



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Primary Spinal Intradural Ewing Sarcoma pada Anak: Sebuah Laporan Kasus di Masa Pandemi COVID-19

Fauzan Herdian*, Renindra Ananda Aman**, Soehartati Argadikoesoema Gondhowiardjo*

*Unit Pelayanan Onkologi Radiasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

**Departemen Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

Informasi Artikel:

Diterima: Maret 2020

Disetujui: Mei 2020

Alamat Korespondensi:

Prof. Dr. dr. Soehartati A.
Gondhowiardjo, Sp. Rad (K)
Onk.Rad

E-mail: gondhow@gmail.com

Abstrak/Abstract

Ewing Sarcoma (ES) merupakan kanker tulang primer nomor dua paling umum pada pasien anak. Manifestasi ekstraskeletal dari Sarkoma Ewing pada anak sangat jarang, terutama di rongga intradural pada tulang belakang. Penulis melaporkan sebuah kasus yaitu seorang anak berusia 14 tahun yang dirujuk ke departemen kami dengan Sarkoma Ewing pada tulang *vertebrae* T11. Pasien sebelumnya mengeluh nyeri punggung bawah yang progresif disertai paraparesis dan kesulitan miksi. MRI spinal menunjukkan massa intra-dura ekstrapedukula setinggi tulang *vertebrae* T11 tanpa perubahan patologis dari tulang *vertebrae*. Pasien menjalani laminektomi torakal dan memperoleh *gross total resection*. Diagnosis Sarkoma Ewing ditegakkan dari pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia. PET/CT pasca operasi menunjukkan tangkapan FDG minimal di intradura T11 tanpa gambaran metastasis. Keputusan dari pertemuan multidisiplin tumor board adalah kemoterapi adjuvan diikuti radioterapi lokal. Pasca kemoterapi, rencana pemberian radioterapi ditunda akibat pandemi COVID-19. Pasien dijadwalkan untuk kontrol rutin dan MRI spinal per 3 bulan.

Literatur menunjukkan diagnosis *primary spinal intradural Ewing Sarcoma* ditegakkan melalui pemeriksaan imunohistokimia dan/atau profil molekuler dengan pemeriksaan penunjang menyeluruh untuk menyingkirkan kemungkinan primer di daerah lain. Terapi diberikan sesuai penatalaksanaan untuk sarkoma ewing pada tulang yaitu kombinasi operasi diikuti kemoterapi dan radioterapi. Peran radioterapi pada *Ewing Sarcoma* ekstraskeletal saat ini terbatas untuk kontrol lokal dan direkomendasikan pasca reseksi subtotal. Radioterapi adjuvan dapat dihindari pada masa pandemi COVID-19 bila terbukti tidak meningkatkan kesintasan.

Kata kunci: sarkoma ewing, intradural, ekstraskeletal, anak

Ewing Sarcoma (ES) is the second most common primary bone cancer in pediatric patients. Extraskeletal manifestations of Ewing's Sarcoma in children are rare, especially in the intradural cavity of the spine. The author reports a case of a 14-year-old girl who was referred to our department with Ewing's Sarcoma in T11 vertebrae. The patient previously complained of progressive low back pain accompanied by paraparesis and micturition. Spinal MRI shows an extramedullary, intradural mass on the level of the T11 without any pathological changes in the vertebrae. The patient underwent a thoracic laminectomy and achieved a gross total resection. The diagnosis of Ewing's Sarcoma is made by histopathology and immunohistochemistry. Postoperative PET / CT showed minimal FDG uptake in intradural T11 without metastatic features. The decision of the multidisciplinary tumor board meeting was adjuvant chemotherapy, followed by local radiotherapy. Post chemotherapy, the plan for radiation was postponed due to the COVID-19 pandemic. Patients are scheduled for routine control and spinal MRI every three months.

The literature shows that the diagnosis of primary spinal intradural Ewing's Sarcoma is made through immunohistochemical examination or molecular profile with a comprehensive exam to rule out the possibility of tumor primer in other areas. Treatment is given according to management for Ewing's sarcoma of bone, a combination of surgery followed by chemotherapy and radiotherapy. The role of radiotherapy in extraskeletal Sarcoma Ewing is currently limited to local control and is recommended post subtotal resection. Adjuvant radiotherapy can be avoided during the COVID-19 pandemic if it is not proven to increase survival.

