



Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília
Faculdade de Medicina
Residência Médica em Dermatologia

CAMILA BOCCHI SIQUEIRA

Metotrexato intralesional como terapia neoadjuvante do carcinoma espinocelular cutâneo: avaliação clínica e ultrassonográfica da redução tumoral

Brasília – DF

2024

CAMILA BOCCHI SIQUEIRA

Metotrexato intralesional como terapia neoadjuvante do carcinoma espinocelular cutâneo: avaliação clínica e ultrassonográfica da redução tumoral

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em Dermatologia apresentado à Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília - UnB HUB/Ebserh, como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Dermatologia

Professora Orientadora: Professora Dra.
Carmen Dea Ribeiro de Paula

Brasília – DF

2024

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Bm Bocchi Siqueira, Camila
Metotrexato intralesional como terapia neoadjuvante do carcinoma espinocelular cutâneo: avaliação clínica e ultrassonográfica da redução tumoral / Camila Bocchi Siqueira; orientador Carmen Dea Ribeiro de Paula. -- Brasília, 2024.
p.

Monografia (Especialização - Dermatologia) --
Universidade de Brasília, 2024.

1. Carcinoma Espinocelular. 2. Terapia Neoadjuvante. 3. Metotrexato intralesional. I. Dea Ribeiro de Paula, Carmen, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Camila Bocchi Siqueira

Metotrexato intralesional como terapia neoadjuvante do carcinoma espinocelular cutâneo: avaliação clínica e ultrassonográfica da redução tumoral

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em Dermatologia apresentado à Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília - UnB HUB/Ebserh, como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Dermatologia

Comissão Examinadora

Professora Dra. Ana Maria Costa Pinheiro
Professora-Examinadora

Professor Dr. Ciro Martins Gomes
Professor -Examinador

Professora Dra. Carme Dea Ribeiro de Paula
Professor(a)-Orientador(a)

Brasília, 05 de fevereiro de 2024

DEDICATÓRIA

Dedico meu Trabalho de Conclusão de Curso à minha família, que dispõe de amor e apoio incondicionais a mim. Não sonho, nem caminho só. Cada vitória faz mais sentido quando é compartilhada com vocês.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Dra. Carmen Dea Ribeiro de Paula, meus sinceros agradecimentos. Sua forma de ver a dermatologia e de se dedicar ao ensino, me inspiram. Obrigada pelo apoio na elaboração deste trabalho e ao longo de todos esses anos de residência médica.

Agradeço ainda aos demais chefes do serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília e aos colegas residentes. A troca de conhecimentos me proporcionou grande crescimento profissional.

RESUMO

Introdução: O carcinoma espinocelular de pele corresponde a 20% de todos os cânceres de pele não melanoma. O ultrassom dermatológico de alta frequência fornece avaliação da profundidade e vascularização destes tumores, permitindo melhor programação terapêutica. O uso intralesional do metotrexato reduz a proliferação celular e tamanho tumoral.

Objetivos: Relatar o caso de pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular cutâneo que receberam metotrexato intralesional como terapia neoadjuvante. Busca-se descrever a resposta clínica e ultrassonográfica alcançada com o tratamento. **Relato de**

caso: Relato de 5 casos de pacientes do Hospital Universitário de Brasília, com diagnóstico confirmado de carcinoma espinocelular que receberam tratamento neoadjuvante com metotrexato. Medidas clínicas e ultrassonográficas antes e após o tratamento foram avaliadas. **Discussão:** Houve redução tumoral nos 5 pacientes tratados com metotrexato intralesional, demonstrando resultados promissores da terapia. São necessários estudos clínicos para melhor avaliação da eficácia da medicação e possível instituição de seu uso antes do tratamento cirúrgico, visando melhores resultados estéticos e funcionais.

Palavras-chave: Carcinoma Espinocelular; Metotrexato intralesional; Ultrassom dermatológico

ABSTRACT

Introduction: Cutaneous squamous cell carcinoma accounts for 20% of all non-melanoma skin cancers. High-frequency skin ultrasound provides assessment of the depth and vascularity of these tumors, allowing for better therapeutic programming. Intralesional use of methotrexate reduces cellular proliferation and tumor size. **Objectives:** To report the case of patients with cutaneous squamous cell carcinoma who received intralesional methotrexate as neoadjuvant therapy. The aim is to describe the clinical and ultrasound response achieved with the treatment. **Case report:** Report of 5 cases of patients at the University Hospital of Brasília, with a confirmed diagnosis of squamous cell carcinoma who received neoadjuvant treatment with methotrexate. Clinical and ultrasound measurements before and after treatment were evaluated. **Discussion:** There was tumor reduction in 5 patients treated with intralesional methotrexate, demonstrating promising results from the therapy. Clinical trials are necessary to better evaluate the effectiveness of the medication and possibly implement its best use before surgical treatment, improving aesthetic and functional results.

