

Relato de caso

Relato de caso - Sarcoma de Ewing: aspectos clínicos e histopatológicos*Case Report – Ewing Sarcoma: clinical and histopathological aspects***Kellem Kristina Kinás¹, Ana Paula Percicote², Diego Pereira Sanches³,
Samya Hamad Mehanna⁴, Eduardo Morais de Castro⁵**¹ Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina, Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná, Brasil² Médica patologista, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná, Brasil³ Médico ortopedista e traumatologista, Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, Paraná, Brasil⁴ Médica patologista e Docente, Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná, Brasil⁵ Médico patologista e Docente, Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná, Brasil**Autor correspondente:** Eduardo Morais de Castro**Contato:** eduardo.castro@professor.fpp.edu.br**RESUMO****Palavras-chave:**Criança.
Neoplasia.
Sarcoma
de Ewing.**Keywords:**Child.
Ewing Sarcoma.
Neoplasm.

O sarcoma de Ewing é a segunda neoplasia óssea primária mais comum na infância, acometendo principalmente os ossos e as partes moles. O objetivo deste trabalho é relatar um caso típico dessa neoplasia, evidenciando suas características clínicas e patológicas. Trata-se do caso de uma paciente do sexo feminino, de 9 anos de idade, com histórico de dor crônica em membro inferior direito, com evolução gradual há mais de 10 meses. A paciente foi diagnosticada com sarcoma de Ewing e iniciou tratamento quimioterápico, seguido de cirurgia conservadora. Ao término do protocolo, apresentava apenas alterações decorrentes do status pós-cirúrgico. O acompanhamento ocorreu de forma regular, com diagnóstico de recidiva após um ano e dois meses. Foi reavaliada pela equipe cirúrgica e submetida à amputação do membro inferior direito. Atualmente, segue em tratamento quimioterápico adjuvante. O caso ilustra a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento contínuo em neoplasias ósseas pediátricas.

Recebido em:

22/05/2025

Aprovado em:

23/10/2025

Publicado em:

31/12/2025

ABSTRACT

Ewing sarcoma is the second most common primary bone neoplasm in childhood, primarily affecting bones and soft tissues. The aim of this study is to report a typical case of this neoplasm, highlighting its clinical and pathological features. We present the case of a 9-year-old female patient with a history of chronic pain in the right lower limb, gradually progressing over more than 10 months. The patient was diagnosed with Ewing sarcoma and initiated chemotherapy, followed by a limb-sparing surgical procedure. At the end of the treatment protocol, she presented only postoperative changes. Follow-up was carried out regularly, and a recurrence was diagnosed one year and two months later. The patient was re-evaluated by the surgical team and underwent amputation of the right lower limb. She is currently undergoing adjuvant chemotherapy. This case illustrates the importance of early diagnosis and continuous follow-up in pediatric bone neoplasms.



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com propósitos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

INTRODUÇÃO

O sarcoma de Ewing (SE) é uma neoplasia maligna pouco diferenciada que se desenvolve nos ossos ou nos tecidos moles. Histologicamente, a forma clássica caracteriza-se pela presença de células pequenas, redondas e azuis, com citoplasma escasso, podendo conter glicogênio, sem evidências de diferenciação histológica¹. Nos casos de origem óssea, inicia-se na cavidade medular, com posterior invasão do córtex, do periôsteo e dos tecidos moles, resultando em áreas de hemorragia e necrose².

Trata-se da segunda neoplasia óssea primária mais comum na infância, sendo superada apenas pelo osteossarcoma². Ocorre com maior frequência em crianças e adultos jovens, com idade média entre 10 e 15 anos e leve predomínio no sexo masculino. Clinicamente, os pacientes apresentam quadro de dor e edema local, associados à diminuição do movimento articular, podendo evoluir para dor constante, de difícil alívio, e dificuldade de deambulação^{1,3}.