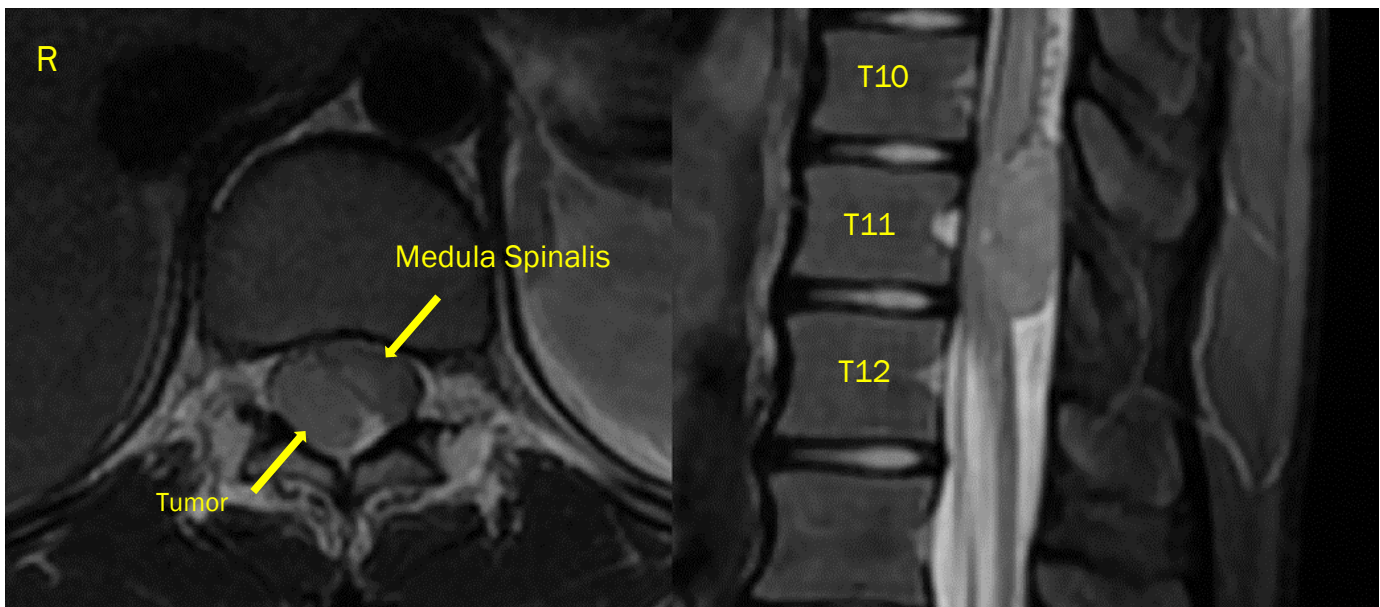
Keywords: Ewing sarcoma, intradural, ekstraskeletal, child

Pendahuluan

Ewing Sarcoma (ES) merupakan kanker tulang tersering pada anak setelah *osteosarcoma*. Analisis database SEER menunjukkan insiden ES di Amerika tanpa batasan umur sekitar 2.93 kasus per 1.000.000 orang. Mayoritas kasus terjadi pada remaja dengan median umur 15 tahun. Lokasi manifestasi ES tersering yaitu pada tulang panjang di ekstremitas dan tulang pipih seperti tulang pelvis dan dinding dada. Tumor ini juga tergolong agresif, dimana metastasis ditemukan pada 25% pasien saat pertama terdiagnosis. Terapi untuk ES meliputi kombinasi dari terapi sistemik (kemoterapi) dengan terapi lokal (operasi dan/atau radiasi).¹ Walaupun ES merupakan suatu tumor tulang, entitas ini juga dapat muncul di jaringan lunak. Dibandingkan kasus ES skeletal, ES ekstraskeletal lebih sering terjadi pada orang dewasa > 35 tahun dengan manifestasi paling sering terjadi pada jaringan lunak daerah axial/bagian tengah tubuh.² Manifestasi primer ES di intradural sangat jarang dilaporkan pada anak. Laporan ini akan membahas manifestasi *Ewing Sarcoma* di intradural pada seorang anak perempuan berusia 14 tahun dengan gejala kompresi medula spinalis serta meninjau literatur yang tersedia mengenai entitas tumor [ini](#).

kaki, pasien berobat ke dokter spesialis saraf dan menjalani MRI *Thoracolumbal*. Hasil MRI (**Gambar 1**) memperlihatkan massa solid intradural *extramedulla* setinggi vertebrae T11 berukuran 2.9 x 0.9 cm, sedikit hiperintens di T2, yang menekan medulla spinalis tanpa adanya intensitas sinyal patologis atau destruksi pada tulang vertebrae. Pasien lalu menjalani laminektomi torakal (T10-T12) dan reseksi tumor dengan bedah mikro. Hasil operasi adalah pengangkatan tumor secara gross total.

