



Çocuklarda Ewing Sarkom Ailesi Tümörler: Tek Merkez Sonuçları

Ewing's Sarcoma Family of Tumors in Children: The Results from A Single Center

¹Rozerin Saran¹, ²Bahattin Kerem Aydın², ³Buket Kara³, ⁴Mürsel Düzova⁴,
⁵Zeliha Esin Çelik⁵, ⁶Yavuz Köksal⁶

¹Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Konya, Turkey

²Selcuk University School of Medicine Department of Orthopaedics and Traumatology, Konya, Turkey

³Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology and Oncology, Konya, Turkey

⁴Selcuk University School of Medicine Department of Radiation Oncology, Konya, Turkey

⁵Selcuk University School of Medicine Department of Pathology, Konya, Turkey

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Ewing sarkom ailesi tümürlü (EFT) çocukların klinik özelliklerini ve sonuçlarını gözden geçirmektir.

Gereç ve Yöntem: Patolojik olarak EFT tanısı alan çocukların onkoloji dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik özellikleri, tedavi yaklaşımları ve tedavi sonuçları kaydedildi. Ayrıca, hastaların tam kan sayımlarından nötrofil/lenfosit oranları (NLR) ve platelet/lenfosit oranları (PLR) da hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya 50 hasta dâhil edildi. Hastaların yaşı 9,6 ay ile 17,5 yıl arasında değişiyordu (ortanca, 10,1 yıl). Erkek/kız oranı, 25/25 idi. En sık başvuru şikâyet ağrıydı (n= 43, %86). Ekstraosseöz tutulum yapan 16 hasta (%32) vardı. Bölgesel lenf nodu metastazı yapan 6 hasta (%12) vardı. On iki hastada uzak metastaz saptandı. Altı hastada uzak metastaz yeri akciğerken altı hastada diğer uzak organ metastazı vardı. Genel ve olaysız sağ kalım oranları, sırasıyla %60,1±8,9 ve %52,5±8,2 idi. Hastaların izlem süreleri 0,2 yıl ile 15,7 yıl arasında değişiyordu (ortanca, 3 yıl). Kız cinsiyet, ileri evre hastalık, laktat dehidrogenaz değerinin yüksek olması, tümör volumü > 10 cm³, yaş ≥ 12, anemi varlığı, nötrofil lenfosit oranı sağ kalım üzerine negatif prognostik etkide bulunmuş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Metastatik hastalığın olması ve PLR > 150 olması olaysız sağ kalım üzerindeki negatif etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Ewing sarkom ailesi tümör tedavisinde multidisipliner yaklaşım oldukça önemlidir. Bizim çalışmamızda her ne kadar yaşam oranları üzerine etki etmese de (hasta sayımızın az olması ile ilişkili olabilir) yüksek riskli hastalarda yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ewing sarkom ailesi tümör, çocuk, prognoz

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to review of the clinical characteristics and outcome of children with Ewing' sarcoma tumors of family (EFT).

Material and Method: Oncology charts of children who were pathologically diagnosed with EFT were reviewed retrospectively. The clinical features, treatment approaches and treatment results of the patients were recorded. In addition, neutrophil/lymphocyte ratios (NLR) and platelet/lymphocyte ratios (PLR) were calculated from the complete blood counts of the patients.

Results: Fifty patients were included in the study. The age of the patients ranged from 9.6 months to 17.5 years (median, 10.1 years). The male/female ratio was 25/25. The most common complaint was pain (n= 43, 86%). There were 16 patients (32%) with extraosseous involvement. There were 6 patients (12%) with regional lymph node metastasis. Distant metastases were detected in 12 patients. Six patients had distant metastases in the lung, while six patients had other distant metastases. Overall and event-free survival rates were 60.1±8.9% and 52.5±8.2%, respectively. The follow-up period of the patients ranged from 0.2 years to 15.7 years (median, 3 years). Although female gender, advanced disease, high lactate dehydrogenase value, tumor volume > 10 cm³, age ≥ 12, presence of anemia and neutrophil lymphocyte ratio had a negative prognostic effect on survival, it was not statistically significant. The negative effect of metastatic disease and PLR > 150 on event-free survival was found to be statistically significant.

Conclusion: A multidisciplinary approach is very important in the treatment of EFT. Although it did not affect survival in our study (may be related to the small number of patients), new treatment approaches are needed in high-risk patients.

