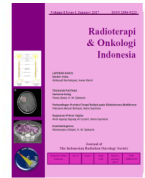




Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

Sarkoma Ewing

Fenny Gozal, H.M. Djakaria

Departemen Radioterapi RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo - Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Informasi Artikel:

Diterima November 2016

Disetujui Desember 2016

Alamat Korespondensi:

dr. Fenny Gozal

RSUPN dr. Cipto
Mangunkusumo, Fakultas
Kedokteran Universitas
Indonesia, Jakarta

E-mail:

fennygozal@gmail.com

Abstrak/Abstract

Sarkoma Ewing/ *Ewing Sarcoma* (ES) merupakan keganasan tulang tersering nomor dua pada anak setelah osteosarkoma. Sebagai tumor dengan derajat keganasan tinggi, seringkali ES terdiagnosis dengan kondisi lesi yang ekstensif serta tidak jarang sudah mengalami metastasis sehingga prognosis pasien menjadi buruk. Tata laksana yang tepat untuk ES menjadi tantangan bagi klinisi dalam menangani pasien. Terapi multimodalitas berupa kombinasi antara kemoterapi, pembedahan dan radioterapi menjadi pilihan terbaik dalam tatalaksana ES yang dapat meningkatkan angka 5 year survival dari pasien ES. Radioterapi dalam hal ini memiliki peranan sebagai terapi definitif, pre operatif maupun sebagai terapi adjuvan post operatif.

Kata kunci: ewing sarkoma, osteosarkoma, radioterapi

Ewing Sarcoma (ES) is the second most common primary malignant bone cancer in children and adolescents after osteosarcoma. As a high grade tumor, most cases are diagnosed in advanced stage which lead to unfavourable prognosis. Combination of chemotherapy, surgery and radiotherapy as a multimodality treatment become the best option for treating ES which can increase 5 year survival rate. In ES treatment strategy, radiotherapy is not only used as a definitive and pre operative therapy but also as an adjuvant post operative therapy.

Keyword: ewing sarcoma, osteosarcoma, radiotherapy

Hak Cipta ©2017 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Ewing's Sarcoma Family Tumor (ESFT) merupakan salah satu jenis *small round blue cell tumors*.^{1,2} Sarkoma Ewing/ *Ewing Sarcoma* (ES) merupakan jenis tumor yang memiliki derajat keganasan tinggi dan berasal dari sel neural primitif.³ ES merupakan keganasan pada tulang tersering nomor dua yang ditemukan pada anak.² Kasus ES lebih sering ditemukan pada ras kulit putih dibandingkan dengan di Asia.² Berdasarkan data dari Registrasi Subdivisi Onkologi Orthopaedi FKUI-RSCM tahun 1995 – 2008 didapatkan bahwa rata-rata didapatkan 2 kasus baru ES setiap tahun atau hanya berkisar 3 % dari keseluruhan

tumor muskuloskeletal per tahun.⁴ Dalam 30 tahun terakhir, penambahan pilihan terapi ES memperbaiki prognosis pasien.¹ Kombinasi antara kemoterapi, pembedahan dan radioterapi, dapat meningkatkan 5 year survival rate dari <10% menjadi >60%.⁵

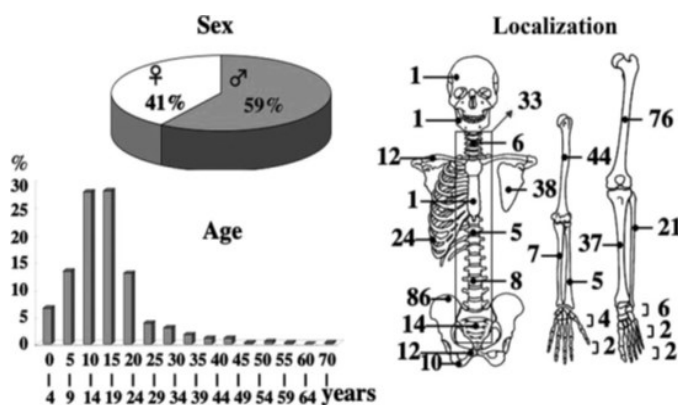
Epidemiologi

ES adalah keganasan osteolitik berderajat tinggi yang ditemukan oleh James Ewing pada tahun 1921. ES berasal dari sel neuroektodermal primitif. ES adalah keganasan primer tulang terbanyak ketiga setelah myeloma multipel dan osteosarkoma. Selain dari tulang, ES dapat pula berasal dari jaringan lunak.^{2,6-10}

Menurut European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Study Group (EICESS) predileksi tersering dari ES adalah pelvis (24,7%), femur (16,4%), di bawah lutut (16,7%), iga (12,1%), dan humerus (4,8%).^{2,6} Beberapa area predileksi lain dari ES antara lain skapula, kolom vertebra, klavikula dan tibia. Pada kasus ES skeletal biasanya tumor berkembang dari bagian diafisis tulang. Lokasi ekstraskelletal tersering antara lain dinding dada, otot paravertebra, ekstremitas, gluteus dan ruang retroperitoneal.¹¹

Kebanyakan kasus ES ditemukan pada dekade kedua kehidupan dan lebih sering ditemukan pada ras kulit putih dibandingkan dengan populasi Asia dan Afrika.^{2,6,12,13} Menurut sebuah studi angka kejadian ES pada ras kaukasian 9 kali lipat lebih besar jika dibandingkan insidens pada ras Afrika-Amerika^{7,12} Frekuensi kejadian ES pada laki-laki sedikit lebih sering dijumpai dibandingkan pada perempuan (1.3-1.5:1).^{2,5,11}

Sembilan puluh persen kasus ES ditemukan pada usia antara 5 sampai 25 tahun.⁸ Median usia terjadinya ES menurut EICESS adalah 14 tahun.⁶ Kasus ES ekstraskelletal lebih banyak ditemukan pada pasien dengan usia antara 10 dan 30 tahun dengan insidens tertinggi ditemukan pada usia 20 tahun.¹¹



Gambar 1. Proporsi jenis kelamin, usia dan lokasi ES di Jepang (1972-2003).¹¹

Beberapa lokasi metastasis yang seringkali ditemukan antara lain 10% paru, 10% tulang/ sungsung tulang, 5% kombinasi keduanya.⁵

Faktor Risiko

Hal-hal yang dicurigai dapat menjadi faktor risiko, di antaranya:⁸

1. Paparan parental terhadap pestisida, pelarut kimia (*solvent*) serta pekerjaan di bidang pertanian dan agrikultural.
2. Hernia, baik inguinal maupun umbilikal/
3. Peningkatan usia ibu dan ayah saat terjadinya pembuahan.