Hasil histopatologi menunjukkan gambaran *malignant small round blue cell tumor*. Pemeriksaan immunohistokimia menunjukkan *marker* CD99 dan FLI-1 yang positif. *Marker* lainnya yang positif pada pemeriksaan yaitu KI-67 (40-50%), serta positif lokal untuk NSE, *Synaptophysin*, dan CD56. *Marker* yang ditemukan negatif antara lain GFAP, S100, CD3EMA, AE1/3, LCA, CD34, MPO, CD79a, CD117, dan Tdt. MRI 2 minggu pasca operasi (**Gambar 2**) tidak menunjukkan adanya residu tumor. Pasien lalu dirujuk ke departemen kami untuk pemberian radioterapi adjuvan. Dari anamnesis dan pemeriksaan fisik, tidak ditemukan lagi gangguan neurologis pre-operasi. PET CT 1 bulan pasca operasi (**Gambar 3**) menunjukkan defek prosesus spinosus di T10-T12 serta



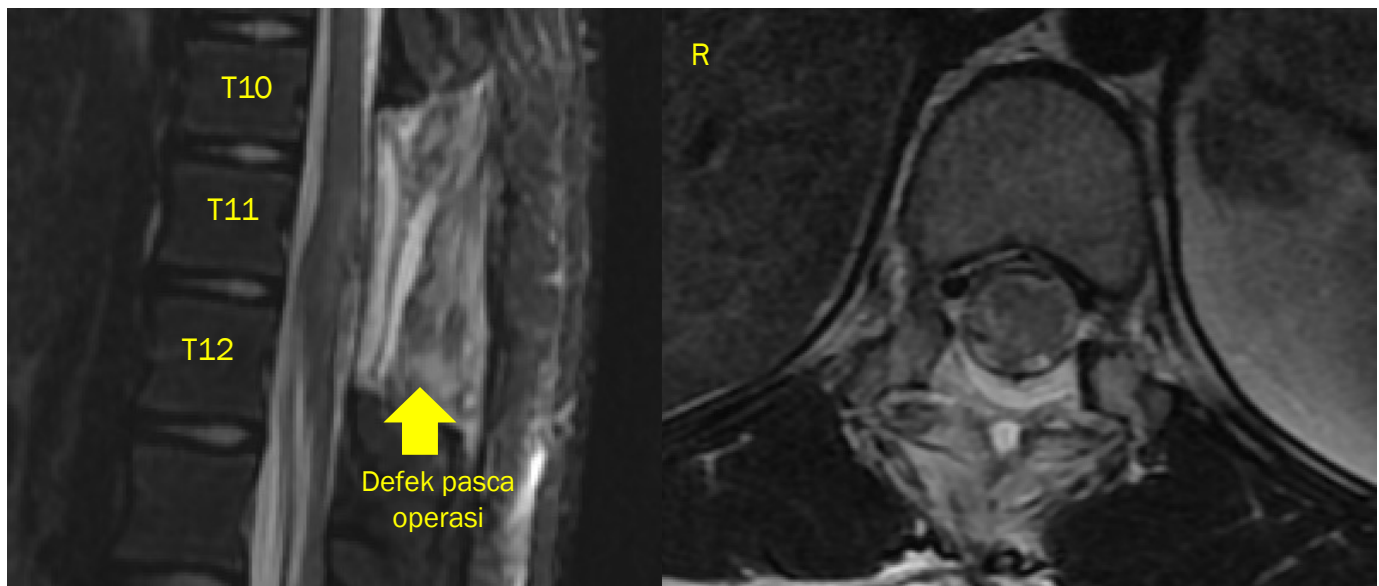
Gambar 1. MRI torakolumbal preoperasi menunjukkan massa solid berbatas tegas di intradural ekstrapedulla yang sedikit hiperintens di T2 dan mendorong medula spinalis ke anterior kiri.

