

Çocukluk Çağı Lokal Yüksek Risk Ewing Sarkomu'nda Yüksek doz Kemoterapi ve Otolog Kök Hücre Nakli Ne Zaman Yapılmalı? Olgusu Sunumu

When Should High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation Be Performed in a Pediatric Local High-Risk Ewing Sarcoma? A Case Report

Hatice Mine Çakmak¹, Yaşar Bildirici², Fuzuli Tuğrul³, Meral Bahar², Murat Baloğlu⁴, Müge Gündoğdu⁵

¹ Eskişehir Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Bilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Eskişehir, Türkiye

² Eskişehir Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³ Eskişehir Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁴ Eskişehir Şehir Hastanesi, Beyin Cerrahisi Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁵ Memorial Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Bilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

In local high-risk Ewing Sarcoma, treatment approaches differ between COG (Children's Oncology Group) and Euro Ewing 2012 protocols. In Euro-Ewing protocol, high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation is performed after local therapy. COG protocol includes fourteen chemotherapy regimens and local therapy after the fourth chemotherapy regimen. Targeted agents added to standard chemotherapy and novel agents for maintenance are warranted (11-14). Here, we discuss the time of local therapy in stem cell rescue, high-dose chemotherapy, and autologous stem cell transplantation in this aggressive tumor. Our fifteen-year-old patient had right pelvic Ewing sarcoma with a volume higher than 400 ml. After three chemotherapy regimens, the tumor was inoperable and radiotherapy was applied. Stem cell rescue is performed after the fourth chemotherapy regimen. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation are planned for relapse consolidation (17). There is no consensus about the indication of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in high risk Ewing sarcoma with an initial tumor volume > 400 ml.

Key words: Ewing Sarcoma, children, non-metastatic, high risk, stem cell rescue, autologous hematopoietic stem cell transplantation

ÖZET

Lokalize yüksek risk Ewing sarkomu tanısı olan hastalarda tedavi protokolleri farklıdır. Euro-Ewing 2012 protokolünde sırasıyla indüksiyon kemoterapisi, lokal tedavi ve yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli yapılırken, COG (Children's Oncology Group) protokolünde indüksiyon kemoterapisi, lokal tedavi ve sonrasında kemoterapi ile 14 küre tedavi tamamlanmaktadır. Bu hastalıkta standard kemoterapiye eklenecek biyolojik ajanlara ve idame tedavisine ihtiyaç vardır. Burada on beş yaşında, lokalize yüksek risk pelvik kaynaklı (tanıda tümör hacmi >400 ml), Ewing sarkomu tanılı olgumuz tartışıldı. COG kemoterapi protokolü başlandı. Üç kür sonrası denetlemede inoperabl olduğu için radyoterapi uygulandı. Dördüncü kürden sonra kök hücre toplandı. Kemoterapisinin 14 küre tamamlanması planlandı. Nüks olması halinde indüksiyondan sonra, yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli yapılması planlandı. Tanıda tümör hacmi 400 ml'nin üstünde tümör hacmi olan non-metastatik Ewing sarkomu, yüksek risklidir, ilk remisyonda cerrahi sonrası yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonunun yapılmasının sağ kalımı arttırdığına dair makaleler mevcuttur. Ancak, rutin olarak uygulanması konusunda fikir birliğine varılamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Ewing sarkomu, çocuk, non-metastatik, yüksek risk, periferik kök hücre toplanması, otolog hematopoetik kök hücre nakli

GİRİŞ

Bu vaka sunumunun amacı, lokalize yüksek risk Ewing sarkomunda, kemoterapi rejimi seçimi, otolog kök hücre toplanması zamanlaması, yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre naklinin zamanlamasının

tartışılmasıdır. Ewing sarkomu (ES) ve periferik primitif nöroektodermal tümörler (PNET) aynı mezenşimal progenitor hücreden köken alır. Ewing sarkomu ailesi tümörleri, kemik dışı Ewing sarkomunu, PNET'i, Askini tümörünü ve atipik Ewing Sarkomunu içerir. Ewing sarkomu ailesi tümörleri, en sık kemikte (%85), aksiyel

Sorumlu yazar: Hatice Mine Çakmak, Eskişehir Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Bilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Eskişehir, Türkiye

E-mail: h.m.tokuc@hotmail.com

Eskişehir Med. J. 2022; 3(1):31-35.