Keywords: Squamous Cell Carcinoma; Intralesional methotrexate; Skin ultrasound

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAD- American Academy of Dermatology

CEC- Carcinoma Espinocelular Cutâneo

INCA- Instituto Nacional de Câncer

NCCN- National Comprehensive Cancer Network

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1 CARCINOMA ESPINOCELULAR	11
1.2 ULTRASSOM DERMATOLÓGICO	11
1.3 METOTREXATO INTRALESIONAL	12
2. OBJETIVOS	13
3. SÉRIE DE CASOS	13
4. DISCUSSÃO	19
5. REFERÊNCIAS	20

1. INTRODUÇÃO

1.1 Carcinoma Espinocelular

O câncer de pele não melanoma corresponde a cerca de 30% de todos os tumores malignos registrados no Brasil (INCA, 2022). O carcinoma espinocelular cutâneo (CEC) ocupa o segundo lugar em frequência, correspondendo a 20% dos tumores de pele não melanoma (ROGERS et al, 2012). O CEC se desenvolve através da proliferação de células atípicas da camada espinhosa da epiderme e pode surgir em pele sã, a partir de lesões pré-malignas, sendo a queratose actínica o principal exemplo, ou pode surgir em pele cronicamente danificada (queimaduras, úlceras crônicas, doenças inflamatórias). Tem o raio ultravioleta como importante fator desencadeante (SURDU, 2014).

É variada a apresentação clínica inicial do CEC, podendo se manifestar como pápula, nódulo, placa ou ainda com aspecto verrucoso. Localizam-se mais comumente em face, pescoço e dorso. Conforme evoluem, os tumores se infiltram mais, causam dor e ulceram. Infecção secundária pode vir associada à lesão (PRIETO-GRANADA, 2015). O diagnóstico é feito através de biópsia de pele e o histopatológico evidencia informações importantes como a profundidade de invasão, grau de diferenciação celular e se há invasão perineural ou linfovascular (WALDMAN, 2019) .

O prognóstico na maior parte dos casos é bom, porém são poucos os dados na literatura brasileira sobre seu risco de metástase. Uma meta-análise americana apontou risco de 3.7% a 5.2% de desenvolvimento de metástases linfonodais, sendo os principais fatores de risco para evolução para metástase: profundidade de invasão, breslow (>2mm ou > 6mm), diâmetro > 2cm, localização em têmpora ou lábios, tumores indiferenciados e imunossupressão (THOMPSON, 2016). Um outro estudo com 6164 pacientes demonstrou taxa de 1.9% a 2,6% de metástase em um período de seguimento de 70 meses (BROUGHAM, 2012). A taxa de mortalidade relacionada ao tumor também é baixa, por volta de 2% (THOMPSON, 2016). Apesar disso, o número absoluto de mortes por CEC é alto, chegando a quase 9000 mortes por ano nos Estados Unidos (KARIA, 2013).

O tratamento de escolha é a retirada cirúrgica do tumor. O National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e a American Academy of Dermatology (AAD) recomendam excisão com margem de 4 a 6 mm para tumores de baixo risco e para tumores de alto risco não são definidas as margens, ficando a critério do cirurgião individualizar caso a caso. A cirurgia micrográfica de Mohs mostrou melhores resultados e taxa de cura para esses tumores de alto risco.

1.2 Ultrassom Dermatológico

O ultrassom de alta frequência, ou seja, acima de 15Mhz, se tornou importante ferramenta para o dermatologista, possibilitando a visualização da pele e seus anexos. Devido à sua baixa penetração, é possível melhor resolução e

delimitação das camadas cutâneas. A adequada técnica conta com uso de espessa camada de gel e uso delicado do transdutor, sem pressioná-lo contra a pele para que não haja compressão de suas estruturas (BARCAUI et al, 2015).