Laporan Kasus

Seorang anak perempuan berusia 14 tahun tanpa riwayat lain penyakit sebelumnya mengeluhkan nyeri punggung bawah yang progresif dalam 6 bulan. Pasien hanya mengonsumsi analgetik untuk mengurangi keluhannya. Ketika nyeri terasa makin sering disertai muncul keluhan kesulitan miksi dan kelemahan kedua

tangkapan FDG minimal (SUV max 3.4) di intradural setinggi T11 yang dicurigai residu tumor atau inflamasi pascaoperasi. Tidak dijumpai metastasis di bagian tubuh lainnya.

Kasus pasien kemudian dibahas di *multidisciplinary meeting* untuk konfirmasi diagnosis dan tatalaksana selanjutnya. Pasien diputuskan untuk menjalani



Gambar 2. MRI torakolumbal 2 minggu pasca operasi tidak menunjukkan adanya *gross residue* di lapangan operasi

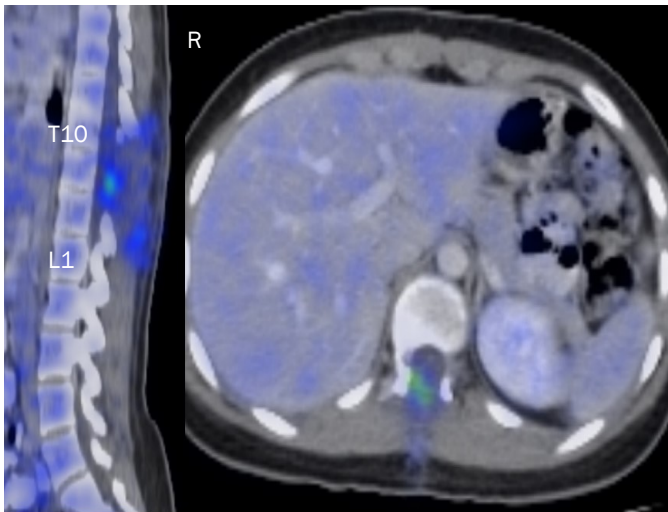
kemoterapi adjuvan terlebih dahulu, mengikuti tatalaksana untuk ES tanpa metastasis. Pasien menjalani regimen kemoterapi VACD (Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamide, Doxorubicin), tetapi dihentikan setelah 4 siklus akibat efek samping hematologik dari kemoterapi serta muncul erosi kulit pada daerah *Chemoport*. Pasien menjalani operasi pelepasan *Chemoport* dan perawatan luka. Pasien dirujuk kembali ke departemen kami dan dilakukan PET CT ulang untuk evaluasi pasca kemoterapi. Hasil PET CT kedua (**Gambar 4**) tidak menunjukkan adanya tangkapan FDG baik di daerah operasi maupun bagian tubuh lainnya. Karena saat itu pandemi COVID-19 sedang melanda Indonesia, Pemberian radioterapi adjuvan pasien ditunda dan direncanakan observasi dengan evaluasi MRI setiap 3 bulan.

Diskusi

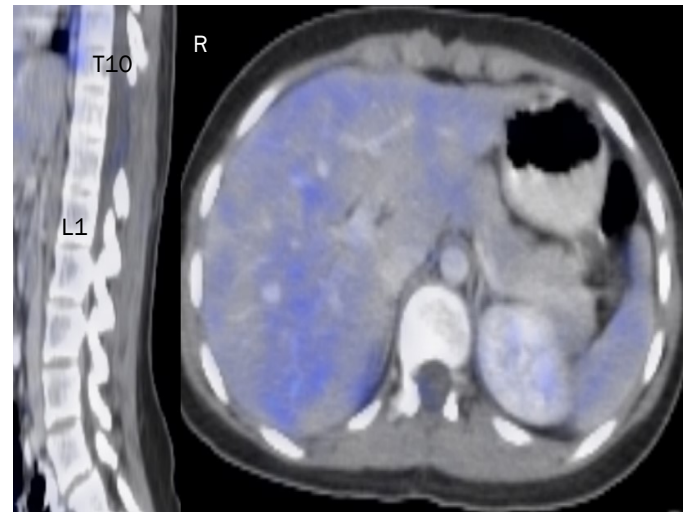
Pada laporan kasus ini, kami membahas manifestasi ES di intradural pada seorang anak perempuan berusia 14 tahun dengan gejala kompresi medula spinalis. Literatur mengenai kasus ini masih jarang dipublikasi. Sebuah tinjauan sistematis mengenai kasus *Primary Spinal Intradural Ewing Sarcoma* memperlihatkan hingga pertengahan tahun 2018, hanya ada 9 kasus pada anak yang telah dipublikasi.³ Paterakis dkk mengatakan walaupun jarang, ES intradural-ekstramedula mereka memiliki tiga karakteristik penting yang membedakan mereka dari ekstraskeletal ES lainnya. Pertama, lokasi lesi yang melekat pada struktur medulla spinalis dan radikl sering reseksi tumor secara total menjadi sulit. Kemudian pasca operasi, pemberian radiasi secara aman pada lokasi tumor cukup sulit tanpa merusak struktur saraf

