

Çocukluk Çağı Kanserlerine Eşlik Eden Belirti ve Bulgular

Sema VURAL*, Serap KARAMAN**

Çocukluk Çağı Kanserlerine Eşlik Eden Belirti ve Bulgular

Çocukluk çağı kanserleri ender, ancak ciddi bir sağlık sorunudur. Gelişmiş ülkelerde çocuk ölüm nedenlerinde ikinci sırada yer alır. Başlangıç belirti ve bulgularının sık görülen diğer hastalıklara benzemesi nedeniyle tanı ve tedavi gecikebilir. Erken tanı, tedavi yoğunluğunu ve ölüm oranını azaltabilir. Tanı gecikmesini önlemek için birinci basamak hekimlerinin çocukluk çağı kanserleri hakkında bilgi sahibi olması ve kanser şüphesinde, gereksiz girişimlerden önce çocuk onkolojisine danışması gereklidir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, kanser

Çocuk Dergisi 2014; 14(1):16-21

Signs and Symptoms Accompanying Childhood Cancers

Childhood cancers are rare, but they constitute a serious health problem. It is the second most common cause of childhood mortality in developed countries. Given the fact that presenting signs and symptoms of cancer are similar to those of common childhood diseases, there may be delays in the diagnosis and treatment. Early detection may reduce intensity of the therapy and mortality rates. To avoid diagnostic delay, primary care physicians should be knowledgeable about childhood cancers, and if cancer is suspected, early consultation with a pediatric oncologist is needed before application of unnecessary interventions.

Key words: Child, cancer

J Child 2014; 14(1):16-21

GİRİŞ

Kanser çocukluk çağında ender görülen bir hastalık olup, 0-14 yaş grubunda yılda yaklaşık her 100 bin çocuktan 10-15'i kanser tanısı almaktadır ^(1,2). Down sendromu, nörofibromatozis, ailesel polipozis, Li-Fraumeni sendromu gibi ailesel/genetik hastalıklarda, immün yetmezliklerde, kanser tedavisi görmüş veya organ nakli yapılmış hastalarda kanser riski artar ⁽¹⁾.

Kansere bağlı ölümler gelişmiş ülkelerde hastalığa bağlı çocuk ölümlerinde birinci, ülkemizde ise üçüncü sırada yer alır ^(1,3). Günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler sayesinde çocuk kanserlerinde yaşam oranları %80'i geçmiştir ⁽¹⁾. Sağkalımın yüksek, beklenen yaşam süresinin uzun

olması nedeniyle hastalığa ve tedaviye bağlı sekellerin en düşük düzeyde tutulması hedeflenir. Tanının erken evrede koyulması, tedavi yoğunluğunun azalmasını ve tedavi başarısının artmasını sağlayabilir.

Kanserli bir çocuk, hastalığının başlangıç bulguları ile genellikle aile doktoruna, çocuk sağlığı ve hastalıkları/iç hastalıkları uzmanına veya cerrahi bölümlere başvurur. Hastaların yaklaşık %5-7'sinin acil servislere başvurduğu bildirilmiştir ⁽⁴⁾. Çocuk kanserlerinin ender olmasının yanı sıra belirti ve bulgularının kanserin tipine, yerine, hastanın yaşına göre değişmesi; benzer bulguların çocukluk çağının sık görülen hastalıklarında da görülmesi; aynı kanserin her hastada farklı klinik tabloyla başlayabilmesi, erken tanıyı zorlaştırır. Gelişmiş ülkelerde anne-babanın iyi bir gözlemci olduğu, çocuklarındaki normal olmayan durumları doktorlardan çok daha çabuk fark ettikleri belirtilir. Sosyoekonomik durumu kötü olan ülkelere ise erken tanıda en önemli görev doktorlara düşmektedir ^(5,6).

* Hamidiye Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Onkolojisi

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Sema Vural, Hamidiye Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Onkolojisi, Şişli / İstanbul
e-posta: sdvural@yahoo.com

Belirti ve Bulgular

Çocuk kanserlerinin belirti ve bulguları, iki başlıkta incelenebilir: Birincisi, öncelikle kanseri düşündürmeyen, ancak izlenmesi gereken bulgular; ikincisi ise, onkolojik danışma gerektiren bulgulardır. Diğer çocukluk çağı hastalıklarını taklit edebilen ve izlenmesi gereken belirti ve bulgular Tablo 1’de, acil konsültasyon ve tetkik gerektiren bulgular Tablo 2’de, kanser şüphesinde birinci basamakta yapılması önerilen tetkikler Tablo 3’te gösterilmiş; sık karşılaşılan belirti ve bulguların bazıları aşağıda özetlenmiştir.