Penentuan Diagnosis

a. Gejala Klinis

Pada umumnya ES berkembang sangat cepat. Lesi pada skeletal cenderung akan berkembang menjadi tumor berukuran besar dan menyatu dengan jaringan lunak dalam beberapa minggu. Gejala awal yang seringkali ditemukan adalah nyeri ringan yang hilang timbul namun akan berkembang sangat cepat menjadi nyeri hebat dan memerlukan analgetik.^{2,5,11} Nyeri pada tumor tulang belakang dan pelvis biasanya disertai parestesia. Pertumbuhan tumor akan menimbulkan edema dan inflamasi pada lokasi lesi.^{2,11} Adakalanya tumor ukuran besar pada area pelvis, spinal maupun femoral tidak diketahui dalam waktu lama dikarenakan massa tumor terletak di bagian dalam sehingga sulit diraba atau tumor berkembang ke kanal medula dari tulang panjang tanpa perluasan ke luar korteks tulang.¹¹ Gejala lain yang sering ditemui antara lain demam, anemia, penurunan nafsu makan dan berat badan.^{6,11}

b. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan yang bisa dilakukan antara lain pemeriksaan darah lengkap, kadar laktat dehidrogenase (LDH) dan alkali fosfatase (ALP).^{14,15} Pada kasus ES seringkali ditemukan gejala inflamasi non spesifik seperti peningkatan laju endap darah (LED), leukositosis dan peningkatan kadar LDH.¹¹

c. Pemeriksaan Radiologis

• Foto Polos

Diagnosis tumor ganas tulang primer biasanya ditegakkan dengan melihat adanya osteolisis dan reaksi periosteal. ES biasanya menunjukkan gambaran *onion skin* pada diafisis dari tulang panjang.^{6,11,16} Gambaran *sunburst* juga dapat ditemukan walaupun lebih jarang jika dibandingkan dengan gambaran yang sering ditemui pada kasus osteosarkoma.¹¹

• CT-Scan

Pemeriksaan CT scan merupakan pilihan teknik pencitraan terbaik yang digunakan untuk melihat destruksi tulang yang diakibatkan oleh ES. Selain itu

pemeriksaan CT scan dada juga dapat dilakukan untuk menilai ada tidaknya metastasis paru.¹⁶

- *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*

MRI biasanya digunakan untuk melihat perluasan lokal dari tumor termasuk ekspansi tumor ke intramedula serta hubungan lesi dengan jaringan di sekitarnya yang dapat menentukan stadium serta perencanaan target pembedahan. Pada ES, MRI banyak digunakan untuk mengevaluasi respons tumor terhadap tatalaksana yang diberikan.^{5,6,11}

- *FDG – positron emission tomography (PET) scans*

Pada *systematic review* dan meta-analisis, didapatkan bahwa PET scan dengan pemeriksaan radiologi konvensional menjadi alat bantu esensial untuk menentukan stadium dan *restaging* ES dengan sensitivitas 96% dan spesifisitas 92%.¹⁴ Seringkali PET Scan dilakukan untuk melihat keberadaan metastasis di lokasi lain.⁶

Patologi Anatomi dan Sitogenetik

Metode diagnostik definitif pada tumor adalah biopsi.¹⁷ Metode paling ideal untuk mendapatkan sampel jaringan yang adekuat adalah dengan biopsi insisi, walaupun demikian biopsi jarum halus dan *core biopsy* dapat pula dilakukan untuk mendapatkan sampel jaringan. Lokasi biopsi ditentukan dengan baik sehingga nantinya area dan skar biopsi dapat diikutsertakan sebagai target reseksi maupun radiasi.¹⁸ Secara histologik, ES tersusun atas populasi homogen *small round cells* dari neuroektodermal yang dapat berasal dari tulang dan atau jaringan lunak, dengan rasio nukleus yang lebih tinggi dibandingkan sitoplasma.^{9,11,13} Karakteristik sitoplasmanya pucat, bervakuol dengan batas yang tidak tegas. Berbeda dengan sitoplasmanya, gambaran nukleus sel ES jernih dengan warna yang tegas. ES, PNET dan Askin tumor (ES pada dinding dada) termasuk dalam *Ewing's Sarcoma Family of Tumors*.⁸

Pemeriksaan sitogenetik atau imunohistokimia (IHK) seringkali diperlukan untuk membedakan ES dengan *small round-cells* tumor lainnya, misalnya PNET dan Askin Tumor pada dinding dada.^{9,11} Secara biologi molekuler, ES dan PNET memiliki susunan gen yang sama yang melibatkan gen EWS pada kromosom 22, kedua penyakit ini dapat dibedakan dengan melihat derajat diferensiasi neuroektodermal pada pemeriksaan histologi, IHK dan mikroskopik elektron.^{5,17-19} Pada ES biasanya ditemukan neuroektodermal yang tidak

berdiferensiasi sampai berdiferensiasi buruk sedangkan pada PNET didapatkan ciri-ciri neuroektodermal matur.^{5,18,19} Pada 85% kasus ES didapatkan translokasi t(11;22)(q24; q12) yang menghasilkan ekspresi protein *EWS/FLI-1* yang merupakan onkogen mayor pada patologi sel ini.^{2,18} Terdapat jenis translokasi lain yang ditemukan pada ES seperti t(21;22)(q22;q12) dan t(7;22)(p22;q12).^{5,11} Pewarnaan IHK untuk produk gen *MIC2* menunjukkan hasil yang positif pada 90% kasus ES.¹¹

Stadium

ES sebagai lesi derajat tinggi dapat digolongkan menjadi tumor stadium II yang dapat dibagi lagi sesuai dengan perluasan dan pertumbuhan lokal tumor. Lesi stadium IIA adalah lesi yang terbatas pada 1 kompartemen dengan batas lesi yang jelas, sedangkan lesi IIB adalah lesi yang meluas ke luar kompartemen asalnya. Lesi dikatakan stadium III jika ditemukan adanya metastasis, terlepas dari ukuran ataupun derajat keganasan tumor. Pada kebanyakan kasus ES biasanya masuk dalam stadium IIB atau III.¹¹

Dalam menentukan stadium tumor, diperlukan pemeriksaan *CT Scan* dada untuk memastikan keberadaan metastasis paru serta pemeriksaan *bone scan* untuk melihat ada tidaknya metastasis pada skeletal. PET Scan diyakini memiliki sensitivitas yang baik untuk mendeteksi metastasis skeletal dan respons pengobatan.^{5,11,20}

Tabel 1. Penentuan Stadium Sarkoma Ewing menurut *Enneking Staging System*¹⁴ (telah diolah kembali)

| Stadium | Derajat Histologik | Lokasi | Metastasis |
|---------|--------------------|-------------------|------------|
| IA | Rendah | Intrakompartemen | (-) |
| IB | Rendah | Ekstrakompartemen | (-) |
| IIA | Tinggi | Intrakompartemen | (-) |
| IIB | Tinggi | Ekstrakompartemen | (-) |
| III | Apapun | Apapun | (+) |

Diagnosis Banding

Keganasan tulang terbanyak pada anak yang menjadi diagnosis banding ES adalah osteosarkoma. Diagnosis banding lain ES adalah jenis keganasan lain dengan

