


Uso do sirolimo como terapia adjuvante para receptores de transplante renal com carcinoma espinoceular cutâneo de alto risco: um estudo prospectivo controlado não randomizado

Use of sirolimus as an adjuvant therapy for kidney transplant recipients with high-risk cutaneous squamous cell carcinomas: a prospective non-randomized controlled study


Autores


Marina Rezende de Fázio¹ 


Marina Pontello Cristelli¹ 


Jane Tomimori² 

Carlos Eiji Koga¹ 

Marília Marufuji Ogawa² 

Giovanni Tani Beneventi¹ 

Helio Tedesco-Silva¹ 

José Medina-Pestana¹ 

¹Universidade Federal de São Paulo, Hospital do Rim, Divisão de Nefrologia, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade Federal de São Paulo, Divisão de Dermatologia, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: Pesquisas anteriores demonstraram benefícios da conversão tardia para inibidores de mTOR contra carcinomas espinoceulares cutâneos (CECs) em receptores de transplante renal (RTR), apesar da baixa tolerabilidade. Este estudo investigou se a conversão gradual para monoterapia com sirolimo sem dose de ataque modificou o curso da doença com melhor tolerabilidade. **Métodos:** Esse estudo prospectivo exploratório incluiu RTR não sensibilizados com mais de 12 meses pós-transplante, uso contínuo de terapia imunossupressora baseado em inibidor de calcineurina (CNI) associado a micofenolato de sódio ou azatioprina, com lesões de CECs de mau prognóstico. Comparou-se densidades de incidência de CECs de alto risco durante 3 anos após conversão para monoterapia com sirolimo à um grupo não randomizado com CECs classificados conforme os mesmos critérios de gravidade do grupo sirolimo, mas inadequado/não disposto à conversão. **Resultados:** Foram incluídos 44 pacientes (83% homens, idade média $60 \pm 9,7$ anos, 62% com fototipo de pele II, tempo médio pós-transplante $9 \pm 5,7$ anos). 25 pacientes foram convertidos para SRL e 19 indivíduos mantidos em CNI. Foi observado tendência de diminuição da densidade de incidência de todos CECs no grupo SRL e de aumento no grupo CNI (1,49 a 1,00 lesões/paciente-ano; 1,74 a 2,08 lesões/paciente-ano; $p = 0,141$). A densidade de incidência de lesões moderadamente diferenciadas diminuiu significativamente no grupo SRL enquanto aumentou significativamente no grupo CNI (0,31 a 0,11 lesões/paciente-ano; 0,25 a 0,62 lesões/paciente-ano; $p = 0,001$). No grupo SRL não houve descontinuação do sirolimo, nenhum episódio de rejeição aguda e nenhuma formação de DSA *de novo*. Função renal permaneceu estável. **Conclusões:** Esse estudo

ABSTRACT

Introduction: Previous research demonstrated benefits of late conversion to mTOR inhibitors against cutaneous squamous cell carcinomas (cSCC) in kidney transplant recipients (KTR), despite of poor tolerability. This study investigated whether stepwise conversion to sirolimus monotherapy without an attack dose modified the course of disease with improved tolerability. **Methods:** This prospective exploratory study included non-sensitized KTR with more than 12-months post-transplant, on continuous use of calcineurin inhibitors (CNI)-based therapy, and with poor-prognosis cSCC lesions. Incidence densities of high-risk cSCC over 3-years after conversion to sirolimus-monotherapy were compared to a non-randomized group with high-risk cSCC but unsuitable/not willing for conversion. **Results:** Forty-four patients were included (83% male, mean age 60 ± 9.7 years, 62% with skin type II, mean time after transplantation 9 ± 5.7 years). There were 25 patients converted to SRL and 19 individuals kept on CNI. There was a tendency of decreasing density of incidence of all cSCC in the SRL group and increasing in the CNI group (1.49 to 1.00 lesions/patient-year and 1.74 to 2.08 lesions/patient-year, $p = 0.141$). The density incidence of moderately differentiated decreased significantly in the SRL group while increasing significantly in the CNI group (0.31 to 0.11 lesions/patient-year and 0.25 to 0.62 lesions/patient-year, $p = 0.001$). In the SRL group, there were no sirolimus discontinuations, no acute rejection episodes, and no *de novo* DSA formation. Renal function remained stable. **Conclusions:** This study suggests that sirolimus monotherapy may be useful as adjuvant therapy of high-risk

Data de submissão: 23/01/2023.