Ateş: Çocukluk çağında sık karşılaşılan bir belirtidir. Kanserli hastaların çoğunda da kansere veya eşlik eden enfeksiyona bağlı olarak görülebilir. Kanserde başlangıç bulgusu olarak tek başına ateş yüksekliği enderdir; genellikle kilo kaybı, kemik ağrısı, kitle, solukluk gibi diğer bulgular eşlik eder. Uzamış, nedeni bulunamayan ateş etiyojisinde kanser sıklığı sanıldığı kadar fazla olmayıp, en çok %10 oranındadır^(1,7). Ayırıcı tanı için ayrıntılı fizik muayeneye ek

olarak onkolojik açıdan tam kan sayımı, periferik yayma, sedimantasyon, laktik dehidrogenaz, ürik asit değerlerine bakılır; akciğer grafisi, batin ultrasonografisi, kemik iliği incelemesi istenebilir. Bu aşamada hastalar çocuk onkolojisine danışılmalıdır.

Lenfadenopati: Hekimleri ve anneleri en çok kaygılandıran bulgulardan olup, çocuk onkolojisine gereksiz gönderme nedenlerinin başında gelir. Çocukluk çağında çok sık karşılaşılan bu bulguda, özellikle akut durumlarda malignite olasılığı düşüktür⁽⁸⁻¹⁰⁾. Hasta görünen ya da görünmeyen çocukların %38-%50’sinde lenfadenopati saptanmıştır^(1,11). Hastanın öyküsünde lenfadenopatinin süresi, eşlik eden ateş, eklem/kemik ağrısı, döküntü, tartı kaybı, gece terlemesi, kaşıntı, nefes darlığı gibi sistemik belirtiler, son bir ay içinde geçirilen enfeksiyonlar, yolculuk, aşı, hayvan temas öyküsü, ailede kalıtsal hastalık, tüberküloz varlığı sorgulanmalıdır^(12,13). Özellikle ağrısız, küçük, mobil lenf nodları sıklıkla reaktif olduğu için ek klinik bulgu yoksa izlem yeterlidir; enfeksiyon bulgusu yoksa antibiyotik kullanılması gerekmez. Boyutlarda 2-6 hafta sonra gerileme

Tablo 1. Çocuk kanserlerinin diğer çocukluk çağı hastalıklarını taklit edebilen belirti ve bulguları⁽¹⁾.

Belirti/Bulgu	Olası Malignite
Hâlsizlik, ateş, adenopati	Lösemi, lenfoma, nöroblastom, Ewing Sarkom
Baş-boyun <ul style="list-style-type: none">• Baş ağrısı, bulantı, kusma• Febril konvülsiyon• Kulak ağrısı• Rinit• Burun kanaması• Faranjit• Adenopati	Beyin tümörü, lösemi Beyin tümörü Yumuşak doku sarkomu Yumuşak doku sarkomu Lösemi Yumuşak doku sarkomu Nöroblastom, tiroid, yumuşak doku sarkomu, lösemi, lenfoma
Toraks <ul style="list-style-type: none">• Ekstratorasik<ul style="list-style-type: none">- Yumuşak doku kitlesi- Kemik kitlesi• İntratorasik<ul style="list-style-type: none">- Adenopati	Yumuşak doku sarkomu, primitif nöroektodermal tümör Ewing Sarkom, nöroblastom Lenfoma, lösemi
Batın <ul style="list-style-type: none">• Yumuşak doku• İshal, kusma, hepatomegali, splenomegali	Yumuşak doku sarkomu, primitif nöroektodermal tümör Nöroblastom, lenfoma, karaciğer tümörü, lösemi
Genitouriner Sistem <ul style="list-style-type: none">• Hematüri• İşeme güçlüğü• Vajinit• Peritestiküler kitle	Wilms tümörü, yumuşak doku sarkomu Mesane, prostat, yumuşak doku sarkomu Yumuşak doku sarkomu Yumuşak doku sarkomu
İskelet-Kas Sistemi <ul style="list-style-type: none">• Yumuşak doku kitlesi• Kemik kitlesi, ağrı	Rabdomiyosarkom, diğer yumuşak doku sarkomları, primitif nöroektodermal tümör Osteosarkom, Ewing Sarkom, nonHodgkin lenfoma, nöroblastom, lösemi

Tablo 2. Acil tetkik ve konsültasyon gerektiren bulgular ⁽²⁾.