Tabel 2. Stadium Ewing Sarkoma menurut AJCC

| Stadium | TNM | | | Grade |
|---------|------------|------------|------------|-----------------------------|
| IA | T1 | N0 | M0 | G1, 2 <i>Low grade</i> , Gx |
| IB | T2 | N0 | M0 | G1, 2 <i>Low grade</i> , Gx |
| | T3 | N0 | M0 | G1, 2 <i>Low grade</i> , Gx |
| IIA | T1 | N0 | M0 | G3, 4 <i>High grade</i> |
| IIB | T2 | N0 | M0 | G3, 4 <i>High grade</i> |
| III | T3 | N0 | M0 | G3 |
| IVA | Apapun (T) | N0 | M1a | Apapun (G) |
| IVB | Apapun (T) | N1 | Apapun (M) | Apapun (G) |
| | Apapun (T) | Apapun (N) | M1b | Apapun (G) |

Keterangan: Tx: tumor primer tidak dapat dievaluasi, T0: tidak terlihat adanya tumor primer, T1: ukuran terbesar tumor ≤ 8 cm, T2: ukuran terbesar tumor > 8 cm, T3: tumor multipel pada 1 lokasi lesi. Nx: KGB regional tidak dapat dievaluasi, N0: tak ada metastasis KGB regional, N1: terdapat metastasis KGB regional. M0: tak ada metastasis jauh, M1: terdapat metastasis jauh (M1a: paru, M1b: organ lain selain paru). Gx: derajat keganasan tidak dapat dievaluasi, G1: diferensiasi baik (*low grade*), G2: diferensiasi menengah (*low grade*), G3: diferensiasi buruk (*high grade*), G4: tidak berdiferensiasi (*high grade*). ES dikategorikan dalam G4. Disadur dari kepustakaan No. 14.

Tabel 3. Perbedaan antara ES dan osteosarkoma

| Ewing Sarkoma | Osteosarkoma |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| Lesi litik | Lesi blastik |
| Predileksi pada diafisis tulang | Predileksi pada metafisis tulang |
| Gambaran onion skin pada foto polos | Gambaran sunburst |

Disadur dari kepustakaan No. 21

gambaran patologi *small round cell* diantaranya limfoma, ALL, rhabdomyosarkoma, neuroblastoma, neuroepitelioma, medulloblastoma, dan retinoblastoma.²² Pada pasien dengan usia lebih muda dari lima tahun, kemungkinan suatu metastasis dari neuroblastoma ataupun leukemia limfoblastik akut perlu dipikirkan.¹¹

Faktor Prognostik

Terdapat beberapa faktor prognostik pada ES yang dapat digunakan, diantaranya usia saat diagnosis, metastasis, ukuran, lokasi tumor, *EWS/FLI-1 fusion transcript*, demam, anemia, peningkatan angka sel darah putih, laju endap darah dan kadar LDH.^{5,11,15} Setiap faktor akan memberikan pengaruh yang berbeda terhadap prognosis pasien ES. Adapun pengaruh masing-masing faktor tersebut antara lain:

a. Usia

Beberapa literatur mengatakan bahwa usia diagnosis yang lebih tua menjadi faktor prognosis kurang baik bagi pasien ES, namun tidak terdapat batasan usia yang sama antara literatur tersebut.^{2,5,11,22} Bellan, *et al.* mendapatkan hasil bahwa pada pasien dengan usia lebih dari 12 tahun memiliki *5-year survival* yang lebih rendah dibandingkan dengan pada pasien berusia kurang dari 12 tahun (50.2% vs 71.7%).²

Metastasis

ES merupakan jenis keganasan yang bersifat agresif lokal serta menyebar jauh. Hal ini menyebabkan ES seringkali baru terdiagnosis saat stadium lanjut dan sudah bermetastasis jauh. Lokasi tersering ditemukannya metastasis pada ES adalah paru walaupun tidak tertutup kemungkinan terjadinya penyebaran ke tempat lain seperti tulang dan sumsum tulang.^{2,9,23,24} Pasien dengan metastasis jauh memiliki *long-term survival* sebesar 20%. Pada pasien dengan metastasis pada tulang atau sumsum tulang belakang memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang mengalami metastasis paru (<20% versus 30%).^{2,9,11}

Meskipun sangat jarang namun kadang ditemukan kasus ES yang bermetastasis ke otak, hati dan

limpa.^{14,24} Insidens terjadinya metastasis otak pada populasi keganasan pada anak sekitar 1,5-2,5%. Pada pasien ES, adanya metastasis otak akan memberikan prognosis yang buruk bagi pasien.²⁴ Metastasis otak pada kasus ES biasanya memberikan gejala klinis terkait dengan keterlibatan susunan saraf pusat. Penelitian yang dilakukan oleh Parasuraman dkk.,²³ mendapatkan hasil bahwa median survival dari pasien ES yang terdiagnosis metastasis otak adalah 2,7 bulan. Secara keseluruhan perkiraan survival dari pasien ES dengan metastasis otak adalah selama 7-16 bulan (mayoritas bertahan selama <12 bulan).²⁴ Pada pasien dengan metastasis otak diperlukan kombinasi dari modalitas terapi untuk mencapai *long-term survival*.²³

Pada penelitian retrospektif yang dilakukan terhadap 12 pasien di Taiwan didapatkan bahwa faktor prognostik yang mempengaruhi *survival* pasien adalah keberadaan metastasis jauh ($p = 0,014$). Penelitian ini juga mengatakan bahwa pasien dengan metastasis yang terbatas pada paru memiliki *overall survival* (OS) yang lebih baik dibandingkan pasien dengan metastasis di tempat lain. Namun penelitian ini memiliki keterbatasan jumlah populasi sampel yang terlalu sedikit mengingat jarangnyanya kasus ES di Asia.¹³

b. Ukuran Tumor

Ukuran tumor menjadi salah satu faktor prognostik kurang baik pada kasus ES. Sebanyak 45 – 70 % pasien ES datang dengan volume tumor ≥ 100 mL dan terdapat beberapa parameter volume tumor yang dianggap menjadi faktor prognostik yang kurang baik pada kasus ES.²⁵ Beberapa literatur mengatakan bahwa ukuran lesi lebih dari 200 mL memiliki prognosis lebih buruk, sedangkan terdapat literatur lain yang mengatakan volume tumor lebih dari 100 mL cukup untuk menjadi faktor risiko prognosis yang kurang baik pada pasien ES.^{5,11,26} Penelitian yang dilakukan oleh Gobel dkk.,²⁶ mengatakan bahwa *3-year-disease-free survival* (DFS) pada pasien dengan volume tumor <100 mL adalah 78%, sementara pada pasien dengan volume tumor >100 mL adalah 17%. Ukuran tumor juga memberikan pengaruh terhadap resektabilitas tumor: ukuran tumor yang kecil akan memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk menjalani pembedahan radikal untuk mencapai lokal kontrol dan OS yang lebih baik.^{11,26}

c. Lokasi Tumor

Lesi yang terletak pada sentral misalnya pada pelvis

atau tulang belakang memiliki prognosis yang lebih buruk.^{2,11} Hense dkk.,²⁵ dalam studinya mengatakan bahwa ES yang berasal dari pelvis atau femur memiliki kecenderungan 5 sampai 7 kali lebih besar untuk berkembang menjadi tumor berukuran besar dibanding dengan tumor yang berasal dari tulang lainnya. Dengan lokasi tumor di sentral, tumor memiliki ruang yang lebih memungkinkan untuk berkembang tanpa terlihat nyata secara klinis. Hal ini tentunya akan membuat ES pada lokasi sentral seringkali terlambat untuk terdeteksi. Selain itu studi ini menyimpulkan bahwa lesi area pelvis juga menjadi faktor prognostik kurang baik untuk kemungkinan mengalami metastasis.