Data de aprovação: 31/05/2023.

Data de publicação: 11/08/2023.

Correspondência para:

Marina Rezende de Fázio.

E-mail: mrefazio@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0013pt>



sugere que a monoterapia com sirolimo pode ser útil como terapia adjuvante de CECs de alto risco em RTR. A estratégia de conversão usada foi bem tolerada e segura em relação aos principais desfechos do transplante a médio prazo.

Descritores: Receptores de Transplante Renal; Carcinoma Espinocelular Cutâneo; Imunossupressão; Sirolimo.

cSCC in kidney transplant recipients. The conversion strategy used was well tolerated and safe regarding key mid-term transplant outcomes.

Keywords: Kidney Transplant Recipients; Cutaneous Squamous Cell Carcinoma; Immunosuppression; Sirolimus.

INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular cutâneo (CEC) é o câncer mais comum entre os receptores de transplante renal, com taxas de incidência até 250 vezes maiores do que na população em geral e um risco maior de recorrência local, metástase e óbito¹⁻⁵. Além dos fatores de risco tradicionais, como idade avançada, tipo de pele, exposição crônica ao sol, tabagismo e infecção pelo papilomavírus humano (HPV), o tipo e a duração da exposição a medicamentos imunossupressores também interferem no desenvolvimento do CEC.

Foi demonstrado que os inibidores de mTOR (mTORi, por sua sigla em inglês) têm efeitos antitumorais ao interromper vias críticas de proliferação celular e angiogênese e ao limitar a replicação de determinados oncovírus, como o HPV^{1,3,4,6,7}. Houve três grandes estudos randomizados controlados que investigaram o efeito da conversão de inibidores de calcineurina (CNI) para sirolimo (SRL) em receptores de transplante renal com câncer de pele não melanoma. Todos esses estudos demonstraram uma redução significativa no risco de desenvolvimento de novas lesões cutâneas não melanoma, principalmente o CEC, após um a dois anos de acompanhamento. É importante ressaltar que os benefícios não ficaram claros entre os pacientes com lesões múltiplas ou mais agressivas. A alta variabilidade de seu efeito farmacodinâmico citostático e a alta taxa de descontinuação devido a eventos adversos, entre 23% e 46%, podem estar envolvidas⁸⁻¹¹.

Portanto, este estudo exploratório investigou as propriedades modificadoras da doença na conversão de CNI para SRL como uma terapia citostática adjuvante para receptores de transplante renal com

carcinomas espinocelulares cutâneos designados como CECs com características invasivas e mau prognóstico, que apresentam taxas substancialmente mais elevadas de recorrência e metástases.

MÉTODOS

Este é um estudo exploratório de centro único, não randomizado, aberto, projetado para investigar a eficácia e segurança de uma conversão gradual de terapia baseada em CNI para terapia baseada em SRL na incidência e gravidade de novos CECs em receptores de transplante renal ao longo de 36 meses de acompanhamento. Os desfechos de interesse foram comparados a um grupo controle não randomizado de pacientes com CECs de alto risco, mas inadequados/não dispostos à conversão, conforme detalhado abaixo.

Este estudo foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinque e as diretrizes de Boas Práticas Clínicas Internacionais e foi aprovado pelo comitê de ética local (CAEE: 40254114.5.0000.5505). Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito antes da inclusão no estudo.

ELEGIBILIDADE

Entre maio de 2015 e março de 2018, foram convidados a participar do estudo os adultos receptores de transplante renal com lesões de CECs consideradas invasivas ou com evolução desfavorável, apesar do tratamento primário (que consistiu em remoção cirúrgica) e do acompanhamento minucioso por uma equipe especializada de dermatologistas. Após assinarem o termo de consentimento, os pacientes foram considerados elegíveis se apresentassem CEC com critérios de gravidade conforme definido abaixo, se possuísem, pelo menos, mais de 12 meses de

transplante e não apresentassem episódios de rejeição aguda do aloenxerto tratados nos últimos seis meses. Além disso, era necessário uso contínuo de CNI, prednisona e azatioprina ou micofenolato e função renal estável (definida pela taxa de filtração glomerular estimada ≥ 40 mL/min/1,73m² pela equação MDRD-4 e não mais do que 15% de variação).