Keywords: Ewing sarcoma family of tumor, children, prognosis

Corresponding Author: Yavuz Köksal

Address: Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology and Oncology, Konya, Turkey

E-mail: yavuzkoksals@yahoo.com

Başvuru Tarihi/Received: 02.12.2022

Kabul Tarihi/Accepted: 15.01.2023



GİRİŞ

Ülkemizde, kemiğin primer tümörleri tüm çocukluk çağı tümörlerinin yaklaşık %6,5'ünü oluşturmaktadır (1). Ewing sarkom ailesi tümörler, çocukluk çağının primer kemik tümörlerinin yaklaşık %34'ünü oluşturmaktadır (2). Ewing sarkom ailesi tümörler (EFT), Ewing sarkomu (ES), ekstraosseöz Ewing sarkomu, primitive nöroektodermal tümör ve Askin tümörlerini kapsar.

Hastaların genellikle başvuru şikâyetleri ağrı, şişlik ya da ele gelen kitle, ateş ve patolojik kırıklardır. Ewing sarkomu sıklıkla alt ekstremitede uzun kemikler etkilenmektedir (2,3). Uzun kemiklerde ise diyafizde yerleşmektedir. Göğüs duvarını içeren torakopulmoner bölgenin EFT'si Askin tümörü olarak da bilinmektedir (2).

Ewing sarkomu ailesi tümörlerinin tedavisinde, multi-disipliner yaklaşımlarla son 3-4 dekat içerisinde yaşam oranlarında oldukça yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Burada özellikle lokal kontrolün sağlanmasında cerrahi ve/veya radyoterapinin kullanılması, intensif kemoterapilerin kullanılması ve destek tedavilerinde gelişmeler önemli rol oynamıştır (2). Günümüzde, genel olarak metastatik olmayan EFT'de 5-yıllık hastaliksiz yaşam oranları %60-70'lerde iken, ne yazık ki tanı anında metastatik olan hastalarda bu oran %10-30'lara düşmektedir. Prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler genellikle büyük yaş, pelvis, kosta, vertebra, skapula, kafa kemikleri, klavikula gibi aksiyal kemik yerleşimli olması, büyük tümör volümü ve tanı anında serum laktat dehidrogenaz enzim yüksekliğidir (2).

Bu çalışmada, kliniğimizde izlenen EFT'si olan çocuk hastalarımızın, klinik bulguları, tedavi yaklaşımları ve tedavi sonuçları ve tedavi sonuçlarına etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yerel Etik Kurul'undan 29.03.2022 tarihli 2022/07 sayılı ile izin alınmıştır. Retrospektif bir çalışma olduğu için hasta ve hasta yakınlarından onam alınmamıştır.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji ve Hematoloji Bilim Dalı'nda 2006 ile 2021 yılları arasında EFT tanısı alan veya izlenen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların dosyalarından;

Demografik bilgi olarak: yaş ve cinsiyet

Klinik bulguları olarak: başvuru anındaki şikâyetleri ve şikâyet süreleri, fizik muayene bulguları, tam kan sayımları (tam kan sayımlarından NLR ve PLR hesaplandı), tümör volümü, başvuru anındaki laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri (LDH için referans aralığı: 125-222 U/L'dir). Hem NLR hem de PLR için Vasquez ve arkadaşlarının (4) çalışmasında değerler referans değer olarak alınmıştır.

Tümörün yerleşim yerleri aksiyal kemikler (pelvis, kosta, vertebra, skapula, kafa kemikleri, klavikula), apendiküler kemikler (femur, fibula, tibia, humerus, ayak kemikleri, radius, ulna, el kemikleri), diğer kemikler, ekstraosseöz olarak sınıflandırıldı.

Hastalar lokal ya da metastatik olarak iki gruba ayrıldı.

Tedavileri: Uygulanan kemoterapi protokolü, radyoterapi uygulanıp / uygulanmadığı, cerrahi girişim uygulanıp / uygulanmadığı ya da uygulanmadığı kaydedildi.

Hastalarda yıllara göre ve ilaç teminindeki güçlükler göre, AEWS 0031 isimli kemoterapi protokolü (5), EICESS-92 isimli kemoterapi protokolü (6), PIAV kemoterapi protokolü (sisplatin, ifosfamid, adriamisin ve vinkristin) ve Euro-Ewing-99 isimli kemoterapi protokolü (7) uygulandı.