d. *EWS/FLI-1 fusion transcript*

Ewing's Sarcoma Family Tumors (ESFT) merupakan golongan tumor dengan karakteristik adanya translokasi dari gen EWS dan ETS. Beberapa jenis fusi yang dapat ditemukan pada kasus ES antara lain fusi gen EWS dengan FLI1, ERG, FEV, ETV1 dan ETV4.^{7,14} Adapun translokasi yang paling sering ditemukan (90-95% kasus) adalah fusi antara EWS dan FLI-1. Gen fusi EWS-FLI1 merupakan gen yang dihasilkan dari translokasi pita q24 pada kromosom 11 dengan pita q12 pada kromosom 22 [t(11;22)(q24;q12)]. Gen inilah yang diketahui akan menginduksi diferensiasi neuroektodermal dan mengupregulasi gen yang berhubungan dengan diferensiasi neural.⁷ Diketahui bahwa pasien dengan tipe *EWS/FLI-1 fusion transcript* biasanya memiliki angka DFS yang lebih baik dibandingkan pasien dengan transkrip tipe lain.⁽¹¹⁾ Keberadaan translokasi ini pada sampel darah perifer atau pada aspirasi sumsum tulang belakang menunjukkan penyebaran penyakit dan menjadi prognosis yang buruk bagi pasien.²

e. Respons Terhadap Kemoterapi

Faktor prognostik berikutnya untuk pasien ES adalah respons terhadap kemoterapi, dikatakan bahwa pasien dengan respons yang buruk terhadap kemoterapi memiliki prognosis yang lebih buruk. Penilaian respons tumor dapat dilihat secara radiologik maupun dengan melihat jumlah nekrosis tumor pada jaringan post reseksi.^{6,15} Baptista dkk.,¹⁵ pada studinya mencoba melihat kaitan antara kadar LDH dan persentase nekrosis tumor yang terjadi pasca kemoterapi. Namun dari penelitian ini tidak didapatkan korelasi antara level LDH post kemoterapi dengan persentase nekrosis tumor.

f. Faktor Lain

Pasien dengan demam, anemia dan peningkatan angka sel darah putih, laju endap darah dan peningkatan LDH menunjukkan kondisi yang lebih ekstensif serta prognosis yang lebih buruk.^{5,11} Penelitian yang dilakukan oleh Ferrari dkk.,¹⁵ mengatakan bahwa pasien dengan kadar LDH normal sebelum kemoterapi memiliki prognosis yang lebih baik, hal ini diperkuat juga dengan penelitian Bacci dkk.,¹ bahwa pasien dengan peningkatan level serum LDH memiliki kecenderungan frekuensi metastasis jauh lebih tinggi.^{1,15,18}

Eksresi berlebihan dari p53 dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) juga menjadi parameter yang menentukan prognosis pasien ES.²⁷⁻²⁹ Sebagai gen supresor tumor, terdapat 2 fungsi dari gen p53, diantaranya dalam mengatur stabilitas genetik dan menginterupsi siklus sel untuk masuk ke fase sintesis serta untuk menginduksi apoptosis saat ditemukan adanya genotoksitas. Abudu dkk.,²⁷ dalam studinya menginvestigasi kaitan antara abnormalitas gen p53 dengan diagnosis dan prognosis pada 52 pasien ES. Dari penelitian ini didapatkan bahwa terdapat perbedaan signifikan DFS dan OS pada sampel dengan ekspresi p53 dibandingkan dengan sampel tanpa over-ekspresi p53 (20% vs 66% dan 20% vs 71%). Dikatakan pula bahwa pasien dengan over-ekspresi p53 cenderung memiliki kondisi penyakit yang lebih buruk saat diagnosis serta cenderung memiliki respons buruk terhadap kemoterapi.

Eksresi berlebihan VEGF pada kasus sarkoma jaringan lunak dikatakan berhubungan dengan *grading* tumor yang lebih tinggi, meningkatkan angka rekurensi lokal dan jauh, selain itu VEGF juga dikaitkan dengan peningkatan permeabilitas vaskular yang menstimulasi pertumbuhan tumor dan angka terjadinya metastasis. Terdapat studi yang melihat hubungan antara ekspresi VEGF dengan keluaran pasien ES, hasilnya didapatkan pasien dengan VEGF positif memiliki OS yang lebih buruk dibandingkan dengan VEGF negatif.²⁹

Tata Laksana

Saat ini tatalaksana ES berupa terapi multimodalitas melingkupi terapi lokal dan sistemik.⁶ Secara umum terapi yang diberikan untuk pasien ES yang resektabel