O SE acomete com maior frequência os ossos longos, como o fêmur e o úmero, mas pode acometer outros ossos, como a pelve e os arcos costais⁴. Em alguns casos, a neoplasia pode ocorrer em sua forma extraóssea, com predileção pelo tronco, em especial pela região retroperitoneal⁵. A disseminação ocorre predominantemente pela via hematogênica, gerando metástases, principalmente, nos pulmões, em outros ossos e na medula óssea^{4,5}.

Uma de suas principais características moleculares é a fusão do gene *EWS-FLI*¹. Essa alteração genética é bastante específica, pois é quase exclusiva do SE, além de estar presente em aproximadamente 95% dos casos, garantindo também alta sensibilidade³. Diversos marcadores imuno-histoquímicos são utilizados no diagnóstico do SE, sendo os principais CD56, CD99, NKX2.2 e FLI1⁶.

A maioria dos pacientes apresenta doença localizada no momento do diagnóstico, com sobrevida em cinco anos de aproximadamente 80%.

Cerca de 25% dos pacientes apresentam metástases ao diagnóstico^{5,7}, e esses pacientes tendem a ter prognóstico reservado^{3,6}. Essa relação direta entre doença localizada e sobrevida evidencia que um dos principais fatores que influenciam o prognóstico é o diagnóstico precoce.

O presente trabalho tem como objetivo relatar um caso clássico da neoplasia, servindo como referência para a identificação precoce do sarcoma de Ewing. Foi elaborado em conformidade com os princípios éticos vigentes, com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Pequeno Príncipe (CAAE 82395424.6.0000.5580) e a obtenção do consentimento livre e esclarecido dos responsáveis legais da paciente para a divulgação das informações, assegurando o respeito à privacidade e ao anonimato.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, de 9 anos, compareceu ao setor de urgência e emergência de um hospital pediátrico com queixa de dor na perna direita. A dor era do tipo articular, com início há cerca de dez meses, associada à perda de peso significativa (11 kg) e febre. Inicialmente, apresentava caráter esporádico, com maior incidência durante a noite, sem limitação da deambulação e das atividades diárias, e com melhora após o uso de tramadol. Antes do quadro álgico, a paciente apresentava desenvolvimento adequado para a idade, sem histórico pessoal ou familiar de doenças genéticas ou oncológicas. Evoluiu com edema local e claudicação, sendo encaminhada para acompanhamento clínico, com suspeita inicial de artrite reumatoide juvenil. Além disso, foi avaliada por ortopedista, que indicou a realização de Ressonância Nuclear Magnética (RNM) do membro para exclusão de neoplasia óssea. A RNM evidenciou uma lesão óssea expansiva, com sinais de gravidade sugestiva de osteossarcoma.

A família migrou de estado em busca de assistência médica especializada. Nesse mo-

mento, a paciente apresentava edema, dor e limitação de movimento no joelho direito. Diante da suspeita clínica e radiológica de processo neoplásico, foi encaminhada para avaliação nos setores de Oncologia e Ortopedia pediátrica, onde foram solicitados exames complementares. Em nova RNM, foi confirmada a lesão óssea agressiva, centrada na superfície medial da diáfise distal do fêmur, com extensão à epífise e envolvimento do feixe vascular femoral profundo, medindo 24,7 cm de extensão e 6,5 × 7,8 cm antero-posterior por transversal, no plano axial.

O exame anatomo-patológico revelou neoplasia maligna pouco diferenciada, composta por células pequenas, redondas e azuis (**Figura 1**).

Para melhor avaliação da histogênese da neoplasia, foi realizado estudo imuno-histoquímico, evidenciando marcação positiva para CD99, FLI-1 e NKX2.2 (**Figura 2**).