É importante ao examinador conhecer a estrutura normal da pele ao ultrassom, além de suas variações em cada região e entre diferentes indivíduos. A ecogenicidade de cada camada dependerá de seu componente estrutural em maior quantidade. A epiderme possui maior abundância de queratina, a derme de fibras de colágeno e a hipoderme de tecido adiposo. Sendo assim, ao ultrassom, a epiderme se apresentará como camada hiperecoica, a derme como camada hiperecoica menos brilhante e a hipoderme como camada hipoecoica.

O carcinoma espinocelular é visto ao ultrassom de alta frequência como lesão hipoecoica homogênea (BERGÓN-SENDÍN, 2019) mais comumente em epiderme e derme, mas podendo se estender à planos mais profundos. É útil que se complemente o ultrassom com a avaliação do fluxo sanguíneo através do modo Doppler. Existem diversas modalidades de avaliação da vascularização, a saber: Doppler colorido (CD), Microflow Imaging 13 (MFI), Color Power Angio (CPA) e Doppler de onda pulsada (PWD) (JAGUS et al., 2020).

O uso do ultrassom para avaliação tumoral é de grande valia, já que oferece as medidas em 3 dimensões e permite maior correlação com o histopatológico da pele. Dessa forma, é possível ter melhor parâmetro da real profundidade tumoral e seu grau de vascularização, influenciando na programação terapêutica e cirúrgica.

1.3 Metotrexato Intralesional

O metotrexato (4-amino- N10 metil ácido pteroglutâmico) é uma molécula antifolato, com potencial antiproliferativo. Pode ser administrado por via oral, subcutânea, intramuscular e endovenosa. Intracelularmente é metabolizado, produzindo monoglutamatos e poliglutamatos que atuam inibindo competitivamente diversas enzimas. (PUIG, 2012).

Em doses mais elevadas possui como principal mecanismo de ação a inibição do diidrofolato em tetraidrofolato (forma ativa do ácido fólico) e, conseqüentemente, inibe a síntese de ácido nucleicos, bloqueando a replicação do DNA. Em doses menores inibe principalmente a transformação de homocisteína em metionina, resultando em efeitos imunomodulares e antiproliferativos. (NEVES, 2009).

Dentre os principais efeitos adversos decorrentes do uso do metotrexato estão as alterações gastrointestinais, como náuseas, vômitos e anorexia. A medicação pode ainda causar mucosite, conjuntivite, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e toxicidade pulmonar. (KALANTZIS et al, 2005).

O uso do metotrexato em lesões de carcinoma espinocelular cutâneo se justifica, pois, a medicação bloqueia a proliferação celular, com diversos estudos e relatos de casos demonstrando redução tumoral significativa com seu uso intralesional. As células neoplásicas são mais sensíveis aos efeitos citotóxicos do metotrexato e ao realizar a infiltração intralesional, atinge-se maiores concentrações intracelulares da droga nessas células. (BERGÓN-SENDÍN, 2019).

2. OBJETIVOS

Relatar o caso de pacientes que foram atendidos no ambulatório de tumores do Hospital Universitário de Brasília, diagnosticados com carcinoma espinocelular cutâneo e que receberam como terapia neoadjuvante o metotrexato intralesional. Busca-se descrever a resposta clínica e ultrassonográfica alcançada com este tratamento.

O metotrexato é medicação com amplo uso em neoplasias sólidas, incluindo carcinoma de células escamosas, neoplasias hematológicas, na psoríase e artrite reumatoide. Seu uso intralesional é menos comum, porém como estudos recentes demonstraram regressão tumoral do carcinoma espinocelular cutâneo após uso da medicação por esta via, objetiva-se relatar o caso de pacientes que receberam tratamento neoadjuvante por via de administração intralesional.

3. SÉRIE DE CASOS

Relatamos 5 casos acompanhados no serviço de Dermatologia do HUB de abril a dezembro de 2023, com diagnóstico confirmado histologicamente de carcinoma espinocelular. Houve em consulta ambulatorial a explicação sobre o diagnóstico e programação terapêutica, momento em que foram retiradas todas as dúvidas dos pacientes que desejassem receber a terapia neoadjuvante com metotrexato intralesional.