DEFINIÇÃO DE CECs DE ALTO RISCO

Os critérios de gravidade dermatológicos foram definidos como:

- (1) mais de um CEC ativo confirmado por biópsia; e/ou
- (2) pelo menos uma lesão com localização cefálica, e/ou
- (3) CECs com histologia moderadamente ou pouco diferenciada, e/ou
- (4) CECs com invasão perineural¹²⁻¹⁴.

CONSULTA DE TRIAGEM

Na consulta inicial (T0), os pacientes elegíveis foram submetidos a uma avaliação de triagem clínica e laboratorial e foram considerados adequados para intervenção caso não apresentassem painel de reatividade de anticorpos $>50\%$, anticorpo anti-HLA específico contra o doador, histórico de doença pulmonar crônica, linfedema periférico, glomerulonefrite pós-transplante, taxa de filtração glomerular estimada ≤ 40 mL/min/1,73m² pela equação MDRD-4, proteinúria $> 0,5$ g, nível de hemoglobina < 11 g/dL, leucócitos totais < 4.000 céls/mm³, contagem de plaquetas < 150.000 céls/mm³, triglicerídeos em jejum > 500 mg/dL, colesterol > 300 mg/dL e transaminases >3 vezes acima do limite superior normal.

CONVERSÃO GRADUAL PARA SIROLIMO

Os pacientes adequados para intervenção foram submetidos a uma conversão gradual para sirolimo (grupo SRL). Durante a primeira consulta, a dose de CNI foi reduzida em 50% e o sirolimo foi iniciado em 2 mg/dia. Após atingir uma concentração sanguínea de sirolimo de 10–15 ng/mL, o CNI foi descontinuado. Na consulta seguinte, dentro de uma a três semanas, o micofenolato ou a azatioprina foram suspensos. Os pacientes foram, portanto, mantidos em tratamento com sirolimo mais prednisona (5 mg/dia).

GRUPO CNI NÃO RANDOMIZADO

Os pacientes que concordaram e foram considerados elegíveis para participar do estudo, mas que foram

considerados inadequados na consulta de triagem ou recusaram a conversão para SRL, foram mantidos em seus regimes baseados em CNI nas concentrações sanguíneas anteriores, mas submetidos às mesmas consultas de acompanhamento do estudo. Esses pacientes compuseram o grupo controle não randomizado (grupo CNI). Os motivos para a não conversão ao sirolimo foram detalhados na **Tabela S1**.

ACOMPANHAMENTO

Após a conversão para sirolimo, todos os pacientes tiveram consultas com um nefrologista com avaliações laboratoriais semanais no primeiro mês, quinzenais no segundo mês, mensais entre o terceiro e o décimo segundo mês e trimestrais de um a três anos. Os pacientes foram avaliados por dois dermatologistas especializados no início (T0) e aos 12 (T1), 24 (T2) e 36 (T3) meses. Em cada consulta, foi realizado um exame físico completo para verificar se havia lesões cutâneas, e todas as novas lesões suspeitas foram biopsiadas. As seguintes informações foram registradas: número de novas lesões de CECs comprovadas por biópsia; número de CECs com localização cefálica; número de CECs moderadamente diferenciados; número de CECs pouco diferenciados; número de CECs com invasão perineural.

A eficácia foi avaliada comparando-se as densidades de incidência de todos os CECs confirmados observados em cada visita do estudo durante três anos de acompanhamento nos grupos SRL versus CNI. Além disso, também comparamos as densidades de incidência de CECs confirmados, estratificados por cada critério dermatológico de gravidade. A segurança da estratégia foi avaliada pelo tempo de evolução da função renal, pelas taxas de incidência de rejeição aguda comprovada por biópsia e pela ocorrência de perda do enxerto e óbito dos receptores. No grupo SRL, a ocorrência de eventos adversos, as taxas e causas de descontinuação do SRL e o desenvolvimento de anticorpos anti-HLA específicos contra o doador *de novo* após a conversão também foram analisados.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Como este foi um estudo exploratório, nenhum cálculo de tamanho de amostra foi realizado antecipadamente. Para obter a densidade de incidência na consulta inicial, o número total de lesões de CEC comprovadas por biópsia observadas durante todo o acompanhamento dermatológico histórico foi