sekitarnya. Ketiga, secara anatomi diameter kanal spinalis yang sempit serta letak struktur saraf yang dekat dengan lesi akan menimbulkan defisit neurologis lebih dini. Hal ini menyebabkan diagnosis dapat ditegakkan saat tumor masih berukuran kecil dan belum ada metastasis.

Keluhan nyeri punggung bawah pada anak memiliki banyak etiologi sehingga diperlukan pencarian tanda-tanda yang dapat mengarah ke malignansi.⁴ Pada kasus ini, selain nyeri punggung bawah progresif, ditemukan pula tanda mielopati berupa kesulitan miksi serta kelemahan kedua tungkai bawah yang dapat disebabkan oleh kompresi medula spinalis. Kompresi medula spinalis merupakan gejala khas dari tumor spinal akibat penekanan progresif dari medula spinalis seiring perkembangan tumor and dikonfirmasi melalui pencitraan.⁵ MRI torakolumbal memperlihatkan massa intradural ekstramedula yang menekan medula, mengonfirmasi adanya kompresi medulla spinalis. Tumor intradural ekstramedula jarang ditemukan anak. Bila ditemukan tumor di daerah tersebut, pertimbangan diagnosis untuk tumor di daerah ini adalah schwannoma, neurofibroma, atau metastasis dari tumor intrakranial.⁶ Selain itu, gambaran ES pada kasus ini, yaitu iso-hipointens di T1 yang menyangat pasca kontras dan sedikit hiperintens di T2, tidak khas untuk tumor ini dan dapat ditemukan pada tumor spinal lain seperti schwannoma, meningioma atau neurofibroma.^{6,7} Oleh karena itu, peran pencitraan pada kasus ini adalah untuk mengetahui lokasi dan ekstensi tumor. Dalam hal ini, MRI memiliki kelebihan dibandingkan CT karena mampu memvisualisasikan jaringan lunak lebih baik.⁸ Karena gambaran klinis yang tidak khas, penegakan diagnosis untuk *Primary Spinal Intradural ES* dilakukan



Gambar 3. PET/CT scan 1 bulan pasca operasi menunjukkan tangkapan SUV minimal (*max* 3.4) di *tumor bed* yang dapat berupa suatu residu atau inflamasi pasca operasi



Gambar 4. PET/CT pasca kemoterapi tidak menunjukkan lagi adanya tangkapan SUV baik di *tumor bed* maupun organ lainnya.