Tedavi sonuçları: hastalık sonucu (yaşıyor/kaybedildi), genel yaşam oranı ve süresi, ve olaysız yaşam oranı ve süresi hesaplandı ve kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için, GraphPad Prism 9 (GraphPad, San Diego, USA) ve SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde, kategorik veriler (nominal ya da ordinal veriler) için frekans ve yüzde değerleri kullanılırken numerik verilerde önce dağılımın normal olup olmadığını değerlendirmede D'Agostino & Pearson testi (GraphPad software'in önerisi) kullanıldı. Eğer dağılım normal ise aritmetik ortalama \pm standart sapma; dağılım normal değilse en düşük ve en yüksek değerle beraber ortanca değer verildi. Yaş grupları (ordinal veri) ve cinsiyete göre iki kategorik değişken arasındaki ilişkiler ki-kare testi trend ile analiz edildi. Genel ve olaysız yaşam oranları için Kaplan Meier Survival analizi kullanıldı. Sağ kalım analizlerinin karşılaştırılmasında Log Rank testi kullanıldı. P değeri < 0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya, EFT'si olan 50 çocuk hasta dâhil edildi. Hastaların yaşları 9,6 ay ile 17,5 yıl arasında değişiyordu (ortanca, 10,1 yıl). Erkek ve kız oranı eşitti (25/25). Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. En sık başvuru şikâyeti ağrıydı (n: 43, %86).

Tümörlerin yerleşim yerleri incelendiğinde 18 hastada apendiküler kemik (%36), 16 hastada aksiyal kemik (%32) ve 16 hastada ise ekstraosseöz yerleşimliydi (%32) (Tablo 1).

Tanı anında, LDH yüksekliği 35 hastada (%70) saptandı (Tablo 1).

On iki hastada (%24) ise uzak organ metastazı vardı ve en sık uzak organ metastazı 6 hastada akciğerdi (%12).

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

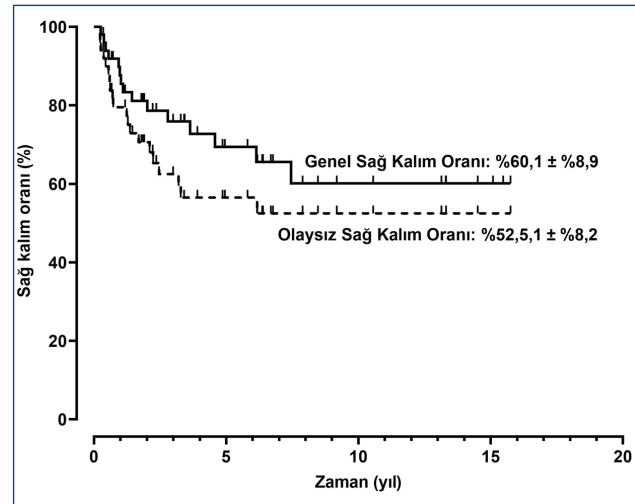
Özellik	n,(%)
Yaş, ortanca (en düşük-en büyük)	10,1 yıl (9,6 ay-17,5 yıl)
Cinsiyet	
Erkek	25, (%50)
Kız	25, (%50)
Şikayetler	
Ağrı	43, (%86)
Şişlik	36, (%72)
Hareket kaybı	24, (%48)
Kilo kaybı	6, (%12)
Ateş	5, (%10)
Enürezis	2, (%4)
Hemoglobin düzeyi	
Normal	43, (%86)
Düşük	7, (%14)
Lökosit değeri	
Normal	42, (%84)
Düşük	5, (%10)
Yüksek	3, (%6)
Nötrofil değeri	
Normal	44, (%88)
Yüksek	3, (%6)
Düşük	3, (%6)
Lenfosit değeri	
Normal	45, (%90)
Düşük	5, (%10)
Platelet değeri	
Normal	43, (%86)
Yüksek	7, (%14)
Platelet lenfosit oranı	
≤ 150	31, (%62)
> 150	19, (%38)
Nötrofil lenfosit oranı	
≤ 2	33, (%66)
> 2	17, (%34)
Serum laktat dehidrogenaz düzeyi, (Normal: 125-222 U/L)	
Normal	15, (%30)
Yüksek	35, (%70)
Yerleşim yeri	
Apendiküler kemikler	18, (%36)
Aksiyal kemikler	16, (%32)
Ekstraosseöz	16, (%32)
Tümör volümü	
≤10 cm ³	10, (%20)
>10 cm ³	40, (%80)
Hastalığın yaygınlığı	
Lokalize	38, (%76)
Metastatik	12, (%24)
Kemoterapi rejimleri	
AEWS 0031 isimli kemoterapi protokolü	17, (%34)
EICSS-92 isimli kemoterapi protokolü	16, (%32)
PIAV	10, (%20)
Euro-Ewing protokolü	7, (%14)
Cerrahi	
Uygulandı	37, (%74)
Uygulanmadı ya da uygulanamadı	13, (%26)
Radyoterapi	
Uygulandı	28, (%56)
Uygulanmadı ya da uygulanamadı	22, (%44)