dividido pelo número total de pessoas-ano em risco antes da inclusão. O tempo até T0 foi calculado a partir do início do acompanhamento com a equipe de dermatologia especializada que trabalha regularmente em parceria com o centro de transplante. Em cada visita de estudo anual subsequente, o número total de novas lesões foi dividido pelo número de pessoas-ano em risco naquele ano. Uma análise semelhante foi realizada estratificando as lesões por cada critério de gravidade. A análise comparativa foi realizada usando o modelo de Equações de Estimativa Generalizada com função *log-link* e distribuição de Poisson considerando o período de exposição, o que permite a incorporação da dependência entre as observações do mesmo paciente. Para todos os testes estatísticos, foi adotado um nível de significância de 5%. A análise estatística foi realizada com o software estatístico STATA 17.

RESULTADOS

Entre os 56 pacientes que assinaram o termo de consentimento, nove não apresentavam CEC com critérios dermatológicos de gravidade e outros três já estavam em tratamento com sirolimo. Dos

44 pacientes restantes, 25 foram convertidos para sirolimo e 19 foram mantidos em regimes baseados em CNI (12 inadequados para intervenção na consulta de triagem e sete recusas à conversão; grupo CNI). Durante a auditoria dos dados, observou-se que dois pacientes do grupo SRL na verdade não apresentavam CEC com critérios de gravidade (desvio de protocolo). Esses pacientes foram excluídos das análises (Figura 1).

Os dados demográficos basais foram semelhantes entre os grupos SRL e CNI (Tabela 1). Os pacientes eram 83% do sexo masculino, com uma média de idade de $60 \pm 9,7$ anos e 62% com fototipo de pele II. 52% deles eram receptores de transplante renal de doador falecido, apenas 3 pacientes eram retransplantados, e o tempo médio após o transplante foi de $9 \pm 5,7$ anos. Nenhum agente de indução foi usado em 66% dos pacientes, e CNI mais prednisona mais azatioprina foi o regime de manutenção mais frequentemente utilizado (73%).

Com relação às características dermatológicas na consulta inicial (Tabela 1), 93% da população do estudo apresentou duas ou mais lesões com diagnóstico de CEC com critérios de gravidade. Os

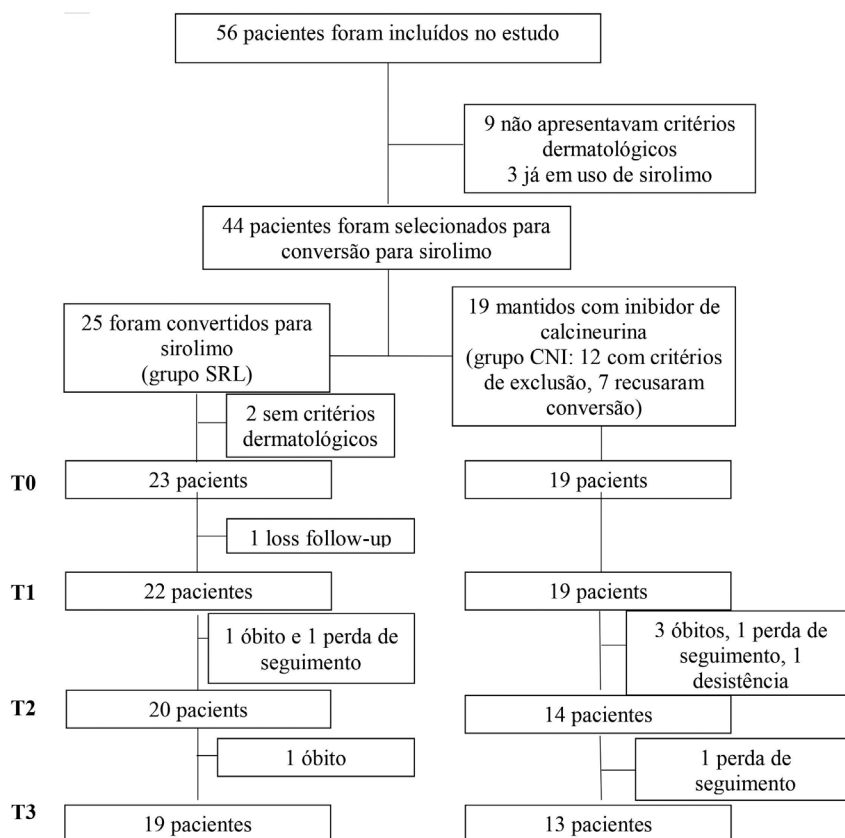


Figura 1. Representação da população do estudo.