Os pacientes foram submetidos à uma mesma programação, em primeiro momento, com registro fotográfico, aferição das medidas tumorais (eixo vertical e horizontal) e realização de ultrassom dermatológico (avaliação da profundidade e vascularização). Em seguida, foram realizadas duas infiltrações intralesionais de metotrexato, com intervalo de uma semana entre elas. Um mês após a última infiltração, os pacientes realizaram nova aferição das medidas tumorais e ultrassom.

Em cada infiltração intralesional de metotrexato utilizou-se uma seringa de 20mg/0,8ml, dividindo-se o tumor em 4 quadrantes e aplicando 0,2 mls em cada um. A medicação foi infiltrada principalmente na base tumoral.

Além disso, houve solicitação de exames laboratoriais antes, durante e após tratamento com metotrexato intralesional, contendo hemograma, ureia, creatinina, TGO e TGP. Não foi solicitado beta hcg, já que nenhuma paciente se encontrava em idade fértil.

A análise clínica das lesões, infiltração da medicação e reavaliações foram conduzidas pelo mesmo médico. Os exames de ultrassom com doppler foram conduzidos por dermatologista especialista em ultrassom dermatológico.

Medidas tumorais clínicas e ultrassonográficas pré e pós-tratamento estão detalhadas na [Tabela 1](#) e [Tabela 2](#).

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário de Brasília, número de processo: 23522.008396/2024-25 SEI nº 37652180

Caso 1

JM, sexo feminino, 84 anos, portadora de hipertensão arterial sistêmica, controlada com uso de metoprolol e hidraliza. Relatava surgimento de lesão em perna esquerda há cerca 1 ano, com crescimento durante o período. Biopsia incisional de abril de 2023 demonstrando carcinoma espinocelular pouco diferenciado. Ao exame físico inicial apresentava placa ulcerada de 3x3 cm em região anterior de perna esquerda, com presença de crostas amareladas na superfície. Eczema de estase bilateral em região inferior de pernas. Ausência de adenomegalias palpáveis. Ausência de febre ou demais sintomas sistêmicos. Devido ao diagnóstico de infecção cutânea secundária, paciente foi tratada com amoxicilina + clavulanato 500/125 mg, de 8/8 horas, por 10 dias. Após resolução do quadro infeccioso, realizadas as infiltrações intralesionais de metotrexato, sem intercorrências. Exames laboratoriais normais.

Resultado anatomopatológico 15/04/23: Localização- região anterior de perna esquerda.

Carcinoma de células escamosas invasivo. Profundidade de invasão: 2,5mm (derme reticular). Grau histológico: G3- pouco diferenciado. Subtipo histológico: tipo células claras. Invasão vascular: não detectada. Invasão perineural: não detectada. Margens cirúrgicas laterais: comprometida em uma das margens laterais; profunda: livre de neoplasia.

Figura 1



- A.** Placa de 3x3 cm em região anterior de perna esquerda, pré-tratamento.
B. Pós-tratamento

Caso 2

NA, sexo feminino, 67 anos, portadora de hipertensão, hipotireoidismo e dislipidemia. Relatava surgimento de lesão em lábio inferior há cerca de 5 anos, que nunca se cicatrizava, com crescimento importante nos últimos 6 meses. Dor local associada, principalmente à palpação. Biópsia incisional de abril de 2023 confirmou diagnóstico de carcinoma espinocelular bem diferenciado. Ao exame físico inicial apresentava placa infiltrada em lábio inferior, se estendendo até mucosa, medindo 2x2 cm. Superfície da lesão com crosta hiperqueratósica. Ausência de adenomegalias palpáveis. Exames laboratoriais dentro da normalidade. Realizou tratamento com metotrexato intralesional, sem intercorrências. Após tratamento houve significativa redução da dor local. Resultado anatomopatológico 27/04/23: Localização- lábio inferior. Carcinoma de células escamosas. Profundidade de invasão: ao menos derme reticular, nível de Clark IV. Grau histológico: G2- moderadamente diferenciado. Subtipo histológico: sem outra especificação. Invasão vascular: não detectada. Invasão perineural: não detectada. Margens cirúrgicas laterais e profunda: comprometidas