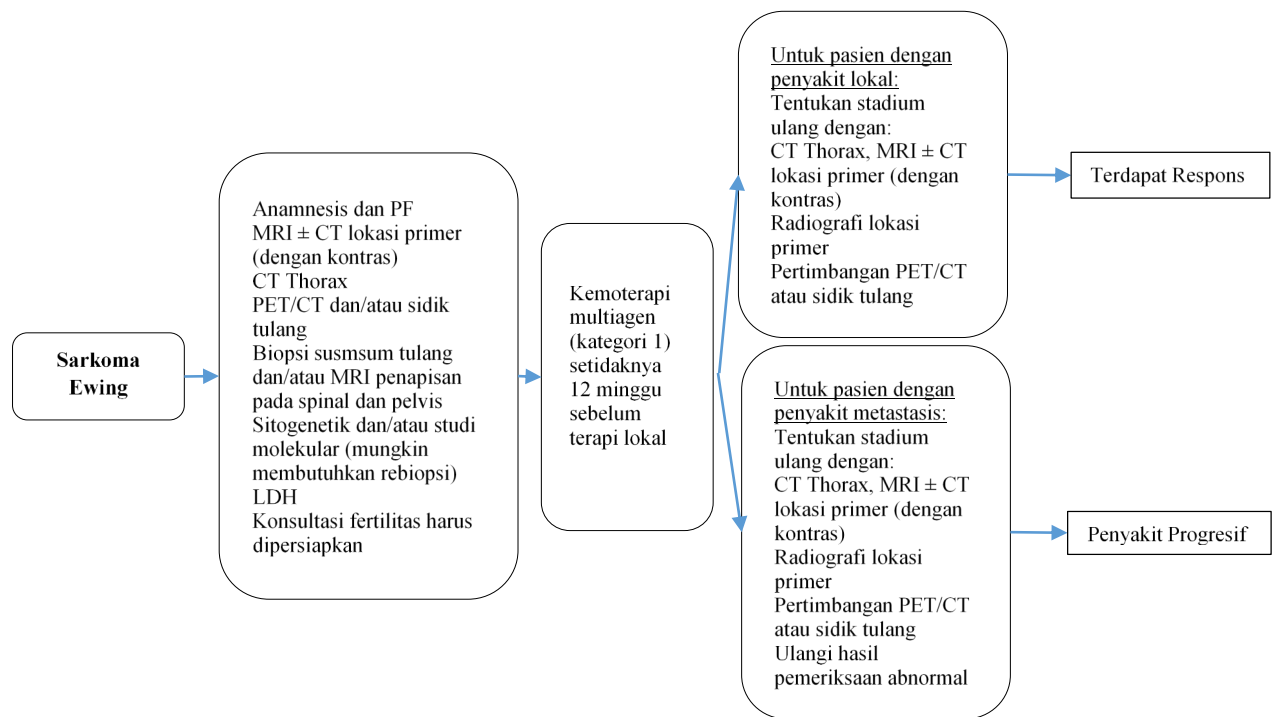
adalah dengan kemoterapi neo-adjuvan diikuti dengan *limb-salvage procedure* atau radiasi yang kemudian dapat diikuti lagi dengan kemoterapi adjuvan post operatif.^{11,13,18,30} Terapi multimodalitas pada ES akan menurunkan angka rekurensi lokal secara signifikan dibandingkan dengan monoterapi.³⁰ Pilihan terapi lokal dibuat dengan mempertimbangkan lokasi tumor, usia pasien dan tujuan fungsional akhir yang diharapkan serta mempertimbangkan morbiditas jangka panjang.¹⁸ Monoterapi dengan pembedahan atau radiasi saja memberikan *5-year survival* sebesar <10%, sedangkan tatalaksana multimodalitas termasuk kemoterapi memberikan angka survival 60-70% dan 20-40% untuk kasus dengan metastasis.^{5,31}

NCCN *guidelines* untuk tatalaksana ES dimulai dengan mengklasifikasikan kondisi ES sebagai lesi lokal atau dengan metastasis, dilanjutkan dengan pemberian kemoterapi selama 12 minggu baik untuk lesi lokal ataupun dengan metastasis. Pascakemoterapi, dilakukan *restaging* kondisi pasien untuk menilai respons terhadap kemoterapi yang telah diberikan. Pasien dengan respons positif atau kondisi stabil dapat menjalani pembedahan (eksisi atau amputasi), radiasi definitif dan kemoterapi. Sedangkan pada pasien yang mengalami progresivitas penyakit dapat diberikan radiasi atau pembedahan yang bersifat paliatif. Algoritma NCCN *guidelines* untuk tatalaksana ES dapat dilihat dari gambar 2 dan 3.¹⁴

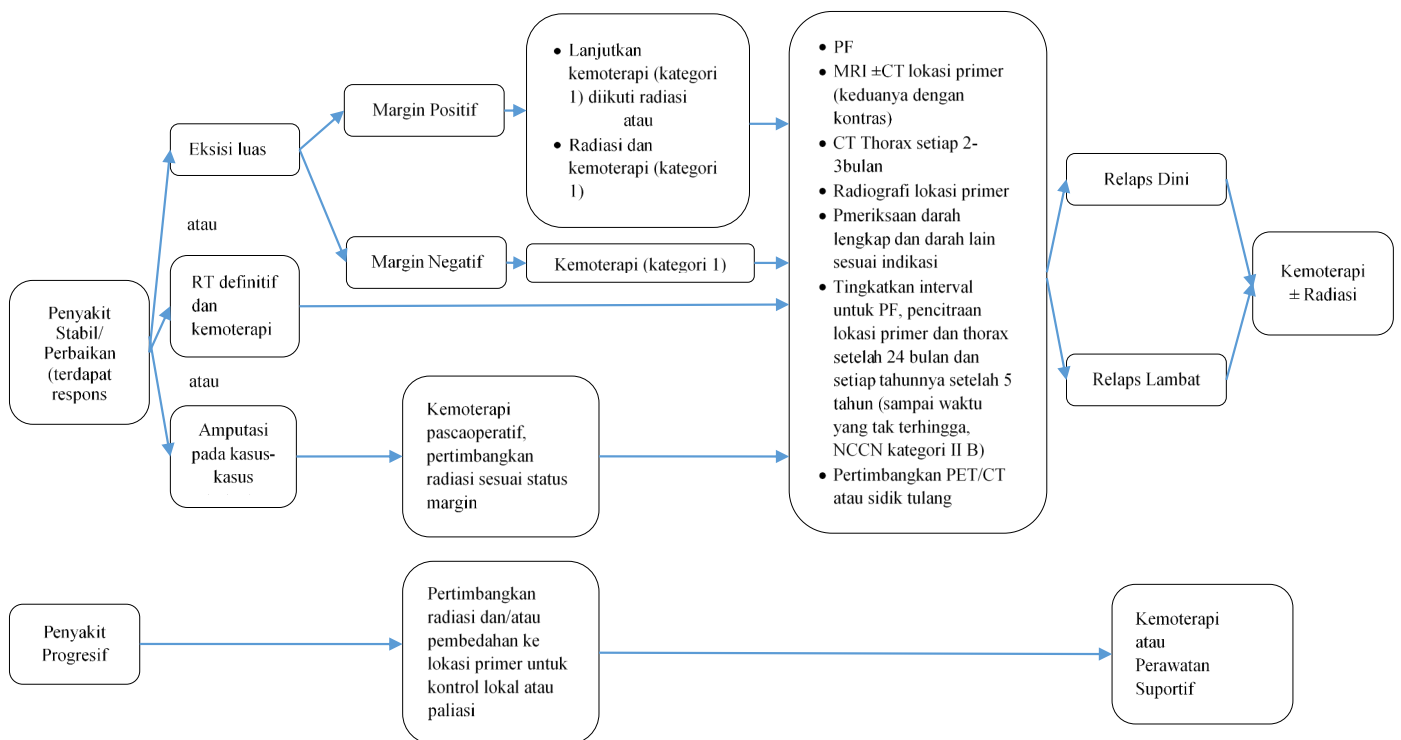
Kemoterapi

Terapi sistemik berupa kemoterapi merupakan terapi awal yang diperlukan dalam tatalaksana ES untuk mengatasi metastasis jauh tanpa memandang *staging* awal saat diagnosis.⁹ Kemoterapi dapat diberikan sebagai kemoterapi induksi yang memiliki tujuan antara lain untuk penilaian efektivitas regimen pada pasien, mengecilkan massa jaringan lunak serta diharapkan terjadi penyembuhan tulang sehingga mengurangi risiko fraktur patologik saat akan dilakukan radioterapi sebagai terapi lokal.⁶