dengan pemeriksaan immunohistokimia dan/atau profil molekuler. ES, baik skeletal atau ekstraskeletal, merupakan bagian dari *Ewing Sarcoma Family of Tumors* (ESFT) bersama dengan *Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor* (pPNET) dan tumor Askin. Keluarga tumor ini memiliki karakteristik berupa translokasi gen EWS di kromosom 22 dengan gen FLI1 di kromosom 11 ($t(11;22)(q24;q12)$). Oleh karena itu, profil molekuler tumor dengan PCR atau FISH merupakan standar emas dalam penegakan diagnosis.^{9,10} Namun, pemeriksaan tersebut tidak dilakukan pada pasien ini, sehingga penegakkan diagnosis bertumpu dari hasil immunohistokimia. Hasil *immunostaining* menampilkan *marker* CD99 dan FLI1 yang positif. Kedua *marker* ini merupakan *marker* yang sensitif untuk ESFT dan ditemukan pada >90% kasus ESFT. *Marker* positif lainnya yaitu *synaptophysin*, NSE, dan CD56 merupakan *marker* untuk tumor *neuroectodermal* dan menentukan tingkat diferensiasi tumornya. *Ewing Sarcoma* ditandai dengan tingkat diferensiasi yang buruk/tidak berdiferensiasi, sementara pPNET memiliki diferensiasi neural yang lebih tinggi.^{9,10} Meskipun sensitif untuk ESFT, *marker* ini tidak spesifik dan dapat ditemui pada *small round cell tumor* lainnya seperti limfoma, *rhabdomyosarcoma* maupun *desmoplastic small round cell tumor*. pada kasus ini, konfirmasi *Ewing Sarcoma* dilakukan dengan mengeklusi *marker* spesifik dari *small round cell* lainnya seperti S100 (*nerve sheath tumor* dan melanoma), CD3, CD20, CD38, CD79a, CD138, MPO (malignansi hematologi), serta Desmin, Myogenin, MyoD1, EMA, AE1/3 (*soft tissue sarcoma* lainnya seperti *rhabdomyosarcoma*, *synovial sarcoma*, dan *desmoplastic small round cell tumor*).¹¹

Terapi kombinasi merupakan pilihan dalam tatalaksana ES. pada kasus ini, Operasi menjadi terapi primer untuk diagnostik (pengambilan tumor untuk konfirmasi histopatologi) serta terapeutik (dekomresi medulla spinalis). Data dari ES ekstraskeletal lainnya menunjukkan bahwa margin positif pasca operasi merupakan prognosis yang buruk untuk kesintasan.¹² Sebuah tinjauan sistematis yang menganalisis pemberian terapi untuk *Primary Spinal Intradural ES* menunjukkan reseksi tumor komplit memberikan mean kesintasan yang lebih tinggi.¹³ Tinjauan tersebut juga membahas peran kemoterapi adjuvan. Mereka menemukan keuntungan pada *overall survival*, *recurrence-free survival*, dan *metastasis-free survival* yang lebih tinggi pada pasien yang mendapat kemoterapi dengan regimen mengikuti ES skeletal.¹³ Meskipun pada kasus ini pasien tidak dapat menyelesaikan kemoterapinya, hasil PET CT yang menunjukkan respon komplit dapat menjadi prognosis yang baik untuk kesintasan. Analisis mengenai penggunaan PET CT untuk evaluasi ES pasca kemoterapi menemukan bahwa penurunan SUV (*standardized uptake values*) hingga dibawah 2.5 pasca kemoterapi merupakan prognosis baik untuk *disease-free survival*. Dibutuhkan *follow-up* jangka panjang pada pasien ini untuk membuktikan keuntungan terhadap kesintasan tersebut.¹⁴ Di lain pihak, radioterapi adjuvan masih belum ditemukan dapat meningkatkan kesintasan. Data dari tinjauan terhadap ES ekstraskeletal dan *Primary Spinal Intradural ES* menunjukkan keuntungan radioterapi adjuvan terbatas hanya meningkatkan kontrol lokal saja dan direkomendasikan pasca reseksi subtotal.^{13,15} Selain itu, belum ada konsensus untuk teknik

pemberian radiasi pada kasus ini. Sebuah studi yang meninjau laporan kasus *Primary Spinal Intradural ES* memperlihatkan radioterapi bisa diberikan dengan teknik kraniospinal ditambah *booster* lokal atau lokal saja. Dosis kraniospinal pada kasus-kasus tersebut diberikan sebesar 30-36 Gy dengan *booster* lokal hingga 45-59.4 Gy, sementara dosis radioterapi lokal saja diberikan antara 30-56 Gy dengan fraksi konvensional. Mereka menemukan rekurensi yang lebih tinggi pada sistem saraf pusat jauh pasca pemberian radiasi lokal dibanding kraniospinal dengan median waktu ke rekurensi sebesar 18 bulan. Hal ini diduga akibat penyebaran mikroskopik tumor melalui cairan serebrospinal ketika dioperasi. Meskipun mereka merekomendasikan pemberian radiasi kraniospinal untuk mencegah rekurensi jauh tersebut, data mereka didapat dari sampel yang kecil (20 pasien) dengan hanya 3 pasien yang mendapat radiasi kraniospinal. Sehingga, luaran dari pemberian radiasi kraniospinal ini belum dapat disimpulkan.¹⁶

