



João Vitor Brum Prá

TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO

Relato de Caso: Sarcoma de Ewing Nasossinusal

Santa Maria, RS

2021

João Vitor Brum Prá

RELATO DE CASO:
SARCOMA DE EWING NASOSSINUSAL

Trabalho Final de Graduação II (TFG II)
apresentado ao Curso de Medicina, Área de
Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana -
UFN, como requisito parcial para aprovação na
disciplina TFG II.

Orientador: Prof. Élisson Krug Oliveira

Santa Maria, RS

2021

RESUMO	4
ABSTRACT	4
1 INTRODUÇÃO	5
2 DESCRIÇÃO DO CASO	5
3 REVISÃO DE LITERATURA	8
3.1 EPIDEMIOLOGIA	8
3.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA	9
3.3 DIAGNÓSTICO	9
3.4 TRATAMENTO	11
3.5 DISCUSSÃO	12
4 CONCLUSÃO	13
REFERÊNCIAS	14
APÊNDICE A - COMPARAÇÃO DE RELATOS DE CASO DE SARCOMA DE EWING NASOSSINUSAL DISPONÍVEIS NA PLATAFORMA PUBMED	17
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	18

RESUMO

O sarcoma de Ewing (SE) é uma neoplasia rara, agressiva, causadora de comprometimento estético e funcional, mais comumente envolvendo a diáfise de ossos longos, sendo raro na região nasossinusal. Neste trabalho, é descrito um caso clínico de SE nasossinusal em paciente caucasiana feminina, de 17 anos, com boa resposta ao tratamento combinado com cirurgia e quimioterapia. Apesar de não haver um consenso em relação à terapia padrão nesta situação, observa-se bom resultado terapêutico com tratamento multimodal, envolvendo excisão cirúrgica — com a via endoscópica apresentando resultados semelhantes à rinotomia — com ou sem radioterapia, e esquema quimioterápico que não difere ao utilizado para SE em outros sítios. Por ser uma região anatômica nobre, o manejo terapêutico deve sempre ser individualizado.

Palavras-chave: Sarcoma de Ewing. Nasossinusal. Sinonasal.

ABSTRACT

Ewing's Sarcoma (ES) is a uncommon, aggressive, functional and esthetically impairing neoplasy, most frequently involving long bones diaphysis, being rare in the nanosinusal region. This paper describes a case of nasosinusal ES in a 17 years old caucasian female, with good response to combined therapy with surgical resection and chemotherapy. Even though there's no consensus about the standard treatment in these cases, good results are obtained with multimodal therapy, comprehending surgical excision — endoscopic approach having similar outcomes to rhinotomy — with radiotherapy or not, and a chemotherapy regimen identical to the one endorsed for ES on other sites. As it is a noble anatomical site, the therapeutical management should always be individualized.

Keywords: Ewing's Sarcoma. Nasosinusal. Sinonasal

1 INTRODUÇÃO

Tumores na região nasossinusal são raros, afetando menos de 1 a cada 100.000 pessoas por ano¹. São histologicamente diversos e seu manejo cirúrgico posa desafios devido a proximidade a estruturas anatômicas delicadas, como a órbita e a cavidade intracraniana¹.

O sarcoma de Ewing (SE) corresponde a 10% dos tumores ósseos², sendo a segunda neoplasia óssea mais frequente abaixo dos 20 anos³. Usualmente se apresenta em ossos longos ou na pelve, com apenas 2-10% ocorrendo em cabeça e pescoço, sendo a mandíbula e a base do crânio os locais mais prevalentes nessa região⁴. O SE nasossinusal é incomum, e sua literatura consiste em casos esporádicos ou pequenas séries de casos^{5,6}.

Dessa maneira, justifica-se apresentar caso clínico que evidenciou um diagnóstico diferencial pouco frequente dos tumores nasossinuais, assim como uma topografia rara para SE, contribuindo para o acervo teórico sobre os tumores nasossinuais, mais especificamente o SE nasossinusal, sua abordagem diagnóstica e terapêutica.

1.1 OBJETIVO

Relatar um caso clínico-cirúrgico de Sarcoma de Ewing nasossinusal.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realizar revisão bibliográfica sobre Sarcoma de Ewing nasossinusal.

2 DESCRIÇÃO DO CASO

Em agosto de 2018, paciente caucasiana, feminina, de 17 anos, procedente de Uruguaiana-RS (Brasil), buscou atendimento em sua cidade devido a queixa de obstrução nasal e rinorreia unilateral esquerda, quando iniciou terapia com anti-histamínico, sem resultados. Em Novembro observou-se deformidade óssea em

região lateral da pirâmide nasal à esquerda, recebendo encaminhamento para otorrinolaringologista, que ao detectar massa vascularizada na cavidade nasal esquerda iniciou corticoterapia nasal e solicitou tomografia computadorizada (TC) de seios da face sem contraste e orientou que fosse consultado outro especialista por estar saindo de férias.