Foi também realizado um painel genético para neoplasias infantis, que evidenciou a presença da fusão *EWSR1-FLI1*, confirmando o diagnóstico de SE. Durante a avaliação da paciente, foram realizados exames para o estadia-

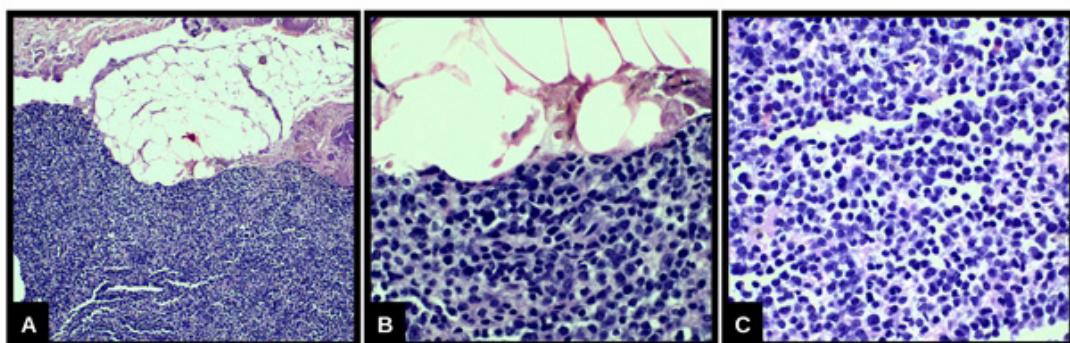


Figura 1. Neoplasia maligna pouco diferenciada. A e B - Nota-se a infiltração de tecido adiposo (Microscopia óptica, Hematoxilina-eosina, Objetiva de 10x e 40x); C - O tumor é composto por células pequenas, redondas e azuis (Microscopia óptica, Hematoxilina-eosina, Objetiva de 40x).

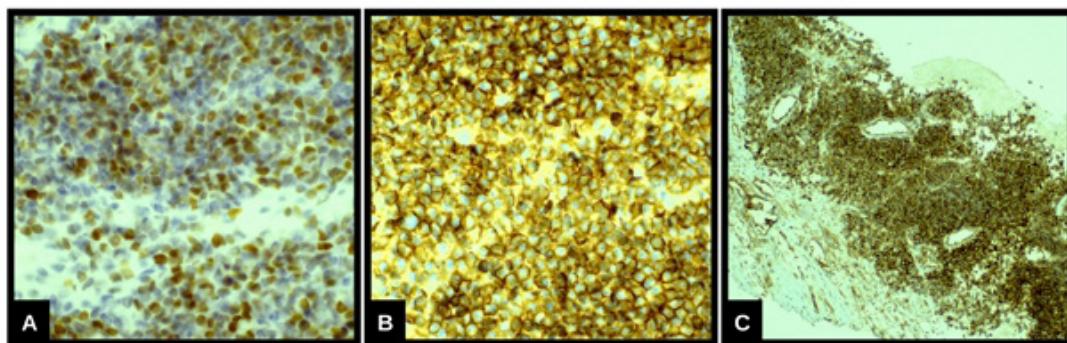


Figura 2. Anticorpos utilizados para determinação da histogênese tumoral. A - Positividade nuclear para CD99 (Microscopia óptica, Imunoistoquímica, Objetiva de 40x); B - Positividade de membrana para FLI-1 (Microscopia óptica, Imunoistoquímica, Objetiva de 40x); C - Positividade forte e difusa para NKX2.2 (Microscopia óptica, Imunoistoquímica, Objetiva de 4x).

mento da neoplasia. A tomografia computadorizada (TC) de tórax não evidenciou implantes secundários torácicos. O mielograma não detectou células neoplásicas, e o ecocardiograma também não apresentou alterações. A paciente iniciou o tratamento pelo protocolo “Família de Ewing”, seguido pelo hospital. Esse protocolo prevê o uso de quimioterapia de indução, que consiste em três ciclos de vincristina, adriamicina e ciclofosfamida, alternados com ifosfamida e etoposídeo.