Dengan kemoterapi yang intensif *long-term survival* pasien ES meningkat dari <10% menjadi 60-70%.^{9,11} Beberapa regimen kemoterapi yang digunakan untuk terapi lini pertama pada ES antara lain VAC/IE (*vincristine*, *doxorubicin* dan *cyclophosphamide* bergantian dengan *ifosfamide* dan *etoposide*), VAI (*vincristine*, *doxorubicin* dan *ifosfamide*), VIDE



Gambar2. Algoritma tatalaksana NCCN untuk sarkoma ewing.¹⁴



Gambar 3. Algoritma tatalaksana NCCN untuk sarkoma ewing.¹⁴

(*vincristine*, *ifosfamide*, *doxorubicin* dan *etoposide*).^{9,11,14} Untuk kasus ES dengan metastasis biasa digunakan agen kemoterapi yang berbeda yakni *Vincristine*, *Adriamycin*, *Cyclophosphamide*, *Ifosfamide* dan *Etoposide*.¹⁸ Rekomendasi NCCN untuk regimen kemoterapi pada pasien ES dengan metastasis adalah *VadriaC* (*vincristine*, *doxorubicin* dan *cyclophosphamide*).¹⁴

Protokol kemoterapi yang biasa diberikan berupa 3-6 siklus kemoterapi setelah dilakukan biopsi yang diikuti dengan terapi lokal. Pasca terapi lokal dapat dilanjutkan kembali dengan pemberian 6-10 siklus kemoterapi dengan interval 3 minggu dengan terapi lokal.⁵

Kemoterapi neoadjuvan sebelum operasi biasa dilakukan untuk menurunkan stadium tumor dan meningkatkan harapan untuk mencapai reseksi komplit dengan batas sayatan negatif. Sedangkan pemberian kemoterapi adjuvan setelah pembedahan dikatakan dapat meningkatkan *relapse free survival* (RFS) dan OS pada sebagian besar pasien.¹⁴ Kemoterapi adjuvan pasca pembedahan biasanya diberikan tergantung dari batas sayatan operasi, dengan durasi pemberian antara 28-49 minggu disesuaikan dengan regimen kemoterapi yang digunakan.¹⁴

Pembedahan

Pembedahan maupun radioterapi merupakan modalitas terapi lokal untuk ES. Terdapat beberapa penelitian yang membandingkan efektivitas pembedahan dan radioterapi dalam tatalaksana ES.⁵ Pada studi CESS 86 didapatkan bahwa lokal kontrol pada grup pembedahan dan reseksi + adjuvan radioterapi lebih baik dibandingkan dengan grup yang mendapatkan terapi definitif radioterapi (100%, 95%, dan 86%). Walaupun begitu dalam studi ini dikatakan pula bahwa lokal kontrol tidak berpengaruh terhadap *relapse-free survival* dan OS dikarenakan tingginya kejadian metastasis jauh setelah operasi.³²

Pembedahan dipilih sebagai terapi lokal pada kondisi lesi yang terletak pada *expandable bones*, jika terdapat fraktur patologis dan jika lesi di ekstremitas bawah pada pasien dengan usia < 10 tahun.^{22,33} Selain itu, gambaran radiologik pre-operatif juga dapat dijadikan pertimbangan dalam menentukan terapi lokal dalam tatalaksana ES. Jika gambaran radiologik awal sebelum operasi menunjukkan kemungkinan dilakukannya

reseksi dengan batas sayatan yang luas (*wide margin*) maka pilihan terapi berupa reseksi tanpa radiasi. Sebaliknya jika tidak mungkin didapatkan batas sayatan yang adekuat maka diperlukan radioterapi maupun kemoterapi pre-operatif.^{7,11} *Children's Oncology Group* mendefinisikan batas sayatan adekuat jika didapatkan *margin* > 1 cm untuk lesi pada tulang, > 0,5 cm untuk jaringan lunak dan > 0,20 cm untuk fascia.^{18,22}

Radioterapi

ES termasuk dalam golongan tumor dengan radiosensitivitas yang baik. Hal ini menjadikan radioterapi salah satu pilihan modalitas dalam tatalaksana ES.^{11,18}

Radioterapi sebagai terapi lokal dapat diberikan sebagai terapi neo-adjuvan, definitif maupun sebagai terapi adjuvan. Radioterapi neoadjuvan bertujuan untuk mengecilkan ukuran tumor sehingga resektabilitas tumor akan lebih baik. Radioterapi adjuvan dapat diberikan post operatif saat batas sayatan dianggap tidak adekuat. Sedangkan radioterapi definitif diberikan pada kasus yang tidak dapat dibedah (lokasi sentral atau ukuran tumor yang besar).^{11,18}

Dahulu radiasi diberikan pada seluruh tulang yang terlibat, namun dengan adanya studi dari *Pediatric Oncology Group* (POG 8346) maka target radiasi dibuat berdasarkan gambaran radiologik CT Scan dan MRI. Target delineasi pada ES biasanya dibuat menggunakan margin 1,5-2 cm dari massa tumor (GTV).¹⁸ Rekomendasi NCCN dalam pemberian radioterapi untuk ES dibagi berdasarkan tujuan pemberiannya.¹⁴

Radioterapi Definitif

Terapi definitif dengan radiasi dimulai pada minggu kedua belas dari siklus kemoterapi dengan regimen VAC/IE atau pada minggu kedelapanbelas dari siklus kemo VIDE. Dosis terapi yang diberikan sebesar 45 Gy dengan target radiasi meliputi massa tumor pre kemoterapi (GTV1) dengan ekspansi 1-1,5 cm sebagai *clinical target volume* (CTV1) dan 0,5-1 cm sebagai *planning target volume* (PTV1) dilanjutkan dengan *booster* pada massa tumor pasca kemoterapi (GTV2) dengan ekspansi 1-1,5 cm sebagai *clinical target volume* (CTV2) dan 0,5-1 cm sebagai *planning target*

volume (PTV2) hingga total dosis 55,8 Gy. Jika respons kemoterapi neo-adjuvan kurang dari 50%, maka dosis *booster* dapat ditingkatkan hingga total dosis 59,4 Gy.

Radioterapi preoperatif

Pada kasus radioterapi neo-adjuvan preoperatif, total dosis radiasi yang diberikan berkisar antara 36-45 Gy dengan target radiasi massa tumor (GTV) +2 cm.

Radioterapi pascaoperatif

Radioterapi adjuvan idealnya diberikan dalam 60 hari pascaoperasi dan diberikan bersamaan dengan kemoterapi kondolidasi. Target volume dan dosis radiasi yang diberikan disesuaikan dengan residu operasi, yakni:

- Reseksi tanpa residu mikroskopis (R0), dosis yang diberikan sebesar 45 Gy dengan target volume GTV pasca kemoterapi dengan ekspansi 1-1,5 cm untuk CTV dan 0,5-1 cm untuk PTV.
- Reseksi dengan residu mikroskopis (R1), dapat diberikan dosis 45 Gy dengan target volume GTV pasca kemoterapi dengan ekspansi 1-1,5 cm untuk CTV dan 0,5-1 cm untuk PTV.
- Reseksi dengan residu makroskopis (R2), dapat diberikan dosis awal 45 Gy dengan target volume GTV pasca kemoterapi dengan ekspansi 1-1,5 cm untuk CTV dan 0,5-1 cm untuk PTV dilanjutkan dengan *booster* pada residu tumor hingga total dosis 55,8 Gy.