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS BASAIS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO NO MOMENTO DA CONSULTA DE TRIAGEM

	Grupo SRL n = 23	Grupo CNI n = 19	Valor de p
Características demográficas e de transplante			
Sexo masculino, n (%)	20 (87)	15 (79)	0,493
Média de idade, anos ± DP	61 ± 8	58 ± 10	0,286
Hemodiálise antes do transplante, n (%)	21 (91)	17 (89)	0,831
Tempo médio em diálise, anos ± DP	3,8 ± 3,4	3,2 ± 2,6	0,531
Transplante de doador falecido, n (%)	12 (52)	10 (53)	0,949
Tempo médio após o transplante, anos ± DP	8,9 ± 4	9,5 ± 6,6	0,718
Retransplante, n (%)	1 (4,4)	2 (10,5)	0,451
Terapia de indução, n (%)			
Sem indução	16 (70)	12 (63)	
Basiliximabe	4 (17)	4 (21)	0,908
Timoglobulina	3 (13)	3 (16)	
Regime imunossupressor, n (%)			
Ciclosporina + prednisona + azatioprina	9 (39)	6 (31,5)	
Tacrolimo + prednisona + azatioprina	9 (39)	7 (37,0)	0,753
Tacrolimo + prednisona + micofenolato	5 (22)	6 (31,5)	
Características dermatológicas basais			
Tipo de pele, n (%)			
I	1 (4)	0	
II	15 (65)	11 (58)	0,084
III	7 (31)	4 (21)	
IV	0	4 (21)	
Acompanhamento dermatológico médio antes da triagem, meses ± DP	69 ± 58	70 ± 56	0,956
Número de lesões de CEC por paciente, n (%)			
1	2 (9)	1 (6)	
2–9	15 (65)	9 (47)	0,355
≥10	6 (26)	9 (47)	
Pelo menos uma lesão com localização cefálica, n (%)	22 (96)	19 (100)	0,383
Histologia moderadamente diferenciada, n (%)	19 (83)	14 (74)	0,481
Histologia pouco diferenciada, n (%)	6 (26)	5 (26)	1,000
Invasão perineural, n (%)	3 (13)	1 (5)	0,381

três pacientes que apresentaram lesão única tinham outros critérios dermatológicos: um paciente do grupo SRL apresentou uma lesão facial moderadamente diferenciada, outro paciente do grupo SRL apresentou uma lesão facial pouco diferenciada e um paciente do grupo CNI apresentou uma lesão pouco diferenciada com invasão perineural. Noventa e cinco por cento dos pacientes do grupo SRL e todos os pacientes do grupo CNI apresentaram pelo menos uma lesão de CEC com localização cefálica. As lesões moderadamente diferenciadas estiveram presentes em 82% dos

pacientes do grupo SRL e em 73% dos pacientes do grupo CNI. Lesões pouco diferenciadas estiveram presentes em 26% dos pacientes de ambos os grupos. Três pacientes do grupo SRL e um paciente do grupo CNI apresentaram CEC com invasão perineural.

EFICÁCIA

O tempo médio de acompanhamento dermatológico histórico antes da inclusão no estudo foi de 69 ± 58 meses no grupo SRL versus 70 ± 56 meses no grupo CNI (p = 0,956). No início do estudo (T0), a densidade

de incidência de CECs foi de 1,49 lesões/paciente-ano no grupo SRL versus 1,74 lesões/paciente-ano no grupo CNI ($p = 0,949$).

Ao analisar o comportamento de todas as lesões compatíveis com CECs como um todo, especialmente a partir da consulta T2, houve uma tendência de