Após a quimioterapia neoadjuvante, foram realizados novos exames para avaliação da resposta ao tratamento. A RNM do membro inferior direito mostrou sinais de regressão parcial da neoplasia. A TC de tórax não evidenciou sinais de metástase. Foi realizado controle local cirúrgico pela técnica *frozen bone* ou *frozen autograft*, que consiste na excisão do tumor com preparo para fixação interna. Realiza-se o congelamento em nitrogênio líquido do segmento ósseo para destruição das células neoplásicas, seguido de descongelamento em temperatura ambiente e em água destilada, para posterior reimplantar. O exame pré-operatório confirmou a presença de neoplasia maligna residual. Essa técnica cirúrgica não permite a avaliação anatomo-patológica *in toto*, impossibilitando a confirmação histológica das margens cirúrgicas.

Entretanto, seguindo os princípios oncológicos e as recomendações internacionais, as margens foram previamente planejadas de forma ampla, com base nos exames de imagem pré-operatórios. Além disso, o congelamento com nitrogênio líquido inabilita células tumorais residuais, tornando seguro o reimplante ósseo. Após a cirurgia, foi realizado novo ciclo de quimioterapia, seguindo o protocolo descrito previamente.

Ao fim do tratamento, a RNM do membro inferior direito mostrou alteração de sinal medular e no componente sólido da superfície medial da diáfise distal do fêmur, compatível com status pós-operatório, a qual se manteve

em uma RNM realizada posteriormente, para fins de comparação. A paciente seguiu em acompanhamento nos setores de Oncologia e Ortopedia.

Após um ano e dois meses, a paciente deu entrada no pronto atendimento com queixas de febre recorrente e edema no membro inferior direito, com calor local e dor à flexão e à extensão do membro. A paciente foi internada para melhor investigação. Em nova RNM, foi evidenciada lesão expansiva de margens mal definidas, na região posterior do fêmur distal, medindo cerca de 7,0 cm de extensão e 5,0 × 5,8 cm (ântero-posterior × transversal) no plano axial. A TC relatou pequeno nódulo pulmonar no lobo inferior esquerdo. Foi solicitada biópsia da lesão do membro inferior, que confirmou neoplasia maligna pouco diferenciada, composta por células pequenas, redondas e azuis, com áreas de necrose, semelhante ao diagnóstico anterior. A imuno-histoquímica, com positividade para CD99, NKX2.2, FLI-1 e CD56, confirmou a recidiva de SE. A paciente foi redirecionada para nova cirurgia, com amputação do membro inferior direito e tratamento quimioterápico, e segue, atualmente, em acompanhamento.

DISCUSSÃO

As neoplasias na infância estão entre as principais causas de óbito nessa faixa etária em diversos países⁸. As taxas de óbito mostram-se significativamente maiores quando os diagnósticos são tardios e as neoplasias estão em estágio avançado^{9,10}. O SE é uma neoplasia de rápida progressão e alto potencial metastático, o que torna o diagnóstico precoce um fator decisivo para o prognóstico⁷.

O SE tende a acometer crianças na faixa etária dos 10 aos 15 anos, predominantemente do sexo masculino e com ascendência caucasiana^{2,5,9}. A paciente deste relato recebeu o diagnóstico aos 9 anos de idade, faixa etária

próxima ao pico esperado pela epidemiologia. Retrospectivamente, o quadro clínico foi típico, com dor óssea de piora noturna, edema local e diminuição do movimento articular. Contudo, como os sintomas são bastante inespecíficos, quando apresentados isoladamente, dificultam o diagnóstico clínico.

Os tumores ósseos primários estão entre as neoplasias pediátricas com diagnóstico mais tardio¹⁰. Isso está associado a diversos fatores, como o curto período de latência e o crescimento acelerado, o que faz com que o atraso no diagnóstico gere significativa redução na chance de cura^{10,11}.