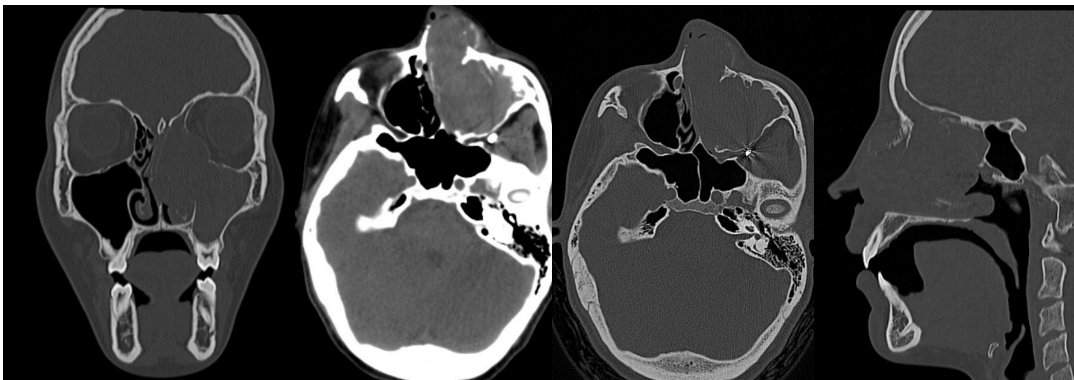
No mês seguinte, rinoscopia anterior, imagens endoscópicas e de ressonância magnética identificaram lesão volumosa (5,3 x 3,1 x 2,4cm) e expansiva com efeito de massa na cavidade nasal esquerda, invadindo seio maxilar, etmoidal e frontal deste lado, sugerindo provável origem no osso próprio nasal esquerdo. Em Janeiro, foi realizado por equipe multiprofissional embolização da artéria maxilar esquerda e estudo tomográfico de controle pré-operatório, seguido por cirurgia diagnóstica de maxilectomia medial com exérese do tumor por via combinada videoendoscópica nasossinusal e transmaxilar, com espécime encaminhado para estudo anatomopatológico em que se fez registro de neoplasia maligna de células pequenas, redondas e azuis, associado a imuno-histoquímica positiva para CD99 estabelecendo diagnóstico de Sarcoma de Ewing.



Foto na apresentação
em Dezembro/2018

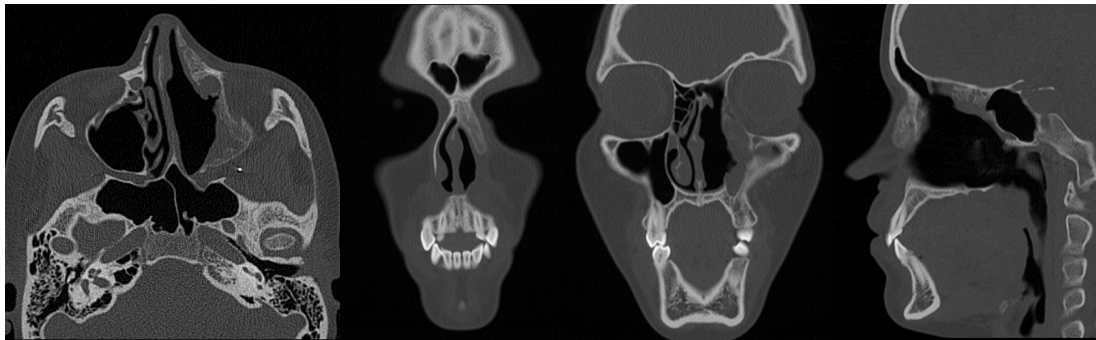


Videoendoscopia Flexível 14/12/18

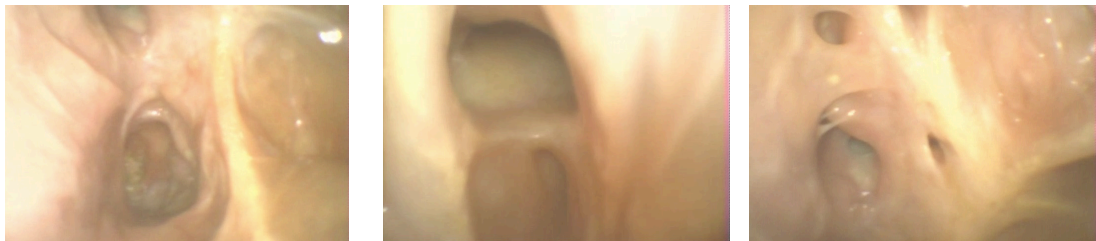


Tomografia Computadorizada de Seios da Face - 09/01/2019

Seguiu-se protocolo de quimioterapia VDC-IE totalizando 13 ciclos em 36 semanas. Devido a presença de edema persistente na face anteromedial do seio maxilar, associado a remodelamento do osso próprio nasal e do aparato lacrimal e suspeita de lesão remanescente na porção posterior do seio etmóide, foi submetida a cirurgia revisional com exérese parcial do osso nasal esquerdo e reconstrução por meio de placa biológica e dacriocistorrinostomia videoendoscópica transoperatória, sem sinais de recidiva em biópsia óssea.