Gönderim tarihi:27.08.2021 Kabul tarihi:26.12.2021

Yazarlar: Hatice Mine Çakmak (ORCID: 0000-0003-3730-0982), Yaşar Bildirici (ORCID: 0000-0002-4784-7810), Fuzuli Tuğrul (ORCID: 0000-0001-9724-253X), Meral Bahar (ORCID: 0000-0002-3315-6664), Murat Baloğlu (ORCID: 0000-001-7727-1982), Müge Gündoğdu (ORCID: 0000-0002-4640-6159)

iskelette (%54), pelviste (%25), göğüs duvarında (%23) görülür (1). Non-metastatik hastalıkta %60 üzerinde uzun dönem sağ kalım sağlanabilmektedir (2).

On birinci ve yirmi ikinci kromozomlar arasında translokasyon, t(11;22)(q24;q12) %85 oranında gözlenmektedir. Kromozom 1q kazancı, 16q kaybı görülme sıklığı %20, 9p21 delesyonu, 21q22 alternate füzyonu sıklığı %10'dur. Ayrıca 7p22 üzerinde ETV1 füzyonu, 17q12 kromozomu üzerinde ETV4 füzyonu, 2q33 kromozomu üzerinde FEV füzyonu da izlenebilmektedir (3). Her yaş grubunda, en sık adolesanlarda (median 15 yaş) görülmektedir. Palpabl kitle, ve geceleri şiddetlenen bölgesel ağrı şikayeti mevcuttur (4). Tanıda spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. İki yönlü grafilerde tümöre bağlı osteolizis, Codman üçgeni, yumuşak doku tümör kitlelerinde kalsifikasyon görülebilmektedir. MRG (manyetik rezonans görüntüleme), çevre dokuya invazyonu gösterdiğinden tomografiden daha duyarlıdır. PET-BT (pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi) tümör aktivitesinin ve metastazların saptanması için yapılmaktadır (5). İnsizyonel veya eksizyonel biyopsi yapılmalı ve sonrasındaki tümör eksizyonu sırasında biyopsi traktı çıkarılmalıdır (6). Ewing Sarkomu tedavisi, sistemik kemoterapi ve lokal tedaviden (cerrahi, radyoterapi) oluşmaktadır. Primer indüksiyon kemoterapisi lokal tedavi ve adjuvan kemoterapi sırasıyla uygulanmaktadır (7). Kombinasyon kemoterapisinde kullanılan kürler, VAC (vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid), İE (ifosfamid, etoposid), VİDE (vinkristin, ifosfamid, doksorubisin, etoposid), VAİ (vinkristin, ifosfamid, aktinomisin D)'dir. Bu kürlerin kombinasyonu, Euro Ewing 2012 ve Children's Oncology Group (COG) protokollerinde farklıdır. Neoadjuvan kemoterapinin 9-12 haftaları arasında cerrahi± radyoterapi uygulanmaktadır. Lokal ileri evre (tanıdaki tümör volümü>400/mm³) Ewing sarkomu olan hastalarda, yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu zamanlaması Euro-Ewing ve COG

protokollerinde farklılık göstermektedir. Bu olguyu sunmaktaki amaç, Ewing sarkomundaki son tedavi yaklaşımlarını ve sonuçlarını tartışmaktır.

OLGU SUNUMU

On-beş yaşında kız hasta, kalça ve bel ağrısı şikayetiyle beyin cerrahisi polikliniğine başvurdu. Yapılan kalça manyetik rezonans incelemede (MRG) sağ iliak kemik kaynaklı iliak kemikte yaygın destrüksiyona yol açan, sakroiliak eklem mesafesine uzanım göstererek eklem mesafesinde yaygın destrüksiyona yol açan ve eklem mesafesini daraltan, sakral kemik sağ yarıya uzanım gösteren, sakral kemikte destrüksiyona yol açan; sağ S1, S2 ve S3 nöral foramen düzeylerine dek uzanım göstererek sinir köklerine bası uygulayan ve yer yer sinir traseleri ile ara sınırlarının seçilemediği; yaygın yumuşak doku komponenti barındıran; yaklaşık 9,5x9x10 cm boyutlarda karakterde kitlesel yer kaplayan oluşum saptandı. Çocuk onkoloji danışımı yapıldı. Hastanın kalça ve bel ağrısının bir yıldır olduğu ve giderek arttığı, sağ bacakta hissizlik ve yürüme güçlüğü'nün ve ağrının son bir ayda, idrar ve kaka yapmadaki zorluğun son birkaç günde eklendiği belirtildi. Fizik muayenede vücut ağırlığı: 45 kg (3-10 p), boy:160 cm (25-50 p), sağ kalçada sırta doğru 10x15 cm şişlik mevcut, sağ bacakta hissizlik, kas kuvveti 3/5 idi. PET-BT (Pozitron emisyon tomografisi-Bilgisayarlı tomografi)'de sağ hemipelviste, yumuşak dokuyu içine alan, kemikte ileri derece destrüksiyona yol açan, içerisinde hiperdens alanların izlendiği kitle lezyonunda artmış F-18 FDG tutulumu (SUV max: 21,93) izlendi. Sağ pelvisteki kitleden biyopsi yapıldı, küçük yuvarlak hücreli malign tümör, Ewing Sarkomu, primitif nöroektodermal tümör tanısı aldı, 22q21 bölgesi (EWSR1) için yeniden düzenlenme mevcuttu. Toraks BT'de tutulum saptanmadı. Kemik iliği biyopsisinde malign hücre infiltrasyonu izlenmedi. Hastaya Children's Oncology Group (COG) lokalize Ewing sarkomu kemoterapi