Tedavi yaklaşımları

Hastalara en çok AEWS-0031 isimli protokol uygulandı (n: 17, %34). Bunu sırasıyla EICSS-92 isimli protokol (n:16, %32), PIAV isimli protokol (n: 10, %20) ve Euro-Ewing 99 isimli protokol (n: 7, %14) uygulandığı görüldü. Otuz yedi hastaya (%74) cerrahi girişim uygulanırken, 13 hastaya uygulanmadı ya da uygulanamadı (%26). Radyoterapi ise 28 hastaya uygulandığı görüldü (%56).

Tedavi sonuçları

Ewing sarkom ailesi tümörlü hastaların yaşam analizleri değerlendirildiğinde, genel ve olaysız sağ kalım oranları, sırasıyla %60,1±8,9 ve %52,5±8,2 idi (**Şekil 1**). Hastaların izlem süreleri 0,2 yıl ile 15,7 yıl arasında değişiyordu (ortanca 3 yıl). Genel ve olaysız sağ kalım oranları üzerine etki eden faktörler **Tablo 2**'de verilmiştir.



Resim 1. Hastaların genel ve olaysız sağ kalımları

TARTIŞMA

Ewing sarkom ailesi tümörler, çocuklarda osteosarkomdan sonra en sık görülen primer kemik tümörüdür. Tüm EFT'nin yaklaşık %80'i 20 yaşın altındadır. Küçük yuvarlak mavi hücreli tümörlerden biri olan Ewing sarkom, siyah ırk ve Asyalı çocuklarda daha az beyaz ırkta daha sık görülür. Çoğu hasta, genellikle kemik büyümesi veya çocuklarda meydana gelen sporla ilgili yaralanmalarla ya da büyüme ağrısı karıştırılan, aralıklı veya değişken yoğunlukta lokalize ağrı ve şişlik ile başvururlar. Diğer başvuru yakınmaları ise, ateş ve patolojik kırıklardır (2, 3).

Bizim hastalarımızda, en sık başvuru şikâyeti ağrı ve şişlik olduğu görülmektedir. Bir diğer önemli semptom hareket kaybı olurken kilo kaybı ve ateş gibi sistemik semptomlar hastaların yaklaşık %10'unda olduğu görülmektedir. Bir diğer semptom ise özellikle pelvik yerleşimli EFT'li hastalarda enürezis varlığıdır ki bizim hastalarımızda %2'sinde enürezis hastaların olduğu gözlemlendi.

**Tablo 2: Genel ve olaysız sağ kalım oranları üzerine etki eden faktörler**

	GENEL SAĞ KALIM ORANI					OLAYSIZ SAĞ KALIM ORANI				
	Genel sağ kalım oranı (%)	Standart hata (%)	Log Rank Testi (Mantel Cox)			Olaysız sağ kalım oranı	Standart hata	Log Rank Testi (Mantel Cox)		
			X2	df	p			X2	df	p
Cinsiyet			1,546	1	0,214			2,541	1	0,111
Kız	55,1	12,3				44,2	11,5			
Erkek	62,9	14,1				61,1	11,2			
Hastalık yaygınlığı			1,578	1	0,209			6,129	1	0,013
Lokalize	70,7	8,6				66,7	8,5			
Metastatik	39,4	16,7				14,6	12,4			
Laktat dehidrogenaz düzeyi			0,922	1	0,337			0,266	1	0,606
Normal	75,8	12,7				58,3	15,2			
Yüksek	53,7	11				49,7	9,6			
Tümör volümü			2,497	1	0,114			2,588	1	0,108
≤ 10 cm ³	85,7	13,2				75	15,3			
> 10 cm ³	53,9	10,3				46,9	9,3			
Hemoglobin düzeyi			0,05	1	0,822			2,585	1	0,108
Normal	60,1	10,5				57	9,1			
Düşük	57,1	18,7				28,6	17,1			
Platelet lenfosit oranı*			1,475	1	0,224			6,290	1	0,012
≤150	65,8	10,9				66,9	9,4			
>150	48,8	15,2				21,9	12,8			
Nötrofil lenfosit oranı*			2,675	1	0,102			2,291	1	0,130
≤ 2	67,4	10,4				56,3	9,9			
>2	47,6	14,8				48,5	12,9			

* Sınır değerleri Vasquez ve arkadaşlarının (4) çalışmasından alınmıştır.