Além disso, as neoplasias pediátricas podem se apresentar com manifestações clínicas pouco específicas, que muitas vezes se sobrepõem a outras doenças mais prevalentes nessa faixa etária^{9,10}. A maioria dos pacientes com SE e outras neoplasias ósseas apresenta, inicialmente, dor local, a qual pode ser confundida com o próprio crescimento ou com traumas decorrentes do cotidiano⁴. No caso relatado, a primeira suspeita clínica foi de artrite idiopática juvenil, o que reflete a dificuldade em se estabelecer o diagnóstico diante de um quadro inespecífico.

Nesse contexto, nota-se a importância de profissionais da saúde generalistas, em atendimento primário, serem capazes de reconhecer os sinais de alerta em casos complexos e referenciá-los para o especialista, quando necessário. Em casos nos quais as dores extrapolam o tempo de um mês, sem melhora na evolução, deve-se investir em uma investigação adicional⁴. O diagnóstico tardio de neoplasias na infância está relacionado a necessidade de terapias mais agressivas e, consequentemente, maior morbidade e mortalidade⁹.

O SE é uma neoplasia agressiva, e parte dos pacientes já apresenta metástases no momento do diagnóstico⁷. No caso de pacientes com doença localizada, o prognóstico é melhor, com cerca de 80% de sobrevida em cinco anos. Por outro lado, pacientes com metástas-

ses no diagnóstico apresentam redução significativa na sobrevida geral, a qual varia de acordo com o local e o número de implantes secundários^{4,7}.

A paciente relatada apresentava, inicialmente, uma neoplasia localizada no fêmur distal e sem implantes secundários, o que indicava melhor prognóstico. Contudo, no momento da recidiva, observou-se a presença de um nódulo pulmonar. Esse relato evidencia como o prognóstico pode se alterar ao longo da evolução clínica da doença. Apesar da suspeita radiológica de implante secundário, a lesão não foi biopsiada.

O diagnóstico de SE é estabelecido pela combinação de exames radiológicos, anatomo-patológicos e moleculares⁷. Na paciente em questão, a RNM evidenciou uma lesão óssea expansiva com sinais de gravidade, o que justificou a realização de biópsia e investigação detalhada. O diagnóstico diferencial deve incluir infecções, como osteomielite, além de neoplasias hematológicas, como as leucemias.

A neoplasia geralmente se desenvolve na cavidade medular, invadindo posteriormente o córtex e o periôsteo¹. Costuma gerar áreas de hemorragia e necrose na massa tumoral. Microscopicamente, o SE se apresenta como uma neoplasia pouco diferenciada, composta por células pequenas, redondas e azuis, com citoplasma escasso e áreas de necrose^{1,3,6}.

Diversos marcadores imuno-histoquímicos são utilizados para auxiliar no diagnóstico; entre eles, destacam-se CD56, CD99, NKX2.2 e FLI1. Seu uso é essencial para a confirmação do diagnóstico de SE, bem como para a exclusão de seus diferenciais⁶. Cada um desses marcadores está associado, de alguma maneira, ao desenvolvimento do SE e, quando utilizados em conjunto, mostram-se bastante específicos para a neoplasia⁷.

O CD56 é expresso em uma variedade de tumores pediátricos, e estudos demonstraram que a expressão desse marcador está relacionada a pior prognóstico^{6,12}. O CD99 é um mar-

cador de alta sensibilidade, estando presente em 95% dos casos de SE⁴. Contudo, esse marcador é positivo em diversos tumores mesenquimais, o que confere baixa especificidade e requer complementação com outros marcadores para a confirmação do SE⁶.

A expressão da proteína NKX2.2 apresenta boa sensibilidade e moderada especificidade, estando relacionada ao processo de diferenciação neuroendócrina e sendo um alvo transcripcional da fusão *EWSR1-FLI1*^{6,7}. Sua especificidade aumenta significativamente quando usada em conjunto com o CD99⁷.

A imunopositividade para FLI1 ocorre em pacientes que apresentam a fusão do gene *EWSR1-FLI1*⁶. Esse marcador é mais específico que o CD99, embora também possa estar presente em algumas leucemias e linfomas, o que limita sua especificidade⁴.