protokolü başlandı. VAC, İE dönüşümlü 14 küre tamamlanması planlandı. Kür aralıkları 14-21 gün olarak belirlendi. Total doksorubisin dozunun 375 mg/m²'yi geçmemesi için, son iki VAC kürü yerine Vaktinomisin C (vinkristin, daktinomisin, siklofosamid) kürünün verilmesi planlandı (Tablo 1). Her doksorubisin dozundan önce kardioksan verildi. Hastanın 1. küründen sonra (VAC) morfin, tramadol ve fentanil ihtiyacı kalmadı. VAC kemoterapisiyle birlikte steroid tedavisi de uygulandı ve birinci kür bitiminde kesildi. Gaita ve idrar yaparken zorluk kalmadı. İkinci kür (İE) ve üçüncü kür (VAC) kemoterapilerinden sonra yapılan ara değerlendirmede sağ bacaktaki kuvvet 5/5'ti, his kaybı sadece sağ gluteal bölgede mevcuttu. 3. kürden sonraki sağ kalça MRG'de sağ tarafta sakrum ve iliak kemikte destrüksiyona yol açan, anteriodaki iliak ve posteriodaki gluteal kaslara infiltrasyon gösteren, 15x7x12 cm boyutunda, heterojen kontrastlanan nekrotik litik tümöral kitle lezyonu ile uyumlu görünüm izlendi. PET incelemesinde sağ hemipelviste, kemikte ileri derece destrüksiyona yol açan, içerisinde yaygın hiperdens alanların izlendiği kitle lezyonunda fizyolojik sınırlarda F-18 FDG tutulumu (SUV max: 2.87) idi. Hastanın yapılan multidisipliner konseyinde cerrahinin morbiditesinin çok yüksek olacağına ve lokal kontrol için radyoterapi yapılmasına karar verildi. Bunun üzerine hastaya 25 fraksiyonda, 180 cGy/fraksiyon tümör yatağına, 6 fraksiyonda 180 cGy/fraksiyon boost olmak üzere toplam 4500 cGy radyoterapi uygulandı. Radyoterapiden sonra 4. kür İE aldı, ve dış merkezde CD34 pozitif 3.3x10⁶ kök hücre toplandı. Dördüncü kürden sonra yapılan MRG'de sağ sakroiliak eklem düzeyinde 110x76x70 mm çapında lobüle konturlu kemik dokularda belirgin düzensizlik ve destrüksiyona neden olan gluteal kaslara uzanım gösteren, lobüle konturlu lezyon izlendi. Komşu kas tendon liflerinde yer yer heterojen kontrast tutan T2A görüntülerde hiperintens sinyal değişiklikleri saptandı. Akciğer tomografisi normaldi. Beşinci kür (VAC), 6. kür

(İE) tedavisinden sonra PET-BT yapıldı. Halen hastanın mevcut pelvik kitle cerrahisinin morbiditesi yüksek olduğu belirlendi. Hastanın kemoterapisinin 14 küre tamamlanması planlandı. Nüks halinde remisyona sağlanırsa yüksek doz kemoterapi ve otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılması planlandı.