Tomografia Computadorizada de Seios da Face 19/08/19



Endoscopia pré-operatória 20/08/2019

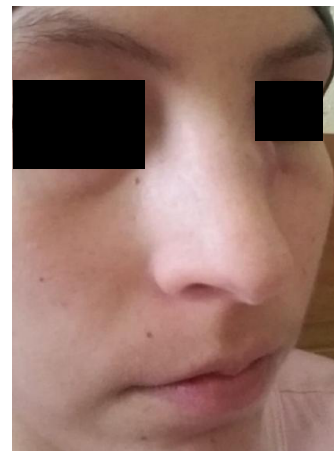
Evoluiu com seroma em região de placa biológica, complicado com fístula cutânea e obstrução de via lacrimal, com necessidade de exérese cirúrgica do seroma e dacriocistorrinostomia videoendoscópica com sondagem de via lacrimal após recidiva. Apresentou deiscência na sutura cutânea sendo optado por manejo conservador com realização de curativo diário até fechamento por segunda intenção. Apresenta-se após 2 anos completados de exérese cirúrgica sem perdas estéticas ou sinais de recidiva.



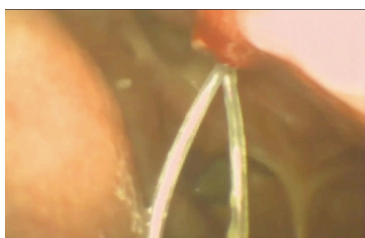
Seroma



Pós drenagem de seroma



Recidiva de seroma



Dacriocistorrinostomia
videoendoscópica com
sondagem de via lacrimal



Nov/2020



Fístula em fechamento - Jan/
2021

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 EPIDEMIOLOGIA

O Sarcoma de Ewing (SE) foi inicialmente descrito por Ewing em 1921 como um tumor indiferenciado envolvendo a diáfise de ossos longos que, diferentemente de osteosarcomas, era sensível a radiação⁷. É caracterizado por pequenas células redondas, azuis⁸; uma imuno-histoquímica marcadamente associada a CD99⁹; e geneticamente a t(11,22) estabelece diagnóstico. Apesar de raro, SE clássico ósseo constitui a segunda neoplasia primária do osso mais frequente na infância⁸.

Tumores primários do osso correspondem a 6% de todas as neoplasias na infância⁸. Nos EUA, cerca de 700 crianças e adolescentes de menos de 20 anos são diagnosticados com tumor ósseo a cada ano, dos quais 200 são SE, e o restante

são osteosarcomas¹⁰. Já no Reino Unido, a incidência anual é de aproximadamente 0,6/milhão para população geral e 13/milhão entre 0-24 anos¹¹. Aproximadamente 80% dos pacientes tem menos de 20 anos, sendo na segunda década de vida o pico de incidência de SE⁸. É menos comum em pacientes com mais de 30 anos, apresentando-se como SE extraósseo mais frequentemente nestes casos⁸. A razão masculino para feminino é de aproximadamente 1,3:1, e caucasianos registram incidência aumentada em 9x em relação a afrodescendentes¹², com essa diferença sendo relacionada a fatores genéticos.

O SE usualmente afeta o esqueleto axial e apendicular, sobretudo pelve e ossos longos¹³, com somente 2-10% dos SE apresentando-se primariamente na cabeça e pescoço, com sítios mais comuns sendo crânio e mandíbula, e menos comumente o trato nasossinusal (seio maxilar e fossa nasal)⁴. A literatura é escassa, consistindo de casos esporádicos e das revisões de Thorn et al (2016)¹⁴, tratando de 93 casos em seio maxilar e maxila, e de Hafezi et al (2014), tratando de 14 casos no trato sinonasal⁵.

3.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Clinicamente, com frequência estão presentes dor locorregional e massa de crescimento rápido⁴; sintomas constitucionais como febre, fadiga, perda ponderal e astenia são observados em 10-20% dos pacientes e estão associados a doença avançada¹⁵. Thorn e colaboradores em 2016 relataram como sintomas mais frequentes tumoração indolor (60%), seguido de congestão/obstrução (31%) e epistaxe (16%)¹⁴. Sintomas unilaterais ou persistentes são sugestivos de lesão expansiva, sendo orientada a realização de rinoscopia¹⁶. Lesões expansivas unilaterais, irregulares e friáveis sugerem malignidade e devem ser investigadas por biópsia¹⁷.

3.3 DIAGNÓSTICO

A inspeção endoscópica da cavidade nasal pode permitir identificação do sítio de origem da lesão e sua extensão local, avaliando também a cavidade oral afim de detectar possíveis ulcerações da mucosas ou comunicação oroantral ou

oronasal, além de edema submucoso decorrente de tumor do seio maxilar¹⁶. A avaliação da rinofaringe não deve ser ignorada na avaliação endoscópica, principalmente se presentes sinais e sintomas otológicos¹⁶.