A translocação entre os cromossomos 11 e 22 é a característica mais importante desse tumor, gerando o gene de fusão *EWSR1-FLI1* ou *EWS-ERG*¹³. Essa fusão origina uma proteína quimérica que induz a transcrição de genes que contribuem para o desenvolvimento tumoral, por interferirem na proliferação, diferenciação, ciclo celular e apoptose^{3,4}. Cerca de 90% dos pacientes com SE, incluindo a paciente deste relato, apresentam o gene de fusão *EWSR1-FLI1*, o que torna sua detecção uma ferramenta diagnóstica de grande importância^{2,4,6}.

Atualmente, o tratamento é realizado com drogas citotóxicas inespecíficas. Antes do desenvolvimento dos protocolos atuais, a mortalidade por SE era extremamente elevada. A sobrevida global melhorou significativamente após a sua instituição⁵. Pesquisas recentes visam ao desenvolvimento de drogas específicas para os marcadores presentes no SE. No entanto, drogas que interferem diretamente na proteína quimérica mostraram-se pouco eficazes¹⁴. Outros objetos de estudo em andamento são fármacos que atuam no microambiente tumoral e nos alvos transpcionais do *EWSR1-FLI1*, como inibidores da polimerase

1 (PARP1), do receptor de IGF-1 e do CD99^{3,15}. Apesar do conhecimento avançado sobre os alvos moleculares, ainda há desafios significativos na sua tradução para terapias eficazes em ambiente clínico.

Quando possível, busca-se empregar estratégias mais conservadoras que permitam o tratamento da neoplasia e a manutenção da qualidade de vida do paciente. Na primeira abordagem terapêutica da paciente, em vez da técnica cirúrgica de amputação, optou-se por uma técnica mais conservadora, visando à preservação do membro afetado. O uso da técnica *frozen bone* ou *frozen autograft* como tratamento cirúrgico constitui uma estratégia que busca promover a manutenção óssea, com menores complicações e morbidade. Os resultados funcionais e terapêuticos são semelhantes, porém com menor tempo cirúrgico e melhor ajuste do implante ósseo¹⁶. No caso relatado, a recidiva da neoplasia impôs a necessidade de amputação do membro.

No passado, o controle local do sarcoma de Ewing era obtido predominantemente por meio de amputações; entretanto, com o avanço das técnicas cirúrgicas e quimioterápicas, passou-se a priorizar estratégias de preservação do membro. O tratamento cirúrgico permanece como a principal forma de controle local, embora ainda não exista consenso quanto ao método ideal para reconstrução óssea em pacientes pediátricos¹⁷.

A escolha da técnica é multifatorial, considerando fatores como idade, expectativa de crescimento, resposta à quimioterapia, presença de metástases e disponibilidade de recursos¹⁸. As reconstruções podem ser biológicas (com enxertos autólogos ou alogênicos) ou protéticas¹⁹. No caso relatado, por se tratar de uma paciente pediátrica, o uso de prótese poderia resultar em falha precoce devido ao crescimento ósseo, e os enxertos alogênicos não estavam disponíveis em razão da inexistência de banco ósseo pediátrico.

Frente a isso, optou-se pela técnica de

frozen autograft, já descrita na literatura para a abordagem de neoplasias ósseas, permitindo preservação do membro com bom potencial de osteoindução, osteocondução e integração anatômica^{16,17,20}. Embora essa técnica não esteja diretamente mencionada nas diretrizes dos grupos cooperativos (SIOP²¹, SOBOPE², SLAOP²), estas preconizam a realização de cirurgia com reconstrução viável, delegando a escolha da técnica ao julgamento especializado e individualizado de cada caso. Cabe ressaltar que estudos recentes demonstram taxas de recidiva e sobrevida global semelhantes às demais modalidades de reconstrução^{17,22}.