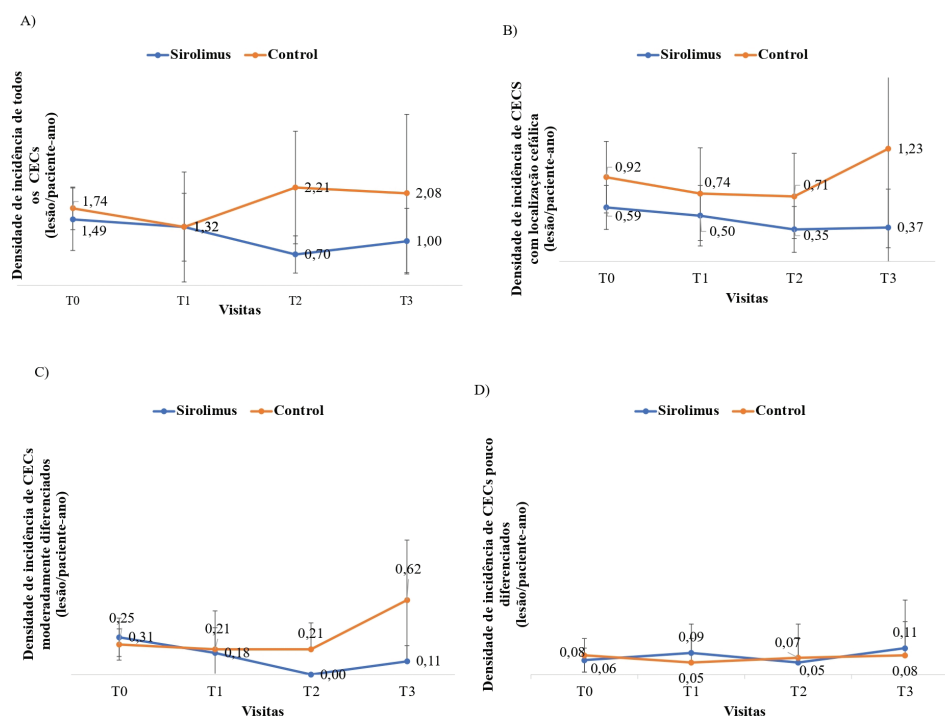


Figura 2. Estimativa da densidade de incidência e os respectivos intervalos de confiança (95%) do número de (A) todas as lesões compatíveis com CECs, (B) CECs com localização cefálica, (C) CECs moderadamente diferenciados e (D) CECs pouco diferenciados ao longo do tempo, estratificados pelo grupo sirolimo (azul) ou grupo controle (laranja).

TABELA 2 PARÂMETROS DE SEGURANÇA

	Grupo SRL n = 23	Grupo CNI n = 19	Valor de p
Função renal (TFGe ml/min/ 1,73 m² ± DP)			
T0	59,3 ± 9,4	53,4 ± 20,9	0,255
6 meses após T0	58,3 ± 17,6	51,4 ± 30,3	0,362
T1	56,7 ± 15,7	52,5 ± 29,5	0,558
T2	57,4 ± 26,6	52,4 ± 31,7	0,581
T3	55,3 ± 25,7	61,1 ± 35,5	0,543
Rejeição aguda de aloenxerto tratada, n (%)	0	0	–
Perda do enxerto excluindo óbito, n (%)	0	1 (5)	0,283
Óbitos, n (%)			
Doença cardiovascular	1 (4)	1 (5)	0,877
Complicações infecciosas	1 (4)	1 (5)	0,877
Neoplasia cutânea	0	1 (5)	0,283
Eventos adversos, n (%)			
Proteinúria (1,34g ± 0,96g)	10 (43)	–	
Trombocitopenia (112,217/μL ± 20,407,1/μL)	9 (39)	–	
Dislipidemia (uso de estatina)	7 (30)	–	
Edema	13 (57)	–	

diminuição das densidades de incidência no grupo SRL e uma tendência de aumento das densidades de incidência no grupo CNI ao longo do tempo ($p = 0,141$; **Figura 2A**).

Quando estratificado por cada um dos critérios dermatológicos de gravidade, observou-se uma tendência de diminuição da densidade de incidência em favor do grupo sirolimo nas lesões com localização cefálica ao longo do tempo (**Figura 2B**). Em relação às lesões moderadamente diferenciadas, houve uma diferença significativa na trajetória da densidade de incidência, favorecendo o grupo SRL ($p = 0,001$; **Figura 2C**). A trajetória da densidade de incidência de lesões pouco diferenciadas foi semelhante entre os dois grupos (**Figura 2D**).

SEGURANÇA

A função renal permaneceu estável em ambos os grupos durante o seguimento (**Tabela 2**). Não houve eventos de rejeição aguda do aloenxerto comprovada por biópsia ou tratada em nenhum dos grupos. A perda do enxerto ocorreu em um paciente do grupo controle devido à fibrose intersticial e atrofia tubular. Foram registrados dois óbitos no grupo SRL devido à doença cardiovascular e complicações infecciosas, respectivamente, e três óbitos no grupo CNI devido à doença cardiovascular, complicações infecciosas e ao carcinoma espinocelular cutâneo metastático, respectivamente.