Belirti/Bulgu	Olası Malignite
Hipertansiyon	Böbrek, adrenal tümör, nöroblastom
Ani kilo kaybı	Her tip kanser
Peteşi	Lösemi, nöroblastom
Antibiyotiğe yanıtız adenopati	Lösemi, lenfoma
Endokrin bozukluklar <ul style="list-style-type: none"> • Büyüme geriliği • Elektrolit bozukluğu • Seksüel bozukluklar • Cushing sendromu 	Pitiütar tümörler Hipotalamik tümör Gonadal tümör Adrenal tümör
Beyin <ul style="list-style-type: none"> • Baş ağrısı, sabah kusması • Kranial sinir paralizisi, ataksi • Afebril konvülsiyon • Halüsinasyon, afazi, paralizi 	Beyin tümörü
Gözler <ul style="list-style-type: none"> • Beyaz leke, propitoz, körlük • Şaşılık, intraorbital kanama 	Retinoblastom, metastatik rabdomyosarkom, nöroblastom
Kulaklar <ul style="list-style-type: none"> • Dış kulak kitlesi, mastoid şişlik • Kanlı akıntı 	Langerhans hücreli histiyositoz, rabdomyosarkom
Yüzde ve boyunda şişlik	Mediastinal tümörler
Farinks kitlesi	Rabdomyosarkom, lenfoma, nazofarinks karsinomu
Periodontal kitle, diş kaybı	Langerhans hücreli histiyositoz, Burkitt Lenfoma, nöroblastom, osteosarkom
Yüzde şişlik, kızarıklık	
Toraks <ul style="list-style-type: none"> • Ekstratorasik: Kitle • İntratorasik: Öksürük, dispne (enfeksiyon, astım olmadan) 	Yumuşak doku sarkomu, mediastinal tümör, metastatik tümör
Batın/pelvis <ul style="list-style-type: none"> • Karın içi kitle 	Wilms tm, yumuşak doku sarkomu, nöroblastom, hepatoblastom, hepatokarsinom
Genitoüriner <ul style="list-style-type: none"> • Testis, vagina kitlesi • Maskülinizasyon/feminizasyon 	Germ hücreli tümör, rabdomyosarkom Adrenal tm
Kas-iskelet <ul style="list-style-type: none"> • Yumuşak doku, kemik iliği ve/veya ağrı 	Osteosarkom, Ewing Sarkom, lösemi, nöroblastom, yumuşak doku sarkomu

olmazsa tetkik istenebilir; tetkikler öykü ve fizik muayene bulgularına göre seçilir. Birinci basamakta tam kan sayımı, periferik yayma, sedimentasyon, PPD, laktik dehidrogenaz, ürik asit, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, akciğer grafisi, gerekirse kültür, viral seroloji istenmelidir. Tanı ve izlemde lenf noduna yönelik ultrasonografik inceleme gerekli değildir. Enfeksiyon düşündürmeyen sert, hareketsiz, ağrısız, 2.5 cm'den büyük veya supraklaviküler yerleşimli lenf nodu olan; kilo kaybı,

yüksek inatçı ateş, gece terlemesi, inatçı öksürük, ortopne, kemik ağrısı, kanama, organomegali gibi sistemik bulguların eşlik ettiği; kan sayımı, periferik yayma, akciğer grafisinin normal olmadığı hastalar kemik iliği incelemesi ve lenf nodu biyopsisi açısından onkoloji ile birlikte değerlendirilmelidir. Başlangıçta malignite düşündürmese de 4-6 haftalık izlemde boyutları hiç küçülmeyen veya büyüyen lenf nodlarında da onkoloji konsültasyonu uygun olur ^(1,10-16).