European Society for Medical Oncology (ESMO) merekomendasikan dosis radiasi adjuvan post operatif yang diberikan adalah 40-45 Gy untuk residu mikroskopik dan total dosis 50-60 Gy untuk makroskopik.^{5,30} *Intergroup Ewing Sarcoma Study* (INT-0091) merekomendasikan dosis 45 Gy pada lokasi tumor dengan *booster* 10,8 Gy pada pasien dengan residu makroskopis dan 5,4 Gy untuk pasien dengan residu mikroskopis. Perubahan fraksinasi radiasi tidak memperbaiki kontrol lokal. Volume radiasi melingkupi volume tumor sebelum terapi dengan tambahan *margin* 2-2,5 cm, diikuti *booster* pada volume tumor post kemo induksi (jika dilakukan) dengan penambahan *margin* 1,5-2 cm.³⁴

Pilihan tatalaksana pembedahan dibandingkan dengan terapi lokal menggunakan radioterapi definitif bersama

dengan kemoterapi menjadi pilihan yang sulit dan banyak menjadi perdebatan. Dikatakan bahwa tidak ada perbedaan signifikan pada insidens terjadinya *local failure* (LF) untuk pasien yang menjalani radioterapi definitif ataupun pembedahan saja. Namun kombinasi antara radiasi dan pembedahan dikatakan dapat menurunkan insidens LF sebanyak 14%.³⁵ Analisis retrospektif yang dilakukan oleh *Children's Oncology Group* mengatakan bahwa radioterapi definitif berkaitan dengan risiko LF yang lebih tinggi dibandingkan dengan kombinasi antara radioterapi dan bedah, meskipun kombinasi keduanya tidak memberikan efek pada *distant failure*.¹⁴

Pada penelitian *Cooperative Ewing's Sarcoma Study* (CESS) dan ECESS didapatkan hasil bahwa pada pasien yang menjalani reseksi intralesi diikuti dengan radioterapi memiliki angka lokal kontrol yang lebih baik dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapatkan radioterapi adjuvan.³⁶ Radioterapi juga dapat diberikan pada pasien dengan metastasis paru setelah pasien menjalani kemoterapi neoadjuvan.⁵ Radioterapi yang diberikan berupa *whole lung irradiation* dengan total dosis 15 (untuk usia pasien <14 tahun) hingga 18 Gy (untuk pasien dengan usia >14 tahun) atau 12-21 Gy.^{9,14,18} ECESS melaporkan bahwa angka *event free survival* (EFS) pada pasien dengan metastasis paru yang mendapat radiasi lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mendapat radiasi (38% vs 27%).^{9,18}

Penelitian yang dilakukan EURO-E.W.I.N.G mengenai kontrol lokal untuk pasien dengan metastasis extrapulmonal mendapatkan bahwa EFS mengalami perbaikan yang signifikan dengan kombinasi pembedahan dan radioterapi (56% EFS) dibandingkan dengan monoterapi (34% EFS).⁹

Rekurensi

Dari literatur *review* yang dilakukan oleh Ross, dkk.,⁷ didapatkan bahwa 30-40 % dari pasien ES mengalami rekurensi baik lokal, jauh maupun kombinasi keduanya.⁷ Kejadian rekurensi pada 80% kasus ES yang telah menjalani terapi biasanya terjadi dalam 2 tahun setelah diagnosis awal.^{2,5,9} Waktu hingga terjadinya rekurensi merupakan salah satu indikator penting dalam menentukan OS pasien. Rekurensi yang lambat (lebih dari 2 tahun dari waktu diagnosis) berhubungan dengan angka OS lebih dari 25%,

sementara rekurensi yang lebih awal berhubungan dengan angka OS kurang dari 10%.^{5,9} Pada penelitian yang dilakukan oleh Bellan dkk., didapatkan rerata *survival* pada pasien yang mengalami rekurensi adalah 46 bulan, sementara pada pasien yang tidak mengalami rekurensi selama 73 bulan.

Terapi pada kasus rekurensi memerlukan kombinasi antara kemoterapi, pembedahan dan radioterapi dimana jenis dan dosis yang diperlukan harus disesuaikan dengan ekstensi rekurensi lokal serta keberadaan metastasis saat terjadinya rekurensi.^{7,14}

Komplikasi Skeletal Pasca Radioterapi

Radiasi pada tulang menyebabkan terjadinya kematian sel yang berperan dalam *maintenance* dan *remodelling*. Hal ini menyebabkan tulang yang diradiasi mengalami kerapuhan dan lebih mudah mengalami kerusakan. Perkembangan bidang radioterapi dengan penggunaan pesawat megavoltage serta perkembangan teknik *planning* dan pemberian radiasi menurunkan angka kejadian komplikasi tulang pasca radiasi, meskipun demikian tetap diperlukan perhatian khusus untuk kemungkinan terjadinya komplikasi skeletal akibat radiasi.³⁷ Terdapat beberapa komplikasi yang dapat disebabkan oleh radioterapi, diantaranya:

- Pertumbuhan abnormal dari jaringan yang menjadi target radiasi.⁶
- Penutupan dini dari epifisis yang menyebabkan terjadinya defisit pertumbuhan dan diskrepansi panjang ekstremitas.⁶ Plat epifisis diketahui merupakan bagian dari tulang yang bersifat paling radiosensitif, sehingga radiasi pada daerah

ini akan cenderung menyebabkan terjadinya pertumbuhan abnormal tulang. Retardasi pertumbuhan tulang pada pasien anak biasanya muncul setelah pemberian radioterapi dengan total dosis lebih dari 10 Gy.³⁷

- Terjadi fraktur patologis pada sekitar 15% dari lesi tulang panjang. Fraktur patologis yang terkait dengan radioterapi biasanya dijumpai pada femur terutama pada bagian proksimal femur. Fraktur patologis kebanyakan terjadi dalam 24 bulan atau lebih setelah terapi.⁶ Beberapa faktor risiko penting untuk terjadinya fraktur adalah eksisi periosteal, lokasi tumor pada kompartemen anterior femur, batas sayatan positif.³⁷
- Kelemahan ekstremitas, edema pada ekstremitas, gangguan keterbatasan gerak akibat fibrosis serta nyeri.⁶
- Keganasan sekunder akibat radioterapi dapat terjadi pada lokasi primer. Risiko ini meningkat pada total dosis >60 Gy, dengan jenis keganasan yang umum dijumpai adalah osteosarkoma (insidens 1-4% dalam 20 tahun).⁶
- Osteitis pasca radiasi biasanya terjadi akibat kerusakan pada osteoblas. Secara radiologik akan tampak gambaran osteopeni. Adakalanya gambaran osteitis pasca radiasi dianggap menyerupai gambaran keganasan sekunder pasca radiasi. Namun dikatakan bahwa pada osteitis pasca radiasi biasanya perubahan yang terjadi terbatas pada area tulang yang menjadi target radiasi sebelumnya serta tidak ditemukan keterlibatan jaringan lunak di sekitar tulang.³⁸