Vinte e um pacientes em uso de sirolimo apresentaram, pelo menos, um evento adverso: 10 tiveram proteinúria $> 0,5$ g, nove tiveram trombocitopenia, sete tiveram hiperlipidemia e 13 apresentaram edema periférico. Nenhum desses eventos exigiu a descontinuação temporária ou definitiva da medicação do estudo durante a conversão. Quatro pacientes interromperam o uso de sirolimo devido à demora na cicatrização de feridas e diarreia no segundo e terceiro anos. Não houve desenvolvimento de anticorpos anti-HLA específicos contra o doador *de novo* após a conversão para sirolimo.

DISCUSSÃO

Nesse estudo prospectivo, a conversão para monoterapia com sirolimo em receptores de transplante renal com CECs de alto risco foi associada a uma redução significativa na incidência de lesões moderadamente diferenciadas, uma tendência a uma menor incidência de lesões com outras características

de mau prognóstico e um perfil adequado de segurança e tolerabilidade.

O uso *de novo* ou a conversão para inibidores de mTOR têm sido associados à redução da incidência de lesões de CECs *de novo*¹⁻⁴. No entanto, o benefício em longo prazo tem sido limitado pela baixa tolerabilidade^{5,6,12} e pelo aumento do risco de rejeição aguda quando administrado como monoterapia^{5,12,15}. Para superar essas limitações, este estudo escolheu intencionalmente receptores de transplante renal não sensibilizados e estáveis que haviam sido diagnosticados com carcinoma espinocelular cutâneo com características de mau prognóstico e usou a conversão para monoterapia com inibidores de mTOR como adjuvante à terapia dermatológica. Nessa população, os potenciais benefícios antitumorais superariam os riscos relacionados ao transplante.

O achado mais notável foi uma redução substancial na densidade de incidência de lesões moderadamente diferenciadas (presentes em 83% dos pacientes do grupo sirolimo) a partir do segundo ano de administração de sirolimo, em comparação com um aumento significativo desse parâmetro no grupo controle ao longo do tempo. Isso está em concordância com pesquisas anteriores que indicam que a vantagem da conversão para sirolimo no curso dermatológico das lesões de CEC em receptores de transplante renal requer tratamento de longo prazo. Por exemplo, no acompanhamento de cinco anos do estudo TUMORAPA,⁷ a sobrevida livre de novas lesões cutâneas foi maior no grupo convertido ao sirolimo ao longo do tempo.

Os possíveis mecanismos pelos quais os inibidores de mTOR agem na carcinogênese de queratinócitos podem explicar esses resultados, pois incluem processos sustentados de inibição da fosforilação e proliferação celular, regulação da angiogênese, redução da liberação de citocinas e supressão de oncogenes como AFT3 (ativando o fator de transcrição 3) e GRO- α (oncogene regulador de crescimento alfa)⁸⁻¹².

Neste estudo, a conversão para sirolimo foi bem tolerada, sem descontinuação devido a eventos adversos no primeiro ano após a conversão. A ausência de uma dose de ataque elevada, ao contrário de investigações anteriores¹⁻³ e de acordo com relatos mais recentes¹⁴⁻¹⁶, e a manutenção de concentrações sanguíneas de sirolimo próximas a 10 ng/mL foram fundamentais para alcançar esse desfecho. A função renal foi mantida estável, não ocorreram episódios

de rejeição aguda do aloenxerto e não houve DSA *de novo* em três anos de seguimento, o que sugere a eficácia da monoterapia com sirolimo em pacientes selecionados não sensibilizados.

O pequeno número de pacientes incluídos, a ausência de um grupo controle randomizado e o fato desse grupo de comparação ser composto por pacientes com critérios de exclusão ou que recusaram a conversão são algumas limitações do estudo.

Em conclusão, a conversão gradual da monoterapia baseada em CNI para monoterapia com sirolimo pode atuar como adjuvante à terapia dermatológica para receptores de transplante renal com CECs de alto risco, melhorando potencialmente a qualidade de vida dos pacientes. A ausência de uma dose de ataque resultou em um bom perfil de tolerabilidade. Por fim, não houve impacto negativo nos resultados de médio prazo do transplante.