Tablo 1. Tedavi Şeması

Aldığı tedaviler:	Kök hücre toplanması	9. VAC*
1. VAC*	5. VAC*	10. İE†
2. İE†	6. İE†	11. Vaktinomisin C‡
3. VAC*	7. VAC*	12. İE†
Radyoterapi	Alacağı kemoterapi külleri	13. Vaktinomisin C‡
4. İE†	8. İE†	14. İE†

Kısaltmalar: VAC* (vinkristin 2 mg/m²/gün her kürün birinci günü, doksorubisin 37.5 mg/m² her kürün birinci ve ikinci günü, siklofosamid 1200 mg/m²/gün her kürün birinci günü), İE† (ifosamid 1800 mg/m²/gün, her kürün 1-5 günü, etoposid 100 mg/m²/gün her kürün 1-5 günü), Vaktinomisin C‡ ((vinkristin 2 mg/m²/gün her kürün birinci günü, aktinomisin-D 0.045 mg/kg/gün, siklofosamid 1200 mg/m²/gün her kürün birinci günü)

TARTIŞMA

Ewing sarkomu, osteosarkomdan sonra çocuklarda en sık görülen ikinci en sık primer kemik tümörüdür. Yıllık insidansı milyonda 2.9 olup, en sık ikinci dekatta görülür (8). Ewing Sarkomu, tanıda belirgin metastaz sıklığı %25 altındadır. Ancak, tedavi devam ederken bile %80-90 oranında subklinik metastaz izlenebilmektedir. VAC, İE kürlerinin dönüşümlü verilmesi ile sağ kalımda artış gözlenmiştir (9,10). Mevcut Amerikan Ewing sarkomu protokolünde de VAC, İE kürleri dönüşümlü olarak verilmektedir. Lokalize Ewing Sarkomda dönüşümlü VAC-İE rejimi, toplam 14-17 küredür. Primer tümör tedavisi (cerrahi, radyoterapi, veya her ikisi) üç haftada bir kemoterapi alan grupta dört siklus sonrası, iki haftada bir kemoterapi verilen grupta ise altıncı siklustan sonra uygulanmaktadır. İki haftada bir kemoterapi verilen grupta beş yıllık olaysız sağ kalım %73 iken, üç haftada bir verilenlerde %65 bulunmuştur

(p=048). Toksikite iki haftada bir ve üç haftada bir kemoterapi kürü alanlarda benzerdir (11). Bizim olgumuza da VAC-İE kürleri dönüşümlü uygulandı, miyelosüpresyon ve febril nötropeni nedeniyle kemoterapi kürleri yirmi bir günde bir verilebildi.

European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups (Euro-Ewing) 99-EWING 2008 araştırmasında, lokalize yüksek risk (n=214) olan hastalarda, 6 kür VIDE kemoterapisinden sonra yüksek doz kemoterapi (busulfan, melfelan) ve otolog kök hücre transplantasyonun sonuçları yayınlandı. Lokalize yüksek risk tanı kriterleri, 50 yaş altında kötü histolojik cevap olması, ≥ 200 ml tümör volümü olup, çıkarılmamış veya tanıda çıkarılmış olması veya radyasyon sonrası çıkarılmış olmasıdır. Lokal tedaviden sonra 7 kür VAİ (vinkristin, daktinomisin, ifosfamid) alanlar ile yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu yapılanlar kıyaslandı. Yüksek doz kemoterapi sonrası otolog kök hücre nakli yapılan grupta, standard doz kemoterapi ile devam edilen gruba göre sekiz yıllık sağ kalım (sırasıyla 65'e 56) ve olaysız sağ kalım anlamlı (sırasıyla 61'e 47) anlamlı yüksek oranda bulundu (12). Yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda ağır toksisiteler daha sıklıkla görüldü. Yüksek doz kemoterapi sonrası otolog kök hücre naklinin uygulanmasının, COG protokolüne uyarlanması yönünde veri yoktur. Avrupa indüksiyon rejimi daha az yoğun olduğu için, bu protokole uygundur (13). Euro-Ewing 2012 protokolünde, VAC/İE dönüşümlü verilen kemoterapi rejimi, VIDE rejimine göre olaysız sağ kalımı (sırasıyla %69'a %58) ve kümülatif sağ kalımı (sırasıyla %82'a %82) anlamlı olarak arttırmaktadır (14). Hastamızda, COG protokolü başlandı. Nüks halinde yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli uygulanması planlandı. Sırasıyla 3 kür kemoterapi, radyoterapi ve sonrasında bir kür kemoterapiden sonra kök hücre toplandı.