Ewing sarkomu en sık alt ekstremitte yerleşimli iken ikinci en sık tutulum yeri pelvis kemikleridir (2, 3). Kemik tutulumu olmayan ES vakalarını "ekstraosseöz" olarak tanımlanmaktadır. Hastaların %20'sinden azında, EFT herhangi bir kemiği tutmaz, ancak doğrudan ekstremitelerin ve gövdenin yumuşak dokularından veya viseral bölgelerden kaynaklanır (8, 9). Bizim çalışmamızda, femur, fibula, tibia, humerus, ayak kemikleri, radius, ulna, el kemikleri gibi apendiküler kemikler en sık tutulurken, pelvis, kosta, vertebra, skapula, kafa kemikleri, klavikula gibi aksiyaya kemiklerde tutulum oranı %32 idi. Bizim çalışmamızda ilginç olarak ekstraosseöz EFT'li hasta oranının yüksek bulundu fakat bu durumu açıklayamadık.

Günümüzde, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapinin birlikte olduğu multidisipliner yaklaşımlarla lokalize olan EFT'li hastalarda 5-yıllık hastalıksız yaşam oranları %60-70'lere ulaşmıştır. Ancak benzer başarı oranları maalesef tanı anında metastatik olan hastalarda elde edilememiştir. Tanı anında metastatik hastalığı olan hastalarda bu oran sadece %10-30'lardadır (2). Metastatik hastalık bilinen en önemli prognostik faktör olsa da ayrıca tanı anındaki yaşın büyük olması, tümörün aksiyal kemik yerleşimli olması, tümör boyutunun büyük olması ve tanı anındaki serum LDH düzeyinin yüksek olması diğer kötü prognostik faktörler olarak bilinmektedir. Ayrıca bildirilen diğer prognostik faktörler arasında ateş, anemi varlığı, proliferatif indeks ve kemoterapiye cevap olarak nekroz oranları da diğer prognostik faktörlerdir (2, 3, 10-13).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Kutluk ve arkadaşları (14), 1972 ile 1999 yılları arasında, 133 ES'li çocuk hastalarda, 5-yıllık genel sağ kalım oranı lokalize hastalarda %42 ve tanı anında metastatik olan hastalarda ise %15 bulmuşlardır. Kutluk ve arkadaşları (14) çalışmalarında ayrıca, uzak metastazların varlığı, büyük primer tümörler (primer tümör çapının <8 cm olması) ve pelvik lokalizasyon kötü prognozla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada, 1990'lı yıllarda genel yaşam oranlarının %60'lara ulaştığı görülmektedir.

Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise, Sarı ve arkadaşları (15), 1992-2005 yılları arasında 98 ES'li hastayı incelemişlerdir. Yazarlar, 5-yıllık genel ve olaysız sağ kalım oranlarını %47 ve %40 bulmuşlardır. Metastatik hastalığı olmayan hastalar için bu oranlar sırasıyla %51 ve %45 iken, metastatik hastalığı olan hastalarda %27 ve %18 olarak bulunmuştur. Kızlarda 5 yıllık genel ve olaysız sağ kalım oranları sırasıyla %30 ve %17 iken, erkeklerde %48 ve %45 bulunmuştur. Metastaz varlığı metafiz tümörleri ile yakından ilişkilidir. Tümörün kemikteki lokalizasyonu (diyafiz veya metafizyal) ve hastaların cinsiyeti prognostik öneme sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, EFT'li hastaların yaşam analizleri değerlendirildiğinde, genel ve olaysız sağ kalım oranları, sırasıyla %60,1±8,9 ve %52,5±8,2 idi. Hastaların izlem süreleri 0,2 yıl ile 15,7 yıl arasında değişiyordu (ortanca 3 yıl). Kız cinsiyet, ileri evre hastalık, LDH değerinin yüksek olması, tümör volümü > 10 cm³, yaş ≥ 12, anemi varlığı,

nötrofil lenfosit oranı sağ kalım oranları üzerine negatif prognostik etkide bulunmuş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak, hem metastatik hastalık olması hem de PLR'nin 180 üzerinde olması olaysız sağ kalım üzerine olumsuz bir etkisi vardı.