Uma limitação conhecida do método é a impossibilidade de envio da peça completa para análise anatomo-patológica, restringindo-se à avaliação de fragmentos^{16,20}. No entanto, o congelamento com nitrogênio líquido promove destruição completa das células neoplásicas residuais, sendo considerado seguro quando realizado com margens amplas previamente planejadas.

A recidiva do sarcoma de Ewing está associada a múltiplos fatores, incluindo tamanho tumoral, localização, resposta histológica à quimioterapia, status das margens cirúrgicas e tempo até a recidiva. Tumores volumosos, localizados em ossos centrais e com resposta histológica inferior a 90% de necrose após quimioterapia apresentam maior risco de recidiva local e sistêmica¹⁴. Além disso, recidivas precoces – até dois anos após o diagnóstico – costumam indicar comportamento biológico mais agressivo e pior prognóstico⁵.

Esse quadro típico de SE permite a avaliação de diversas questões de acompanhamento e abordagem terapêutica. Para que o diagnóstico precoce seja uma realidade, é essencial que os pais e profissionais de saúde estejam atentos aos principais sinais de alarme que justifiquem uma investigação adicional nessa faixa etária. O objetivo de relatar esse caso é permitir que os médicos não especialistas consigam identificar pacientes que necessitam de uma avaliação es-

pecializada, visando ao diagnóstico precoce e tratamento adequado.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

KKK, SHM e EMC realizaram a concepção e desenho do estudo, análise dos dados e redação do manuscrito. KKK, SHM e EMC realizaram coleta de dados e revisão crítica do manuscrito. APP e DPS realizaram a revisão final do texto. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito e concordam em se responsabilizar por seu conteúdo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Desejamos confirmar que não há conflitos de interesse conhecidos associados a esta publicação e que não houve apoio financeiro significativo para este trabalho que pudesse ter influenciado seus resultados.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Hospital Pequeno Príncipe e Faculdades Pequeno Príncipe pelo suporte e contribuição para este estudo.

DECLARAÇÃO QUANTO AO USO DE IA GENERATIVA

Os autores declaram que utilizaram ferramentas de inteligência artificial generativa ChatGPT para auxiliar na revisão linguística.

REFERÊNCIAS

1. Kumar V, Robbins SL, organizadores. Robbins Basic pathology. 9. ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, Saunders; 2013. 910 p.
2. Robbins SL, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Patologia: bases patológicas das doenças. 9^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014. p. 1231-1235
3. Tratado de Oncologia. Editora Atheneu; 2021.
4. Grunewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, Tomazou EM, De Álava E, Kovar H, et al. Ewing sarcoma. Nat Rev Dis Primer [Internet]. 5 de julho de 2018 [citado 24 de outubro de 2025];4(1):5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0003-x>
5. Eaton BR, Claude L, Indelicato DJ, Vatner R, Yeh B, Schwarz R, et al. Ewing sarcoma. Pediatr