Pelvik tümörlerin cerrahi komplikasyonu yüksektir, asetabulum rezeke edildiğinde fonksiyon kaybı

izlenmektedir. Cerrahi rezeksiyon ile yaşam oranlarının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. İmplant ve spinal fiksasyon tekniklerinde ilerleme görülmektedir. Ancak, pelvik tümörlerde cerrahi kararı bireysel olmalıdır (15). Tümör lokalizasyonu veya genişliği nedeniyle opere olamayan, indüksiyon kemoterapisine rağmen unrezektabl tümörü olan hastalara radyoterapi uygulanması gerekmektedir. (16) Yedinci kür kemoterapiye kadar yapılan iki değerlendirilmede de morbiditesi çok yüksek olan bir operasyon gerekeceği için, hasta inoperabl kabul edildi. Üç kür kemoterapiden sonra cerrahi uygulanamadı, radyoterapi verildi.

SONUÇ

Yüksek risk lokalize Ewing sarkomu tedavisinde Euro Ewing 2012 ve COG protokolleri arasında farklılıklar mevcuttur. İdeali 9-12. haftalar arasındaki ara değerlendirmeye göre lokal tedavinin (cerrahi, radyoterapi veya her ikisi de) uygulanması gerekmektedir. Kök hücre toplama işlemi üçüncü, beşinci kürler arasında yapılmalıdır. Nüks Ewing Sarkomunda konsolidasyon olarak yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre naklinin sağ kalımı, standard kemoterapiye göre daha fazla arttığı bildirilmiştir (17) Ancak fikir birliğine varılamamıştır.

Hasta Onayı: Hastaya ve ailesine bilgilendirme yapılmış ve yazılı izin alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Herhangi bir fon kullanılmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Jedlicka P. Ewing Sarcoma, an enigmatic malignancy of likely progenitor cell origin, driven by transcription factor oncogenic fusions. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010;3(4):338.
2. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol.* 1990;8(10):1664.

3. Sankar S, Lessnick SL. Pmiscuous partnerships in Ewing's Sarcoma. *Cancer genetics* 2011;204:351-65.
4. Brasme JF, Chalumeau M, Oberlin O, et. al. Time to diagnosis of Ewing tumors in children and adolescents is not associated with metastasis or survival: a prospective multicenter study of 436 patients. *J Clin Oncol* 2014; 32:1935-40.
5. Wilhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical feature in osteosarcoma and Ewing Sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82:667-74.
6. Rimondi E, Rossi G, Bartalena T, et al. Percutaneous CT-guided biopsy of the musculoskeletal system: results of 2027 cases. *Eur J Radiol* 2011;77:34-42.
7. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 1;55:168-77.
8. Gurney JG, Swensen AR, Bultreys M. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995. In: RRRRies LAG, Smith MA, Gurney JG, et.a. eds. *Malignant tumors*, Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1999;99-110.
9. Ferrari S, Mercuri M, Rosito P, et al. Ifosfamide and actinomycin-D, added in the induction phase to vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin, improve histologic response and prognosis in patients with non metastatic Ewing's sarcoma of the extremity. *J Chemother.* 1998;10(6):484.
10. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med.* 2003;348:694.
11. 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;30:4148-54.
12. Dirksen U, Brennan B, Le Deley MC, et al. Euro-E.W.I.N.G. 99 and Ewing 2008 Investigators. High-Dose Chemotherapy Compared With Standard Chemotherapy and Lung Radiation in Ewing Sarcoma With Pulmonary Metastases: Results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. *J Clin Oncol.* 2019;37:3192-202.
13. Gorlick R, Janeway K A, Adamson P C. Dose Intensification Improves the Outcome of Ewing Sarcoma. *J Clin Oncol* 2008;JCO2018793489.
14. Brennan B, Kirton L, Marec-Berard P. Comparison of two chemotherapy regimens in Ewing sarcoma (ES): Overall and subgroup results of the Euro Ewing 2012 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:11500-11500.
15. Puri A, Gulia A, Jambhekar NA, et al. Results of surgical resection in pelvic Ewing's sarcoma. *J Surg Oncol.* 2012 Sep 15;106:417-22.
16. Dunst J, Schuck A. Role of radiotherapy in Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 ;42:465-70.
17. Tenneti P, Zahid U, Iftikhar A, et al. Role of High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Children and Young Adults with Relapsed Ewing's Sarcoma: A Systematic Review. *Sarcoma.* 2018; 3;2018:2021.

Cite as: Cakmak HM, Bildirici Y, Tugrul F, Bahar M, Baloglu M, Gundogdu M. When Should High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation Be Performed in a Pediatric Local High-Risk Ewing Sarcoma? A Case Report. *Eskisehir Med J.* 2022;3(1):31-35.