Figura 2



A e B. Placa de 2x2 cm em lábio inferior, pré-tratamento.
C e D. pós-tratamento

Caso 3

JRN, sexo masculino, 72 anos, hipertenso, tabagista e com história prévia de AVC. Surgimento de lesão em região de canto interno do olho direito no início de 2022, procurou atendimento médico em junho de 2022 com realização de biópsia incisional e ressonância magnética da face. Biópsia incisional (06/2022) confirmou carcinoma espinocelular e RM (08/2022) demonstrou lesão expansiva infiltrativa vegetante, acometendo as partes moles da região periorbitária no canto medial e dorso do nariz à direita. Atendido pela primeira vez no Hospital Universitário de Brasília em maio de 2023, tendo realizado nova biópsia já que resultado da anterior não se encontrava disponível e ultrassom dermatológico. Nesta consulta de maio, apresentava tumoração em canto interno de olho direito, se estendendo para lateral nasal direita e região infrapalpebral, bordas elevadas e centro ulcerado, medindo 3x2,8 cm. Paciente não retornou ao serviço na data programada, perdendo seguimento. Em setembro de 2023 compareceu ao ambulatório com progressão da lesão, dor e dificuldade de abertura ocular. Ao exame, tumoração de 5x3,5cm. Realizado tratamento com metotrexato, sem intercorrências. Referiu melhora da dor e abertura ocular após tratamento. Não foram usados os parâmetros do primeiro ultrassom, incompatíveis com a lesão no dia da primeira infiltração de metotrexato.

Resultado anatomopatológico 13/05/2023: Localização- região paranasal direita. Carcinoma de células escamosas. Profundidade de invasão: ao menos derme reticular, nível de Clark IV. Grau histológico: G1- bem diferenciado. Subtipo histológico: sem outra especificação. Invasão vascular: não detectado. Invasão perineural: não detectado. Margens cirúrgicas laterais e profunda: comprometidas

Figura 3



- A.** Nódulo de 5x3,5 cm em canto interno de olho direito, pré-tratamento.
B. pós-tratamento

Caso 4

MLB, sexo feminino, 81 anos, portadora de hipertensão arterial e diabetes. História prévia de câncer de pele. Há cerca de 1 ano e meio referiu surgimento de lesão em mandíbula direita, há 5 meses com dor local associada. Biópsia incisional de julho de 2023 confirmou carcinoma espinocelular. Ao exame, nódulo de 3x2,5 cm, bordas eritematosas e centro crostoso, localizado em região mandibular direita. Presença de eritema perilesional. Ausência de adenomegalias. Exames laboratoriais dentro da normalidade. Tratamento com metotrexato intralesional sem intercorrências.

Resultado anatomopatológico 04/07/2023: Localização- mandíbula direita. Carcinoma de células escamosas. Profundidade de invasão: 2 a 4mm. Grau histológico: G3- pouco diferenciado. Subtipo histológico: acantolítico. Invasão vascular: não detectado. Invasão perineural: não detectado. Margens cirúrgicas laterais e profunda: comprometidas.

Figura 4



A. Placa de 3x2,5 cm em mandíbula direita, pré-tratamento.
B. pós-tratamento

Caso 5

PRB, sexo masculino, 61 anos, relatou que há 10 anos atrás percebeu pequena lesão hiperqueratósica em lábio inferior, porém nos últimos 6 meses houve mudança de aspecto e crescimento da lesão. Realizou biópsia incisional em junho de 2023 confirmando carcinoma espinocelular, subtipo acantolítico. Ao exame físico apresentava placa eritematosa de 1x 0,8cm, com exulceração central, localizada em lábio inferior. Ausência de adenomegalias palpáveis. Exames laboratoriais dentro da normalidade. Realizou tratamento com metotrexato sem intercorrências.

Resultado anatomopatológico 02/06/2023: Localização- lábio inferior.

Carcinoma de células escamosas. Profundidade de invasão: 3mm. Grau histológico: G2- moderadamente diferenciado. Subtipo histológico: acantolítico. Invasão vascular: não detectado. Invasão perineural: não detectado. Margens cirúrgicas laterais e profunda: comprometidas.