Exames de imagem como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) não trazem especificidade ao diagnóstico, porém devem obrigatoriamente ser realizados antes da biópsia para reduzir risco de sangramento em lesões hipervascularizadas¹⁶. O SE em ossos longos tipicamente apresenta à TC reação perióssea em “casca de cebola”, contudo lesões osteolíticas não são patognomônicas⁸. No crânio, estes tumores apresentam-se com lesões destrutivas, associadas a grande componente de partes moles, sem calcificações, denotando a natureza agressiva do tumor¹⁴. Em exames de RM de SE é observada lesão hipointensa a isointensa em T1W1 e hipointensa a hiperintensa em T2W1¹⁴. Não existe um sistema de estadiamento comumente utilizado para SE, por tanto orienta-se o emprego do sistema TNM AJCC UICC⁸.

A biópsia guiada é realizada com endoscópio rígido sob anestesia local ou geral e o estudo histológico e imuno-histoquímico estabelecem diagnóstico¹⁸. O diagnóstico de SE é estabelecido por morfologia de pequenas células redondas e detecção de glicoproteína de superfície MIC2 (CD99), difusamente presente em cerca de 95% dos SE⁹, sendo, apesar de inespecífico, um marcador de importância diagnóstica⁹. A detecção de NKX2-2 apresenta maior especificidade⁴, enquanto outros marcadores como FLI1, desmina, vimentina, marcadores neurais (enolase neurônio-específica, S100 e sinaptofisina) e CD117 podem também ser apresentados⁴. Adicionalmente, é desejável a detecção de fusão EWS-ETS⁸ uma vez que a expressão destes fatores de transcrição mutantes é necessária para o desenvolvimento de SE. Foram descritas variadas fusões do gene EWS (EWSR1) no cromossomo 22q12 com membro da família ETS (FLI1, ERG, ETV1, ETV4, e FEV)¹⁹. A transcrição de EWS-FLI1 resultante de t(11;22)(q24;q12) apresenta atividade transcricional aumentada e é encontrada em aproximadamente 85% dos casos, sendo patognomônica¹².

O diagnóstico diferencial para tumores de pequenas células redondas na cabeça e pescoço abrange linfoma, melanoma maligno, rabdomiosarcoma, neuroblastoma olfatório e sarcoma de Ewing¹⁴. Imuno-histoquímica para S100, CD45 e desmina identifica respectivamente, linfoma, melanoma e rabdomiosarcoma;

carcinomas são difusamente positivos para múltiplas queratinas, enquanto SE tingem focalmente apenas uma; quase a totalidade dos SE positivam o marcador CD99, diferentemente do neuroblastoma olfatório¹⁴.

3.4 TRATAMENTO

O SE difere de tumores mais comuns em cabeça e pescoço por não haver consenso quanto a terapia padrão⁶; contudo, terapia multimodal está associada a melhores resultados. A excisão cirúrgica, associada ou não a quimioterapia e/ou radioterapia, apresenta maior sucesso no controle local que a radioterapia isoladamente, reservando-se esta para casos em que a abordagem cirúrgica seja anatomicamente inviável¹⁴.

A abordagem cirúrgica é estabelecida conforme o sítio anatômico da lesão e o consentimento do paciente, sendo necessário planejamento prévio de reconstrução¹⁶. Abordagem endoscópica nasal e endoscópica combinada nasal-maxilar tem se mostrado igualmente eficiente quanto a sobrevivência se comparado a terapia padrão-ouro por rinotomia lateral¹⁷. Lesões que acometem a parede óssea do seio maxilar devem ser removidas conforme sua extensão por maxilectomia subtotal ou radical¹⁶.

O protocolo de quimioterapia para SE em cabeça e pescoço não difere daquele indicado para sua apresentação clássica, em ossos longos, com melhor resultado obtido em regime VDC-IE em pacientes sem metástase e VDC quando presente⁶. A quimioterapia neoadjuvante deve ser empregada após confirmação do diagnóstico histológico e associa-se quimioterapia adjuvante após ressecção cirúrgica, assim totalizando cerca de 12 meses de tratamento¹⁴. Opções terapêuticas em nível experimental incluem transplante de células-tronco após terapia mieloablativa em pacientes de alto risco, com resultados conflitantes e de difícil comparação devido a distinção nos parâmetros de cada estudo¹², radioterapia com prótons, apresentando efetividade semelhante a radioterapia convencional e menor toxicidade local²⁰, e parvoviroterapia oncolítica, apresentando eficiência in vitro porém sem efeitos na sobrevida de animais xenoinxertados²¹.

Podem ser esperadas complicações de acordo com a modalidade terapêutica e sítio anatômico. Cirurgia craniofacial pode incutir em perdas funcionais

e estéticas, e ainda, complicações como deiscência da ferida, hemorragia, epistaxe e lesão em nervo não são incomuns¹⁶. Efeitos adversos esperados da quimioterapia incluem mucosite, fadiga e hemotoxicidade, entre outros relacionados a cada agente¹⁴. Radioterapia pode causar estomatite e mucosite, assim como prejuízos ao desenvolvimento e crescimento de pacientes pediátricos e uma miríade de síndromes oculares, contudo a radioterapia modulada em intensidade reduz significativamente a frequência destas ocorrências¹⁴.