- Blood Cancer [Internet]. maio de 2021 [citado 24 de outubro de 2025];68(S2):e28355. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28355>
6. Sbaraglia M, Righi A, Gambarotti M, Dei Tos AP. Ewing sarcoma and Ewing-like tumors. *Virchows Arch* [Internet]. janeiro de 2020 [citado 24 de outubro de 2025];476(1):109–19. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s00428-019-02720-8>
 7. Daher M, Zalaquett Z, Chalhoub R, Abi Farraj S, Abdo M, Sebaaly A, et al. Molecular and biologic biomarkers of Ewing sarcoma: A systematic review. *J Bone Oncol.* junho de 2023;40:100482.
 8. Silva (INCA) IN de CJAG da. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Inca; 2015.
 9. Rodrigues KE, Camargo BD. Diagnóstico precoce do câncer infantil: responsabilidade de todos. *Rev Assoc Médica Bras* [Internet]. janeiro de 2003 [citado 24 de outubro de 2025];49(1):29–34. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302003000100030&lng=pt&nrm=iso&tlang=pt
 10. Ries PK, Costenaro RGS. Fatores relacionados ao diagnóstico tardio das neoplasias na infância e adolescência. *Discip Sci Saúde* [Internet]. 3 de janeiro de 2018 [citado 24 de outubro de 2025];18(1):111–21. Disponível em: <https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/2255>
 11. Reis RDS, Santos MDO, Thuler LCS. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. *Rev Bras Cancerol* [Internet]. 30 de março de 2007 [citado 24 de outubro de 2025];53(1):5–15. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/1823>
 12. Ash S, Luria D, Cohen II, Goshen Y, Toledoano H, Issakov J, et al. Excellent prognosis in a subset of patients with Ewing sarcoma identified at diagnosis by CD56 using flow cytometry. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 10 de maio de 2011;17(9):2900–7.
 13. Gargallo P, Yáñez Y, Juan A, Segura V, Balaguer J, Torres B, et al. Review: Ewing Sarcoma Predisposition. *Pathol Oncol Res* [Internet]. outubro de 2020 [citado 24 de outubro de 2025];26(4):2057–66. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s12253-019-00765-3>
 14. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley MC, et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de setembro de 2015;33(27):3036–46.
 15. Brenner JC, Feng FY, Han S, Patel S, Goyal SV, Bou-Maroun LM, et al. PARP-1 inhibition as a targeted strategy to treat Ewing's sarcoma. *Cancer Res.* 10 de abril de 2012;72(7):1608–13.
 16. Tsuchiya H, Wan SL, Sakayama K, Yamamoto N, Nishida H, Tomita K. Reconstruction using an autograft containing tumour treated by liquid nitrogen. *J Bone Joint Surg Br* [Internet]. fevereiro de 2005 [citado 24 de outubro de 2025];87-B(2):218–25. Disponível em: <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1302/0301-620X.87B2.15325>
 17. Cecilia Belzarena A, Cook JL. Does liquid nitrogen recycled autograft for treatment of bone sarcoma impact local recurrence rate? A systematic review. *J Bone Oncol* [Internet]. outubro de 2024 [citado 24 de outubro de 2025];48:100628. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212137424001088>
 18. Miwa S, Takeuchi A, Shirai T, Yamamoto N, Hayashi K, Nishida H, et al. Outcomes and complications of reconstruction using tumor-bearing frozen autografts in patients with metastatic bone tumors. *Anticancer Res.* outubro de 2014;34(10):5569–77.
 19. Igarashi K, Yamamoto N, Shirai T, Hayashi K, Nishida H, Kimura H, et al. The long-term outcome following the use of frozen autograft treated with liquid nitrogen in the management of bone and soft-tissue sarcomas. *Bone Jt J* [Internet]. abril de 2014 [citado 24 de outubro de 2025];96-B(4):555–61. Disponível em: <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/10.1302/0301-620X.96B4.32629>
 20. Miwa S, Yamamoto N, Hayashi K, Takeuchi A, Igarashi K, Bangcoy MLS, et al. Graft Survival after Reconstruction Using Tumor-Bearing Frozen Bone in the Extremities. *Cancers* [Internet]. 2 de agosto de 2023 [citado 24 de outubro de 2025];15(15):3926. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/15/3926>
 21. SIOPE ES for PO. STANDARD CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS FOR EWING SARCOMA [Internet]. 2021 [citado 24 de outubro de 2025]. Disponível em: <https://siope.eu/media/documents/escp-ewing-sarcoma.pdf>
 22. Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE). Diretrizes para o diagnóstico e tratamento dos sarcomas ósseos pediátricos [Internet]. São Paulo: SOBOPE; 2021 [citado 24 out 2025]. Disponível em: <https://www.sobope.org.br/>
 23. Sociedad Latinoamericana de Oncología Pediátrica (SLAOP). Guía Latinoamericana de Manejo de Sarcomas Óseos en Pediatría [Internet]. Buenos Aires: SLAOP; 2020 [citado 24 out 2025]. Disponível em: <https://www.slaop.org/>