Figura 5



A. Placa de 1X 0,8 cm em lábio inferior, pré-tratamento.
B. pós-tratamento

Tabela 1. Medidas tumorais pré e pós-tratamento com metotrexato intralesional

Caso	Medidas Iniciais	Medidas após MTX	Redução tumoral
1	3x3 cm	2x1 cm	77,8 %
2	2x2 cm	1x1,5 cm	62%
3	5x3,5 cm	4x3,5 cm	20%
4	3x2,5 cm	2,8x2,5 cm	6%
5	1x0,8 cm	0,8x0,5 cm	50%

Tabela 2. Ultrassom (profundidade e vascularização) pré e pós-tratamento com metotrexato intralesional

Caso	Medidas US inicial		Medidas US pós MTX		Redução Profundidade	Redução Doppler
	Profundidade	Doppler	Profundidade	Doppler		
1	0,63	0,93	0,24	0,45	62%	51%
2	1,28	1,44	0,66	0,66	48%	54%
3						
4	1,2	1,25	0,96	1,19	20%	4,8%
5	0,54	0,54	0,19	0,19	64%	64%

4. DISCUSSÃO

O resultado estético e funcional de cirurgias para excisão de tumores cutâneos é uma preocupação frequente na rotina do dermatologista. Além disso, sendo a radiação ultravioleta importante fator de risco para o desenvolvimento do carcinoma espinocelular, é comum que esse tipo de câncer se localize na face, tornando ainda maior a preocupação com o impacto do tratamento cirúrgico.

Dessa forma, estudos buscam opções de terapia neoadjuvante para redução tumoral pré-operatória. Há descrição na literatura sobre o uso de 5-fluoracil (MORSE et al, 2003), interferon alpha-2b (KIM et al, 2004) e metotrexato como opções de tratamento intralesional neoadjuvante do carcinoma espinocelular cutâneo. Esta última medicação foi a eleita para uso nos pacientes analisados neste estudo. Apresentando bom perfil de segurança, sem efeitos adversos relatados ou nos exames laboratoriais de controle.

Um ensaio clínico demonstrou que infiltração única de metotrexato intralesional em lesões de queratoacantoma, resultou redução tumoral significativa, redução do defeito cirúrgico, além de ter simplificado o tipo de reconstrução cirúrgica (Martorell-Calatayud et al, 2010). Outro estudo de coorte com uso de metotrexato intralesional neoadjuvante no carcinoma espinocelular, demonstrou redução tumoral de 42,6% em relação ao grupo controle. Houve necessidade de reconstrução cirúrgica complexa em 37,2% dos pacientes tratados com metotrexato versus 50% dos pacientes do grupo controle. Como única complicação importante foi relatado o desconforto durante a aplicação da medicação (SALIDO-VALLEJO et al, 2015).

A análise dos pacientes tratados com metotrexato intralesional neste estudo, demonstrou redução tumoral das medidas clínicas e ultrassonográficas em 100% dos pacientes. Nenhum dos pacientes realizou radioterapia ou outros tipos de terapias intralesionais no período analisado, eliminando possíveis variáveis confundidoras. Foi possível perceber, ainda, que no *Caso 2* e *Caso 3* houve redução da dor após o tratamento. Devido a grande variação na porcentagem de redução tumoral entre os pacientes, são necessários ensaios clínicos e adequada análise estatística para determinar a significância dos resultados.

O uso do ultrassom dermatológico de alta frequência se provou útil neste estudo, trazendo medidas de profundidade tumoral e profundidade de vascularização, variáveis que não são possíveis avaliar clinicamente, mas com grande interferência no planejamento terapêutico. Dados ultrassonográficos do paciente 3 não foram relatados pois foram realizados fora do período preconizado. Quanto aos demais pacientes, houve redução da profundidade tumoral e de vascularização em todos os casos, com reduções de profundidade chegando a 64% do valor inicial.

É importante destacar que é comum encontrar intensa infiltração perilesional no carcinoma espinocelular, menos frequente no carcinoma basocelular e melanoma. Este pode ser fator confundidor durante avaliação ultrassonográfica, dificultando delimitar a real profundidade de vascularização tumoral (BERGÓN-SENDÍN, 2019). É possível que, no *Caso 4*, a redução da profundidade de vascularização tenha sido menor do que a

observada nos demais casos devido a uma maior inflamação local, percebida clinicamente através do eritema perilesional.

Os resultados da análise dos 5 casos clínicos tratados com metotrexato intralesional, em concordância com diversos artigos publicados, trouxeram resultados promissores quanto ao uso do metotrexato para redução tumoral pré-cirúrgica. A facilidade de aplicação da medicação, associada à sua segurança e às baixas taxas de efeitos colaterais, possibilitam seu uso em centros com profissionais treinados. É fundamental que novos estudos clínicos, controlados e randomizados sejam realizados, com o intuito de avaliar a regularização da medicação, possibilitando a realização de cirurgias menores, com melhores resultados estéticos e preservando a funcionalidade dos pacientes.