Apesar de apenas 25% dos pacientes apresentarem metástase ao diagnóstico (destes sendo 50% pulmonar³), a terapia exclusivamente local apresenta taxa de sobrevida em 5 anos (OS-5) inferior a 10%¹⁴; contudo, os avanços na quimioterapia possibilitaram OS-5 próxima de 70%² quando empregada terapia multimodalidade. Fatores de pior prognóstico incluem maior idade, tumor > 8 cm e recidiva em menos de 2 anos⁴. Segundo o Documento de Posicionamento Europeu sobre o manejo endoscópico de tumores do nariz, seios paranasais e base do crânio, o acompanhamento desses pacientes deve ser vitalício, realizando endoscopia e RM a cada quatro meses no primeiro ano de pós-operatório, a cada seis meses nos próximos 4 anos, e então anualmente¹⁷.

3.5 DISCUSSÃO

Foram encontrados na literatura 9 relatos de casos de SE em topografia nasossinusal²²⁻²⁹, em pacientes variando em idade de 9²² a 41 anos²⁴, com características do paciente, topografia da lesão, marcadores anatomopatológicos e genéticos, medidas terapêuticas aplicadas e seguimento sistematicamente representados no Apêndice A.

Obstrução nasal unilateral foi a queixa principal, com excessão do descrito por Borislav (2016)²⁴ e Howarth (2004)²² em que sintomas oculares prevaleceram devido a compressão da órbita. Em todos os casos o diagnóstico foi estabelecido por imuno-histoquímica positiva para CD99, não sendo descrita a detecção de transcrito mutante EWS-FLI1 apenas nos relato mais antigos^{22,23}.

A extensão da lesão é adequadamente identificada por TC, auxiliando no planejamento das medidas terapêuticas⁸. Não está estabelecida uma abordagem padronizada para SE em cabeça e pescoço, portanto as combinações de

abordagem multimodal são variadas¹⁶. O tratamento cirúrgico foi sempre associado a quimioterapia e com excessão de Suzuki (2017), que realizou ressecção cirúrgica por meio de rinotomia²⁶, foi optado por cirurgia endoscópica. Radioterapia, associada ou não a quimioterapia foi a terapia adjuvante mais representada, com este trabalho e o de Lin (2018)²⁹ limitando-se ao uso de quimioterapia isoladamente.

Em variados períodos de seguimento, não foi descrita recorrência de SE após término do tratamento, com excessão de um dos casos descrito por Lepera e colaboradores (2016), cujo SE nasossinusal era sitio metastático de uma neoplasia pulmonar²⁹.

4 CONCLUSÃO

O SE nasossinusal apesar de raro, é uma neoplasia agressiva, causadora de perdas funcionais e estéticas a seus acometidos porém com resposta satisfatória ao tratamento multimodalidade. Indivíduos apresentando queixas unilaterais persistentes de obstrução nasal e rinorreia com visualização de lesões nasais unilaterais ao exame físico, devem ser investigadas com videoendoscopia nasossinusal, com lesões massivas e friáveis sugerindo malignidade e portanto sendo indicada a realização de biopsia para estudo histológico e imuno-histoquímico, assim como realização de exames de imagem como tomografia. O marcador CD99 apesar de não ser específico é suficiente para o diagnóstico de SE. A abordagem terapêutica deve ser individualizada, destacando-se o desempenho do protocolo de quimioterapia por 12 meses e o avanço da cirurgia nasossinusal videoendoscópica nesses casos.

REFERÊNCIAS

1. LUND, V.J.; CLARKE, P.M.; SWIFT, A.C.; et al. Nose and paranasal sinus tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of laryngology and otology*, v. 130, n. S2, p. S111–S118, 2016.
2. TORABI, Sina J.; BOURDILLON, Alexandra; SALEHI, Parsa P.; et al. The epidemiology, surgical management, and impact of margins in skull and mandibular osseous-site tumors. *Head and Neck*, 2020.
3. GABRIEL BELLAN, Davi; JESUS-GARCIA FILHO, Reynaldo; GRECO GARCIA, Jairo; et al. Sarcoma de Ewing: epidemiologia e prognóstico dos pacientes tratados no Instituto de Oncologia Pediátrica, IOP-GRAACC-UNIFESP. *Rev. bras. ortop.*, v. 47, n. 4, p. 446–450, 2012.
4. WENIG, B. M.; FLUCKE, U.; THOMPSON, L.D.R.. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumour. In: Adel K. El-Naggar, John K. C. Chan, Jennifer R. Grandis, Takashi Takata, Pieter J. Slootweg. *World Health Organization (WHO) Classification of Head and Neck Tumours. Pathology and Genetics*, IARCPress, Lyon, France, 2017. p.56.
5. HAFEZI, Sara; SEETHALA, Raja R.; STELOW, Edward B.; et al. Ewing's Family of Tumors of the Sinonasal Tract and Maxillary Bone. *Head and Neck Pathology*, v. 5, n. 1, p. 8–16, 2011.
6. OLSON, Michael D.; VAN ABEL, Kathryn M.; WEHRS, Rebecca N.; et al. Ewing sarcoma of the head and neck: The Mayo Clinic experience. *Head and Neck*, v. 40, n. 9, p. 1999–2006, 2018.
7. EWING, J.. Diffuse endothelioma of bone. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol.22, no.2, pp. 95–98, 1972.
8. FLETCHER, C. D. M.; BRIDGE, J.A.; HHOGENDOORN, P.; MARTENS, F. *World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of Soft tissue and Bone. Pathology and Genetics*, IARCPress, Lyon, France, 2020.
9. SCOTLANDI, K.; SERRA, M.; MANARA, M.C.; et al. Immunostaining of the p30/32^{MIC2} antigen and molecular detection of EWS rearrangements for the diagnosis of Ewing's sarcoma and peripheral neuroectodermal tumor. *Human Pathology*, vol.27, no. 4, pp. 408–416, 1996.