Pasien ini kembali ke departemen kami untuk pemberian radiasi adjuvan pada minggu ke-3 sejak awal diumumkannya pandemi COVID-19 di negara kami. Pandemi COVID-19 ini telah mengubah alur pelayanan onkologi di dunia, termasuk dalam pemberian radioterapi. Prioritisasi radioterapi dilakukan untuk mencegah transmisi COVID-19 selama terapi dengan mempertimbangkan antara manfaat yang diterima pasien bila diberikan radioterapi dengan risiko terjadinya infeksi. Beberapa panduan mengenai prioritisasi terapi, seperti dari NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) dan NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), serta panduan nasional di negara kami yang dikeluarkan Perhimpunan Onkologi Radiasi Indonesia, memfokuskan pemberian radioterapi pada kasus yang bukti-bukti kualitas tingginya telah tersedia dimana pemberian radiasi dapat meningkatkan kesintasan seperti kanker kepala leher, serviks, atau kasus emergensi seperti SVKS (Sindroma Vena Kava Superior) dan metastasis otak.¹⁷⁻¹⁹ Untuk kasus yang langka seperti ini, sebuah konsensus yang dibuat oleh komunitas onkologi radiasi global pada Maret 2020 menyatakan bahwa “pemberian radioterapi adjuvan yang terbukti dapat menurunkan rekurensi lokoregional namun tidak meningkatkan kesintasan dapat dihindari selama masa pandemi”.²⁰ Persoalan lainnya adalah dosis radiasi yang dibutuhkan pasien ini. Tinjauan sistematis dari kasus *Primary Spinal Intradural ES* anak dan dewasa memperlihatkan belum adanya kesamaan untuk dosis radiasi yang diberikan, dengan variasi

antara 17.5 – 59.4 Gy dalam fraksi konvensional.³ Panduan dari NCCN untuk *Ewing Sarcoma* pada tulang merekomendasikan dosis radioterapi adjuvan minimal 45 Gy pasca reseksi komplis dan 55.8 Gy bila ada residu pasca operasi.²¹ Sementara toleransi radiasi untuk medulla spinalis daerah thoraks adalah 45 Gy untuk mencegah timbulnya mielopati akibat radiasi.²² Sehingga ada risiko pemberian dosis radiasi 45 Gy atau kurang untuk menyelamatkan medulla spinalis tidak akan memberikan efek terapeutik optimal untuk kasus ini. Hal ini juga disertai belum adanya studi jangka panjang mengenai hubungan antara dosis radiasi yang diberikan dengan rekurensi tumor dan toksisitas radiasi. Berdasarkan pertimbangan tersebut, pemberian radioterapi pada pasien ini kami tunda dan pasien dijadwalkan untuk kontrol rutin serta dilakukan evaluasi dengan MRI setiap 3 bulan. Sampai saat laporan ini ditulis pada Juli 2020, belum ada keluhan baru dari pasien maupun tanda kekambuhan dari MRI spinal terbarunya.

Kesimpulan

Telah dilaporkan suatu kasus jarang yaitu *Primary Spinal Intradural ES* ekstraskletal pada anak. Gambaran klinisnya menyerupai tumor spinal lainnya sehingga diagnosis harus ditegakkan dari pemeriksaan histopatologi dan molekuler. Operasi sebagai terapi primer diikuti kemoterapi dan radioterapi adjuvan merupakan terapi pilihan untuk kasus ini berdasarkan literatur yang tersedia. Peran radioterapi adjuvan dari literatur yang tersedia belum menunjukkan manfaat dalam peningkatan kesintasan. Prioritisasi terapi diperlukan selama pandemi COVID-19 untuk mencegah risiko infeksi pada pasien selama radioterapi.

Daftar Pustaka

1. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):184-192.
2. Gurria JP, Dasgupta R. Rhabdomyosarcoma and Extraosseous Ewing Sarcoma. *Children (Basel).* 2018;5(12):165.
3. Lu VM, Goyal A, Alvi MA, Kerezoudis P, Haddock MG, Bydon M. Primary intradural Ewing's sarcoma of the spine: a systematic review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019 Feb;177:12-19.
4. Kordi R, Rostami M. Low back pain in children and adolescents: an algorithmic clinical approach. *Iran J Pediatr.* 2011;21(3):259-270.
5. Traul DE, Shaffrey ME, Schiff D. Part I: spinal-cord neoplasms-intradural neoplasms. *Lancet Oncol.* 2007;8(1):35-45.
6. Dirks P. Pediatric Spinal Intradural Extramedullary Tumors. In: Tonn JC, Westphal M, Rutka JT, editors.

