza o risco de CCNM, além de outras neoplasias. Seria interessante, em estudos futuros, responder às seguintes questões: qual a melhor altura, antes do diagnóstico de 1º CCNM, para realizar o *switch* para inibidores mTOR, com menor iatrogenia? Quais os doentes que mais podem beneficiar com esta conversão, na redução do risco de CCNM?

Por outro lado, apesar de genericamente os transplantados renais saberem que incorrem um maior risco de CCNM, raramente adotam medidas de fotoproteção eficazes, como constataram Borges-Costa *et al.*²¹ São, por isso, necessários esforços no sentido de sensibilizar os profissionais que lidam diariamente com estes doentes e os próprios doentes, para estas neoplasias.

Em conclusão, a utilização de sirolimus em detrimento de outros imunossuppressores pode ser mais vantajosa na prevenção secundária de CEC e CCNM do que na prevenção primária, mas a sua utilização deve ser judiciosa, pela iatrogenia a que potencialmente se associa.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

REFERÊNCIAS

1. Mahmud N, Klipa D, Ahsan N. Antibody immunosuppressive therapy in solid-organ transplant: Part I. *MAbs*. 2010; 2:148-56.
2. Chapman JR, Webster AC, Wong G. Cancer in the transplant recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; 3.
3. Kuschal C, Thoms KM, Schubert S, Schäfer A, Boeckmann L, Schön MP, et al. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. *Exp Dermatol*. 2012; 21:2-6.
4. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65:263-79; quiz 80.
5. Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management. *Dermatol Surg*. 2012; 38:1622-30.
6. Athar M, Walsh SB, Kopelovich L, Elmetts CA. Pathogenesis of nonmelanoma skin cancers in organ transplant recipients. *Arch Biochem Biophys*. 2011; 508:159-63.
7. Hoogendijk-van den Akker JM, Harden PN, Hoitsma AJ, Proby CM, Wolterbeek R, Bouwes Bavinck JN, et al. Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *J Clin Oncol*. 2013; 31:1317-23.
8. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012; 367:329-39.
9. Campbell SB, Walker R, Tai SS, Jiang Q, Russ GR. Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am J Transplant*. 2012; 12:1146-56.

10. Sharif A. Sirolimus after kidney transplantation. *BMJ*. 2014; 349.
11. Bernat Garcia J, Morales Suarez-Varela M, Vilata JJ, Marquina A, Pallardo L, Crespo J. Risk factors for non-melanoma skin cancer in kidney transplant patients in a Spanish population in the Mediterranean region. *Acta Dermato-Venereol*. 2013; 93:422-7.
12. Fernandes S, Carrelha AS, Marques Pinto G, Nolasco F, Barroso E, Cardoso J. Skin disease in liver and kidney transplant recipients referred to the Department of Dermatology and Venereology. *Acta Med Port*. 2013;26:555-63
13. Borges-Costa J, Vasconcelos JP, Travassos AR, Guerra J, Santana A, Weigert A, et al. Cancro cutâneo em doentes com transplante renal: Incidência e associações com fatores clínicos e sociodemográficos *Acta Med Port*. 2013;26:123-6.
14. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin Cancers after Organ Transplantation. *N Engl J Med*. 2003; 348:1681-91.
15. Otley CC, Cherikh WS, Salasche SJ, McBride MA, Christenson LJ, Kauffman HM. Skin cancer in organ transplant recipients: effect of pretransplant end-organ disease. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53:783-90.
16. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2014; 349:g6679.
17. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Minetti E, Sandrini S, Nacchia F, et al. Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. *Am J Transplant*. 2013; 13:214-21.
18. Wisgerhof HC, Edelbroek JR, de Fijter JW, Haasnoot GW, Claas FH, Willemze R, et al. Subsequent squamous- and basal-cell carcinomas in kidney-transplant recipients after the first skin cancer: cumulative incidence and risk factors. *Transplantation*. 2010; 89: 1231-8.
19. Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal Failure Associated with Cancer and Its Treatment: An Update. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:151-61.
20. Colegio OR, Hanlon A, Olsz EB, Carucci JA. Sirolimus reduces cutaneous squamous cell carcinomas in transplantation recipients. *J Clin Oncol*. 2013; 31:3297-8.
21. Borges-Costa J, Travassos AR, Vasconcelos P, Guerra J, Santana A, Weigert A, Sacramento Marques M. Conhecimento sobre cancro de pele e hábitos de fotoproteção em transplantados: estudo descritivo de 127 doentes com transplante renal. *Rev. Soc Port Dermatol Venereol*. 2012; 70.