5. REFERÊNCIAS

- 1- Estimativa 2023- Incidência de Câncer no Brasil. **Ministério da saúde; INCA**, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>.
- 2- Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the U.S. population, 2012. **JAMA Dermatol** 2015;151(10):1081–6.
- 3- SURDU, S. Non-melanoma skin cancer: occupational risk from UV light and arsenic exposure. **Reviews on Environmental Health**, v. 29, n. 3, 1 jan. 2014.
- 4- PRIETO-GRANADA, C.; RODRIGUEZ-WAITKUS, P. Cutaneous squamous cell carcinoma and related entities: Epidemiology, clinical and histological features, and basic science overview. **Current Problems in Cancer**, v. 39, n. 4, p. 206–215, jul. 2015.
- 5- WALDMAN, Abigail; SCHMULTS, Chrysalynne. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. **Hematology/Oncology Clinics Of North America**, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 1-12, fev. 2019. Elsevier BV.
- 6- THOMPSON, Agnieszka K.; KELLEY, Benjamin F.; PROKOP, Larry J.; MURAD, M. Hassan; BAUM, Christian L.. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death. **Jama Dermatology**, [S.L.], v. 152, n. 4, p. 419, 1 abr. 2016. American Medical Association (AMA).
- 7- BROUGHAM, Nicholas D.L.s.; DENNETT, Elizabeth R.; CAMERON, Rujuta; TAN, Swee T.. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. **Journal Of Surgical Oncology**, [S.L.], v. 106, n. 7, p. 811-815, 16 maio 2012. Wiley.
- 8- KARIA, Pritesh S.; HAN, Jiali; SCHMULTS, Chrysalynne D.. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the united states, 2012. **Journal**

- Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 68, n. 6, p. 957-966, jun. 2013. Elsevier BV.
- 9- NCCN guidelines in oncology: squamous cell skin cancer. 2018. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf. Accessed July 4, 2018.
 - 10- BARCAUI, E. DE O. et al. Study of the skin anatomy with high-frequency (22 MHz) ultrasonography and histological correlation. **Radiologia Brasileira**, v. 48, n. 5, p. 324–329, 2015
 - 11- BERGÓN-SENDÍN, M.; PULIDO-PÉREZ, A.; R. SUÁREZ-FERNÁNDEZ. Neoadjuvant intralesional methotrexate in squamous cell carcinoma of the lip. **Australasian Journal of Dermatology**, v. 60, n. 2, p. 158–160, 24 out. 2018.
 - 12- JAGUŚ, D. et al. Usefulness of Doppler sonography in aesthetic medicine. **Journal of Ultrasonography**, v. 20, n. 83, p. 268–272, 18 dez. 2020.
 - 13- PUIG, L. Methotrexate: new therapeutic approaches. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 105, n. 6, p. 583–589, 1 jul. 2014.
 - 14- NEVES, C.; JORGE, R.; BARCELOS, A. [The network of methotrexate toxicity]. **Acta Reumatologica Portuguesa**, v. 34, n. 1, p. 11–34, 2009.
 - 15- KALANTZIS, A. Oral effects of low-dose methotrexate treatment. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics**, 1 jan. 2005.
 - 16- A. MARTORELL-CALATAYUD et al. Ensayo clínico: la infiltración intralesional con metotrexato de forma neoadyuvante en la cirugía del queratoacantoma permite obtener mejores resultados estéticos y funcionales. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 102, n. 8, p. 605–615, 1 out. 2011.
 - 17- MORSE, L. G. et al. Treatment of squamous cell carcinoma with intralesional 5-Fluorouracil. **Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]**, v. 29, n. 11, p. 1150–1153; discussion 1153, 1 nov. 2003.
 - 18- KIM, K. H. et al. Intralesional Interferon alpha-2b in the Treatment of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma: Revisited. **Dermatologic Surgery**, v. 30, n. 1, p. 116–120, 1 jan. 2004.
 - 19- SALIDO-VALLEJO, R. et al. Neoadjuvant intralesional methotrexate in cutaneous squamous cell carcinoma: a comparative cohort study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 30, n. 7, p. 1120–1124, 15 set. 2015.