Daftar Pustaka

1. Bacci G, Balladelli A, Forni C, Longhi A, Serra M, Fabbri N, et al. Ewing's sarcoma family tumours. Differences in clinicopathological characteristics at presentation between localised and metastatic tumours. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(9):1229-33.
2. Bellan DG, Filho RJ, Garcia JG, de Toledo Petrilli M, Maia Viola DC, Schoedl MF, et al. Ewing's Sarcoma: Epidemiology and Prognosis for Patients Treated at the Pediatric Oncology Institute, Iop-Graacc-Unifesp. *Revista brasileira de ortopedia.* 2012;47(4):446-50.
3. Riley RD, Burchill SA, Abrams KR, Heney D, Lambert PC, Jones DR, et al. A systematic review and evaluation of the use of tumour markers in paediatric oncology: Ewing's sarcoma and neuroblastoma. *Health Technol Assess.* 2003;7(5):1-162.
4. Kamal AF PR, Pattiata R. Diagnosis and Treatment of Ewing Sarcoma. *The Journal of Indonesian Orthopaedic.* 2011;39:92-100.
5. Paulussen M, Bielack S, Jurgens H, Casali PG, Group EGW. Ewing's sarcoma of the bone: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2009;20 Suppl 4:140-2.
6. Halperin E, EW D, WB CAL. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th ed ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Ross KA, Smyth NA, Murawski CD, Kennedy JG. The biology of ewing sarcoma. *ISRN oncology.* 2013;2013:759725.

8. Randall RL, Lessnick SL, Jones KB, Gouw LG, Cummings JE, Cannon-Albright L, et al. Is There a Predisposition Gene for Ewing's Sarcoma? *Journal of oncology*. 2010;2010:397632.
9. Huang M, Lucas K. Current therapeutic approaches in metastatic and recurrent ewing sarcoma. *Sarcoma*. 2011;2011:863210.
10. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *The Lancet Oncology*. 2010;11(2):184-92.
11. Iwamoto Y. Diagnosis and treatment of Ewing's sarcoma. *Japanese journal of clinical oncology*. 2007;37(2):79-89.
12. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clinical sarcoma research*. 2012;2(1):14.
13. Huang KL, Chen CF, Wu PK, Chen PC, Chen WM, Liu CL, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of Ewing sarcoma: a clinical analysis of 12 patients in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2012;75(1):16-20.
14. Network NCC. Bone Cancer. Ewing's Sarcoma Family of Tumor2016.
15. Baptista AM, Zumarraga JP, Dos Santos RP, Haubert GO, de Camargo OP. Serum Values of Alkaline Phosphatase and Lactate Dehydrogenase in Ewing's Sarcoma. *Acta Ortop Bras*. 2016;24(4):196-9.
16. Halperin E, EW D, AP C, WB L. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th ed ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
17. Desai SS, Jambhekar NA. Pathology of Ewing's sarcoma/PNET: Current opinion and emerging concepts. *Indian journal of orthopaedics*. 2010;44(4):363-8.
18. Monica Malik Irukulla DMJ. Management of Ewing Sarcoma: Current Management and the Role of Radiation Therapy. *Journal of Bone and Soft Tissue Tumor*. 2015;1(1):18-22.
19. Jayakumar S DP. Ewing's Sarcoma / PNET: A Histopathological Review. *The Internet Journal of Orthopedic Surgery*. 2005;3.
20. Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, Rummeny EJ, Bielack S, Jurgens H, et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2001;12(4):479-86.
21. Hansen EK MR. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. 2nd edition ed. USA: Springer; 2010.
22. Hristov B SHL, John P. Christodouleas. Radiation Oncology A Question-Based Review. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
23. Parasuraman S, Langston J, Rao BN, Poquette CA, Jenkins JJ, Merchant T, et al. Brain metastases in pediatric Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21(5):370-7.
24. Shweikeh F, Bukavina L, Saeed K, Sarkis R, Suneja A, Sweiss F, et al. Brain metastasis in bone and soft tissue cancers: a review of incidence, interventions, and outcomes. *Sarcoma*. 2014;2014:475175.
25. Hense HW, Ahrens S, Paulussen M, Lehnert M, Jurgens H. Factors associated with tumor volume and primary metastases in Ewing tumors: results from the (E)CESS studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1999;10(9):1073-7.
26. Gobel V, Jurgens H, Etspuler G, Kemperdick H, Jungblut RM, Stienen U, et al. Prognostic significance of tumor volume in localized Ewing's sarcoma of bone in children and adolescents. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1987;113(2):187-91.
27. Abudu A, Mangham DC, Reynolds GM, Pynsent PB, Tillman RM, Carter SR, et al. Overexpression of p53 protein in primary Ewing's sarcoma of bone: relationship to tumour stage, response and prognosis. *Br J Cancer*. 1999;79(7-8):1185-9.
28. Fuchs B, Inwards CY, Janknecht R. Vascular endothelial growth factor expression is up-regulated by EWS-ETS oncoproteins and Sp1 and may represent an independent predictor of survival in Ewing's sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(4):1344-53.
29. DuBois S, Demetri G. Markers of angiogenesis and clinical features in patients with sarcoma. *Cancer*. 2007;109(5):813-9.
30. DC S. Pediatric Hematology - Oncology in Countries with Limited Resources. New York: Springer; 2013.
31. Karosas AO. Ewing's sarcoma. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2010;67(19):1599-605.
32. Dunst J, Jurgens H, Sauer R, Pape H, Paulussen M, Winkelmann W, et al. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32(4):919-30.
33. Choi Y, Lim do H, Lee SH, Lyu CJ, Im JH, Lee YH, et al. Role of Radiotherapy in the Multimodal Treatment of Ewing Sarcoma Family Tumors. *Cancer Res Treat*. 2015;47(4):904-12.
34. Donaldson SS. Ewing sarcoma: radiation dose and target volume. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(5):471-6.
35. Yock TI, Krailo M, Fryer CJ, Donaldson SS, Miser JS, Chen Z, et al. Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091--a report from the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3838-43.
36. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Koneemann S, Rube C, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICES 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(1):168-77.
37. Engleman MA GW, William S. Radiation-Induced Skeletal Injury. In: Small W GE, editor. *Radiation Toxicity: A Practical Medical Guide*: Springer Science & Business Media; 2006. p. 155-69.
38. Bluemke DA, Fishman EK, Scott WW, Jr. Skeletal complications of radiation therapy. *Radiographics*. 1994;14(1):111-21.