ABREVIATURAS

- CECs – carcinomas espinocelulares cutâneos
- mTOR – alvo da rapamicina em mamíferos
- CNI – inibidores de calcineurina
- SRL – sirolimo
- AZA – azatioprina
- TFE – taxa de função do enxerto

AGRADECIMENTOS

O fabricante do sirolimo, Pfizer (anteriormente Wyeth), forneceu uma bolsa de pesquisa.

Este estudo foi parcialmente financiado pela Pfizer.

DECLARAÇÕES

Os autores deste manuscrito não têm conflitos de interesse a divulgar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MPC, JT, MOO, HTS e JMP conceberam o estudo; MPC, JT, MOO, HTS e CEK participaram do desenho da pesquisa; CEK, GTB e MRF obtiveram os dados; HTS, JT, MPC e MRF verificaram os dados subjacentes; MPC, HTS, JT e MRF participaram da análise dos dados; MPC, HTS e MRF participaram da redação do artigo.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse relacionado à publicação deste manuscrito.

MATERIAL SUPLEMENTAR

O seguinte material online está disponível para o presente artigo:

Tabela s1 – Critérios de exclusão para pacientes do grupo controle.

REFERÊNCIAS

1. Ducroux E, Martin C, Bouwes Bavinck JN, Decullier E, Brocard A, Westhuis-van Elsäcker ME, et al. Risk of aggressive skin cancers after kidney retransplantation in patients with previous posttransplant cutaneous squamous cell carcinomas: a retrospective study of 53 cases. *Transplantation*. 2017;101(4):e133–41. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000001644>. PubMed PMID: 28099404.
2. Wisgerhof HC, Wolterbeek R, de Jijter JW, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Kidney transplant recipients with cutaneous squamous cell carcinoma have an increased risk of internal malignancy. *J Invest Dermatol*. 2012;132(9):2176–83. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2012.132>. PubMed PMID: 22534875.
3. Lanz J, Bouwes Bavinck JN, Westhuis M, et al. Aggressive squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *JAMA Dermatol* 2019;155(1):66–71. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.4406>
4. Garrido PMC, Borges-Costa J. Skin disorders in renal transplant recipients: a retrospective study. *An Bras Dermatol* 2017;92(5):638–41. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20176040>
5. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Nicol DL, Harden PN. Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(3):397–406. doi: [http://dx.doi.org/10.1067/S0190-9622\(03\)00902-2](http://dx.doi.org/10.1067/S0190-9622(03)00902-2). PubMed PMID: 12963901.
6. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1681–91. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra022137>. PubMed PMID: 12711744.
7. Geissler EK, Schlitt HJ, Thomas G. mTOR, cancer and transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(11):2212–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02391.x>. PubMed PMID: 18785960.
8. 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(5):1146–56. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04004.x>. PubMed PMID: 22420843.
9. 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(4):329–39. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1204166>. PubMed PMID: 22830463.
10. 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(10):1317–23. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.45.6376>. PubMed PMID: 23358973.
11. Dantal J, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus for secondary prevention of skin cancer in kidney transplant recipients: 5-year results. *J Clin Oncol*. 2018;36(25):2612–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6691>. PubMed PMID: 30016177.
12. Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. Cutaneous squamous cell carcinoma: a review of high-risk and metastatic disease. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(5):491–508. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-016-0207-3>. PubMed PMID: 27358187.

13. Kim C, Cheng J, Colegio OR. Cutaneous squamous cell carcinomas in solid organ transplant recipients: emerging strategies for surveillance, staging, and treatment. *Semin Oncol.* 2016;43(3):390–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.02.019>. PubMed PMID: 27178693.
14. Levine DE, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of patients with multiple cutaneous squamous cell carcinomas: a 10-year single-institution cohort study. *JAMA Dermatol.* 2015;151(11):1220–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.1702>. PubMed PMID: 26177278.
15. Dusendang JR, Carlson E, Lee DS, Marwaha S, Madani S, Alexeeff SE, et al. Cohort and nested case-control study of cutaneous squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients, by medication. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(3):598–606. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.07.065>. PubMed PMID: 34384835.
16. Cooper JZ, Brown MD. Special concern about squamous cell carcinoma of the scalp in organ transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2006;142(6):755–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.142.6.755>. PubMed PMID: 16785379.