10. GURNEY, J.G.; SWENSEN, A.R.; BULTERYS, M.. Malignant Bone Tumors. In: Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al (Eds), NCI, SEER Program, Bethesda, MD 1999.
11. COTTERILL, S.J.; PARKER, L.; MALCOLM, A.J.; et al. Incidence and survival for cancer in children and young adults in the North of England, 1968–1995: a report from the Northern Region Young Persons' Malignant Disease Registry British Journal of Cancer, vol.83, no. 3, pp. 397–403, 2000.
12. CARVAJAL, R.; MEYERS, P.; Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal family of tumors. Hematology/Oncology Clinics of North America, v. 19, n. 3, p. 501–525, 2005.
13. COTTERILL, S.J.; AHRENS, S.; PAULUSSEN, M.; et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. J Clin Oncol. 2000;18(17):3108.
14. THORN, D.; MAMOT, C.; KRASNIQI, F.; et al. Multimodality treatment in Ewing's sarcoma family tumors of the maxilla and maxillary sinus: Review of the literature. Sarcoma, v. 2016, 2016.
15. RUD, N.P.; REIMAN, H.M.; PRITCHARD, D.J.; et al. Extraosseous Ewing's sarcoma: A study of 42 cases. Cancer. 64(7):1548-1553, 1989.
16. BOSSI, Paolo; FARINA, Davide; GATTA, Gemma; et al. Paranasal sinus cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology, v. 98, p. 45–61, 2016.
17. LUND, V.J.; STAMMBERGER, H.; NICOLAI, P.; et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. Rhinol. Suppl. 2010 (22), 1–143.
18. BANUCHI, V.; MALLIN, J.; KRAUS, D.; Cancers of the Nose, Sinus, and Skull Base. Surgical Oncology Clinics of North America, v. 24, n. 3, p. 563–577, 2015.
19. DELATTRE, O.; ZUCMAN, J.; MELOT, T.; et al. The Ewing Family of Tumors -- A Subgroup of Small-Round-Cell Tumors Defined by Specific Chimeric Transcripts. N Engl J Med, v. 331, n. 5, p. 294–299, 1994.

- 20.KHAROD, Shivam M.; INDELICATO, Daniel J.; ROTONDO, Ronny L.; et al. Outcomes following proton therapy for Ewing sarcoma of the cranium and skull base. *Pediatric Blood and Cancer*, v. 67, n. 2, p. 1–8, 2020.
- 21.LACROIX, Jeannine; KIS, Zoltán; JOSUPEIT, Rafael; et al. Preclinical testing of an oncolytic parvovirus in ewing sarcoma: Protoparvovirus H-1 induces apoptosis and lytic infection in vitro but fails to improve survival in vivo. *Viruses*, v. 10, n. 6, p. 1–15, 2018.
- 22.HOWARTH, K. L.; KHODAEI, I.; KARKANEVATOS, A.; et al. A sinonasal primary Ewing's sarcoma. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, v. 68, n. 2, p. 221–224, 2004.
- 23.YESHVANTH; NINAN, Kurian; BHANDARY, Sathish Kumar; et al. Rare case of extraskeletal Ewings sarcoma of the sinonasal tract. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, v. 8, n. 1, p. 142, 2012.
- 24.ALEXIEV, Borislav A.; TUMER, Yanki; BISHOP, Justin A. Sinonasal adamantinoma-like Ewing sarcoma: A case report. *Pathology - Research and Practice*, v. 213, n. 4, p. 422–426, 2017.
- 25.LEPERA, Davide; VOLPI, Luca; FACCO, Carla; et al. Endoscopic treatment of ewing sarcoma of the sinonasal tract. *Journal of Craniofacial Surgery*, v. 27, n. 4, p. 1001–1006, 2016.
- 26.T, Suzuki; R, Yasumatsu; T, Nakashima; et al. Primary Ewing's Sarcoma of the Sinonasal Tract: A Case Report. *Case reports in oncology*, v. 10, n. 1, p. 91–97, 2017.
- 27.OA, Hussain; A, Aldandan; A, Alkhatib; et al. Ewing's sarcoma of the sinonasal tract with orbital extension: a rare case report and literature review. *Journal of surgical case reports*, v. 2019, n. 3, 2019.
- 28.A, Aldandan; A, Almomen; A, Alkhatib; et al. Pediatrics Ewing's Sarcoma of the Sinonasal Tract: A Case Report and Literature Review. *Case reports in pathology*, v. 2019, p. 1–3, 2019.
- 29.LIN, Jonathan K.; LIANG, Jonathan. Sinonasal Ewing Sarcoma: A Case Report and Literature Review. *The Permanente journal*, v. 22, 2018.