- Oncology of CNS Tumors. 2nd Edition. Berlin: Springer; 2010. p. 663-6.
7. Karikari IO, Mehta AI, Nimjee S, Hodges TR, Tibaleka J, Montgomery C, et al. Primary intradural extraosseous Ewing sarcoma of the spine: case report and literature review. *Neurosurgery*. 2011;69(4):E995-E999.
 8. Abul-Kasim K, Thurnher MM, McKeever P, Sundgren PC. Intradural spinal tumors: current classification and MRI features. *Neuroradiology*. 2008;50(4):301-314.
 9. de Alava E. Ewing Sarcoma, an Update on Molecular Pathology with Therapeutic Implications. *Surg Pathol Clin*. 2017;10(3):575-585.
 10. Takami H, Kumar R, Brown DA, Krauss WE. Histologic Features and Prognosis of Spinal Intradural Extramedullary Ewing Sarcoma: Case Report, Literature Review, and Analysis of Prognosis. *World Neurosurg*. 2018;115:448-452.e2.
 11. Sharma S, Kamala R, Nair D, Ragavendra TR, Mhatre S, Sabharwal R, et al. Round Cell Tumors: Classification and Immunohistochemistry. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2017;38(3):349-353.
 12. Tural D, Molinas Mandel N, Dervisoglu S, Oner Dincbas F, Koca S, Colpan Oksuz D, et al. Extraskelatal Ewing's sarcoma family of tumors in adults: prognostic factors and clinical outcome. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(5):420-426.
 13. Paterakis KN, Brotis A, Dardiotis E, Giannis T, Tzerefos C, Fountas KN. Multimodality treatment of intradural extramedullary Ewing's sarcomas. A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;164:169-181.
 14. Bestic JM, Peterson JJ, Bancroft LW. Use of FDG PET in Staging, Restaging, and Assessment of Therapy Response in Ewing Sarcoma. *RadioGraphics*. 2009;29:1487-1501.
 15. Saiz AM Jr, Gingrich AA, Canter RJ, Kirane AR, Monjazebe AM, Randall RL, et al. Role of Radiation Therapy in Adult Extraskelatal Ewing's Sarcoma Patients Treated with Chemotherapy and Surgery. *Sarcoma*. 2019;2019:5413527.
 16. Chihak MA, Ahmed SK, Lachance DH, Nageswara Rao AA, Laack NN. Patterns of failure and optimal radiotherapy target volumes in primary intradural extramedullary Ewing sarcoma. *Acta Oncol*. 2016;55(8):1057-1061.
 17. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: delivery of radiotherapy [internet]. London: NICE; 2020 [cited 23 May 2020]. 16 p. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng162/resources/covid19-rapid-guideline-delivery-of-radiotherapy-pdf-66141897390277>.
 18. Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center. Cancer Services Prioritization Guidelines for COVID-19 [internet]. California: UCSF; 2020 [cited 23 May 2020]. 41 p. Available from: https://www.nccn.org/covid-19/pdf/Cancer_Services_Patient_Prioritization_Guidelines.pdf.
 19. Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia. Pedoman Pelayanan Onkologi Radiasi pada Pandemi COVID-19 [internet]. Jakarta: PORI; 2020 [cited 23 May 2020]. 32 p. Available from: <http://www.pori.or.id/educational-resources/pedoman-pelayanan-onkologi-radiasi-pada-pandemi-covid-19>.
 20. Simcock R, Thomas TV, Estes C, Filippi AR, Katz MA, Pereira IJ, et al. COVID-19: Global radiation oncology's targeted response for pandemic preparedness. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020;22:55-68.
 21. National Comprehensive Cancer Network. Bone Cancer [internet]. Version 1.2020. Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network; 2020 [Cited July 3, 2020]. 96 p. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf.
 22. Fernandez-Vicioso, E., & Ruiz-Cruces, R. Quality control in radiotherapy treatment: Radiation induced myelopathy [internet]. Vienna: International Atomic Energy Agency (IAEA); 2001 [Cited July 3, 2020]. 4 p. Report no.: IAEA-CSP--7/P. Available from: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/32/039/32039944.pdf?r=1.