Son yıllarda NLR ve PLR gibi bazı biyolojik belirteçlerin çocukluk çağı kanserlerinde de kullanımı artmıştır. Vasquez ve arkadaşlarının (4) medyan takip süresinin 17 ay olduğu çalışmada yüksek NLR değerinin ES prognostik bir faktör olmadığını saptamışlardır. Li ve arkadaşlarının (16) yaptıkları çalışmada NLR ve PLR'nin ES'li hastaların sağ kalımı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Xu ve arkadaşlarının (17) spinal EFT'sinde inflamatuvar biyobelirteçlerin prognostik değerini araştıran çalışmasında NLR'nin ve PLR'nin hastaların prognozu ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Çalışmamızda, NLR'nin prognoz üzerine bir etkisinin olmadığını saptadık. PLR'nin ise genel sağ kalım oranları üzerine etkisi yokken, PLR > 150 olması olaysız sağ kalım üzerindeki negative etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

SONUÇ

Son üç dört dekatta lokalize EFT tedavisinde oldukça yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiş olsa da metastatik EFT tedavisinde yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yerel Etik Kurul'undan 29.03.2022 tarihli 2022/07 sayı ile izin alınmıştır.

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarı dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

Not: Bu çalışma Dr. Rozerin Saran'ın tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kutluk M, Yeşilipek M. Pediatric cancer registry in Turkey (Turkish Pediatric Oncology Group & Turkish Pediatric Hematology Association). *JCO Global Oncol* 2018; 4(suppl 2): 67s.
2. Winsnes K, Federman N. Malignant bone tumors. In: Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P, editors. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. London: Elsevier; 2022. p. 563-82.
3. Sabah D. Ewing sarkomu. *TOTBİD Dergisi* 2014; 13:247-51.

4. Vasquez L, León E, Beltran B, Maza I, Oscanoa M, Geronimo J. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Lymphocyte Recovery: Independent Prognostic Factors for Survival in Pediatric Sarcomas. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(7):538-46.
5. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4148-54.
6. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment--cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol*. 2008;26:4385-93.
7. Juergens C, Weston C, Lewis I, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(1):22-9.
8. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):184-92.
9. Livellara V, Bergamaschi L, Puma N, et al. Extrasosseous Ewing sarcoma in children and adolescents: A retrospective series from a referral pediatric oncology center. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(5):e29512.
10. Jacobson JC, Clark RA, Cairo SB, Murphy JT, Chung DH. Multimodality treatment of pediatric Ewing sarcoma: A single-center 10-year analysis of outcomes. *Surgery*. 2022;172(4):1251-6.
11. Sparber-Sauer M, Ferrari A, Kosztyla D, et al. Long-term results from the multicentric European randomized phase 3 trial CWS/RMS-96 for localized high-risk soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(9):e29691.
12. Lee JA, Lim J, Park D, et al. Incidence patterns and outcomes of Ewing Sarcoma in South Korea (1999-2017): A retrospective analysis using Korea Central Cancer Registry Data. *Cancer Res Treat*. 2022;54(2):590-6.
13. Lozano-Calderón SA, Albergro JI, Groot OQ, et al. Complete tumor necrosis after neoadjuvant chemotherapy defines good responders in patients with Ewing sarcoma. *Cancer*. 2023;129(1):60-70.
14. Kutluk MT, Yalçın B, Akyüz C, Varan A, Ruacan S, Büyükpamukçu M. Treatment results and prognostic factors in Ewing sarcoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 21(7): 597-610.
15. Sari N, Toğral G, Cetindağ MF, Güngör BS, İlhan IE. Treatment results of the Ewing sarcoma of bone and prognostic factors. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(1):19-24.
16. Li YJ, Yang X, Zhang WB, Yi C, Wang F, Li P. Clinical implications of six inflammatory biomarkers as prognostic indicators in Ewing sarcoma. *Cancer Manag Res*. 2017; 9: 443-51.
17. Xu K, Lou Y, Sun R, et al. Establishment of a nomogram-based model for predicting the prognostic value of inflammatory biomarkers and preoperative D-dimer level in spinal Ewing's Sarcoma Family Tumors: A retrospective study of 83 patients. *World Neurosurg*. 2019;121:104-12.