APÊNDICE A - COMPARAÇÃO DE RELATOS DE CASO DE SARCOMA DE EWING NASOSSINUSAL DISPONÍVEIS NA PLATAFORMA PUBMED

Tabela 1 - Comparação entre casos de Sarcoma de Ewing nasossinusal descritos na literatura

Artigo	Idade	Sexo	Sintomas	Topografia	Diagnóstico	Tratamento neoadjuvante	Tratamento cirúrgico	Tratamento adjuvante	Seguimento (anos)	Status
Howarth KL, et al (2004)	9	M	Edema periorbital e orbital, cefaleia frontal, diplopia e borramento visual	Massa na cavidade nasal direita, antro maxilar, células etmoidais anteriores, com extensão da lâmina papirácea para a órbita direita, com fratura da placa cribiforme	IHQ positiva para CD99 e focalmente positiva para vimentina	Vincristina + ifosfamida + doxorubicina + etoposídeo	-	-	-	Redução no tamanho da massa tumoral
Yeshvanth SK, et al (2012)	29	F	Obstrução nasal unilateral e epistaxe intermitente por um ano	Cavidade nasal direita; seios maxilar, frontal, etmoidal e esfenoidais	IHQ positiva para CD99 e FLI1	Vincristina + adriamicina + ciclofosfamida + dexametasona	Excisão endoscópica	Radioterapia	1	Ausência de recorrência
Borislav AA, et al (2016)	41	M	Dor e edema orbitais	Massa na cavidade nasal esquerda com extensão para seio maxilar e órbita, com seu deslocamento anterior; destruição da lâmina papirácea, parede medial da órbita, parede anterior do seio esfenoidal e medial do seio maxilar	IHQ com forte expressão de queratinas e CD99; FISH com rearranjo do gene EWSR1	Vincristina + doxorubicina + ciclofosfamida alternando com ifosfamida + etoposídeo	-	Plano de radioterapia	-	-
Lepera D, et al (2016)	31	M	Obstrução nasal unilateral	Massa em cometo inferior direito, atingindo seio maxilar, seio nasal e base da cavidade nasal	IHQ positiva para CD99 e focalmente positiva para sinaptofisina; FISH com rearranjo do gene EWSR1	Isofosfamida	Ressecção endoscópica endonasal	Radioterapia	3	Ausência de recorrência sinonasal
Lepera D, et al (2016)	26	F	Obstrução nasal e epistaxe unilateral	Massa em seios maxilar direito e etmoidal, com erosão da porção posterior do cometo inferior	IHQ positiva para CD99 e vimentina, e focalmente positiva paraNSE; FISH com rearranjo do gene EWSR1	Vincristina + adriamicina + isofosfamida + etoposídeo	Ressecção endoscópica transnasal	Radioterapia	5	Ausência de recorrência
Suzuki T, et al (2017)	23	M	Rinorreia purulenta unilateral e obstrução nasal progressiva por três meses	Massa hipervascularizada em cavidade nasal esquerda, antro maxilar e células etmoidais anteriores	IHQ positiva para CD99, com translocação de FL11	-	Embolização + ressecção cirúrgica através de rinotomia	Quimioterapia (vincristina + doxorubicina + ciclofosfamida alternando com ifosfamida e etoposídeo) + radioterapia	2,5	Ausência de recorrência
Lin JK, et al (2018)	26	M	Obstrução nasal unilateral persistente	Massa em cavidade nasal posterior esquerda, com extensão para nasofaringe	IHQ positiva para CD99; FISH com rearranjo do gene EWSR1	Vincristina + doxorubicina + ciclofosfamida alternada com ifosfamida e etoposídeo	Ressecção endoscópica com septoplastia	Quimioterapia	1	Ausência de recorrência
Hussain OA, et al (2019)	24	M	Obstrução nasal unilateral, dor ocular, edema orbital e em pálpebra inferior	Massa em seio etmoidal, acometendo parede inferomedial da órbita direita, com extensão para espaço extraocnal	IHQ positiva para CD99, proteína S-100 e vimentina; FISH com rearranjo do gene EWSR1	-	Excisão endoscópica	Quimioterapia + radioterapia	2	Ausência de recorrência
Aldandan A, et al (2019)	13	F	Obstrução nasal unilateral, anosmia, epistaxe intermitente, roncos e perda auditiva	Massa em cavidade nasal direita, seios maxilar, etmoidal, esfenoidal e frontal, e remodelamento septal para a esquerda	IHQ positiva para CD99; FISH com rearranjo do gene EWSR1	-	Excisão endoscópica	Radioterapia + quimioterapia	5	Ausência de recorrência

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Página 1 de 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada a participar, como **voluntária**, na pesquisa **Sarcoma de Ewing Naso-sinusal: Relato de Caso**. Este estudo tem como **objetivo** relatar as particularidades do seu caso clínico com estudantes de medicina, profissionais de saúde e médicos especialistas em trabalho de final de graduação e publicação do relato de caso em periódicos médicos reconhecidos. Acreditamos que este trabalho é importante porque aumentará o acervo teórico sobre o tema, ampliando ou confirmando as possibilidades de condutas no diagnóstico e no tratamento para outros médicos com as mesmas suspeitas ou confirmações diagnósticas.

A sua participação no referido estudo será de autorizar a utilização do seu prontuário médico sob guarda do Dr. Élisson Krug Oliveira e sob guarda dos hospitais nas quais ocorreram seus procedimentos médicos e tratamentos e acesso aos seus exames diagnósticos para coleta de dados clínicos, laboratoriais e imaginológicos registrados.

Por meio deste **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**, você está sendo informada de que pode esperar alguns **benefícios**, tais como, contribuição para aumento do conhecimento sobre o Sarcoma de Ewing, podendo beneficiar futuros pacientes. Entretanto, também é possível que aconteçam alguns **desconfortos ou riscos** durante a sua participação, tais como, quebra de sigilo médico e confidencialidade. Para **minimizar** tais riscos, nós, pesquisadores, tomaremos as seguintes medidas: nenhum dado que possa identificar a sra. como nome, codinome, iniciais, registros individuais, informações postais, números de telefones, endereços eletrônicos, fotografias, figuras, características morfológicas (partes do corpo), entre outros serão utilizadas sem sua **autorização**. Fotos, figuras ou outras características morfológicas que venham a ser utilizadas estarão devidamente cuidadas (camufladas, escondidas) para não identificar a sra.

Nós, pesquisadores, garantimos a você que sua **privacidade** será respeitada, ou seja, que seu nome ou qualquer outra informação que possa, de alguma maneira, lhe identificar, será mantida em **sigilo**. Nós também nos responsabilizamos pela guarda e **confidencialidade** dos dados, assim como de sua não exposição.

Nós lhe asseguramos **assistência** durante toda a pesquisa, inclusive, se necessário, após sua conclusão, mediante esclarecimentos sobre os dados utilizados no trabalho, bem como garantimos seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, tudo o que você queira saber antes, durante e depois de sua participação, bem como o recebimento de uma via deste termo. Também informamos que sua participação é livre e voluntária, portanto, você pode se recusar a participar do estudo ou retirar seu consentimento a **qualquer momento**, sem precisar justificar e sem nenhum tipo de prejuízo. Após a conclusão da pesquisa, você terá acesso aos resultados, os quais serão informados por correspondência eletrônica ou App WhatsApp.

Caso você tenha qualquer despesa decorrente de sua participação nesta pesquisa, tais como transporte, alimentação ou outro item, bem como de seu acompanhante, se for o caso, haverá ressarcimento dos valores gastos. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente de sua participação neste estudo, salientamos que o seu direito de solicitar indenização está garantido.

Os pesquisadores envolvidos neste projeto de pesquisa são: **Prof. Dr. Élisson Krug Oliveira** da Faculdade de Medicina da Universidade Franciscana (UFN) e o acadêmico de medicina da UFN **João Vitor Brum Prá**, com os quais você poderá manter contato, pelos telefones, 55 99640 0458 e 55 99678 4754, respectivamente.

O **Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP)** é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que os seus direitos, como participante de pesquisa, sejam respeitados. Se você achar que a pesquisa não está sendo realizada de forma ética ou que está

NUMERO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

ASSINATURA DO PARTICIPANTE

sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Franciscana (UFN), pelo telefone (55) 3220 1200, ramal 1289, pelo e-mail: cep@ufn.edu.br, ou pessoalmente, no endereço: Rua dos Andradas, 1614, Conjunto I, prédio 7, sala 601, Santa Maria, RS, de segunda-feira à quarta-feira, das 7h30min às 11h30min, e de segunda-feira à sexta-feira, das 13h30min às 17h30min.

Informo que li e entendi todas as informações presentes neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tive a oportunidade de discutir as informações deste termo. Todas as minhas perguntas foram respondidas e estou satisfeito com as respostas. Entendo que recebo uma via assinada e datada deste documento e que outra via assinada e datada será arquivada pelo pesquisador responsável do estudo. Enfim, tendo sido orientado sobre o teor do conteúdo deste termo e compreendido a natureza e o objetivo desta pesquisa, manifesto meu livre consentimento em participar.

Dados do participante da pesquisa	
Nome	Luana Gabriele Rodrigues Plautz CPF 035.522.050-47
Telefone	55 9173-7040
E-mail	

Santa Maria-RS, 16 de Outubro de 2020.


Luana Gabriele Rodrigues Plautz
 CPF 035.522.050-47


Dr. Élisson Krug Oliveira
 Médico Otorrinolaringologista
 CRM-RS 30910
 CPF 003.733.000-42

RUBRICA DO PARTICIPANTE DA PESQUISA

RUBRICA DO RESPONSÁVEL