Tablo 3. Kanser şüphesinde birinci basamakta istenecek tetkikler ^(1,5).

Belirti-bulgu	Önerilen birinci basamak tetkikler
Açıklanamayan, yineleyen/inatçı ateş, solukluk, hâlsizlik, kanama, hepatosplenomegali, lenfadenopati bulgularından herhangi birinin birlikteliği	Tam kan sayımı Periferik yayma Sedimentasyon Ürik asit, LDH, karaciğer, böbrek fonksiyonları
Lenf nodu büyümesi >4-6 haftadan uzun süren >2.5 cm Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, hepatosplenomegali, ortopne eşlik ediyor Supraklaviküler	Tam kan sayımı Periferik yayma Ürik asit, LDH, karaciğer, böbrek fonksiyonları Sedimentasyon Akciğer grafisi
Baş ağrısı Direnci, uykudan uyandırıyor Kusma eşlik ediyor Nörolojik bulgu eşlik ediyor	Öykü Nörolojik muayene
Kitle/Organomegali	Tam kan sayımı Periferik yayma Sedimentasyon Ürik asit, LDH, karaciğer, böbrek fonksiyonları Ultrasonografi
Kemik ağrısı Sürekli, uykudan uyandıran, ağrı kesicilere yanıtız, kitle ele geliyor	Tam kan sayımı Periferik yayma Sedimentasyon Ürik asit, LDH, karaciğer, böbrek fonksiyonları İki yönlü kemik grafisi

Tablo 4. Beyin tümörü şüphesi olan çocuklara tanısal yaklaşım ⁽¹⁾.

Risk grubu	Klinik	Tm olasılığı (%)	Tetkik
Düşük	Süre >6 ay nörolojik bulgu yok	0,01	Klinik izlem
Orta	Migren şeklinde ağrı, nörolojik bulgu yok	0,4	BT/MR, gerekirse biyopsi, cerrahi
Yüksek	Süre <6 ay, yer kaplayıcı lezyon bulguları var	4	MR, gerekirse biyopsi, cerrahi

Baş ağrısı: Çocukluk çağında sık karşılaşılan bir yakınma olup, ilkokul çağındaki çocukların yaklaşık %40-50'sinde, lise dönemindekilerin ise %60-80'inde görülebilir ⁽¹⁷⁾. Beyin tümörlerinde tek başına baş ağrısı enderdir ve hastaların %95'inde baş ağrısına nörolojik bulgular eşlik eder. Baş ağrısı giderek sıklaşıyor ve şiddetleniyor; sabahları belirgin/ uykudan uyandırıyor; huy değişikliği, okul başarısında düşüş, nörolojik bulgular veya kusma eşlik ediyorsa hasta onkolojik açıdan değerlendirilmelidir ^(1,18-20). Tablo 4'te gösterildiği gibi baş ağrısının süresi ve nörolojik bulguların varlığı, ileri tetkik kararı alınmasında yönlendirici olabilir ⁽¹⁾.

Nörolojik bulgular: Motor veya duysal bozukluklar, kraniyal sinir felci, konvülsiyon, ataksi, görme bozukluğu gibi bulgular, başta merkezi sinir sistemi tümörleri olmak üzere çocukluk çağı kanserlerinin başlan-

gıç bulgusu olabilir. Özellikle küçük çocuklarda nörolojik bulguların tanınması kolay değildir. Okul başarısında azalma, kişilik değişiklikleri, huzursuzluk, fontanel bombeliği, baş çevresinde ani artış, gelişimsel gecikme veya kazanılmış becerilerin kaybı gibi tabloların nörolojik bozukluklara bağlı olabileceği unutulmamalıdır ^(1,18-20).

Kas-iskelet sistemi bulguları: Çocukluklarda sık görülen, ancak etiolojisinde ender olarak kanserin yer aldığı bulgulardır. Kas-iskelet sistemi yakınmaları ile başvuran hastaların incelendiği bir çalışmada, kanser tanısı alma oranı % 0.25 olarak bildirilmiştir ⁽²¹⁾. Kanserli çocukların yarısından fazlasında kemik ve eklem ağrıları vardır ve hastaların 1/3'ünde tek başlangıç belirtisidir. Özellikle başka belirti ve bulguların eşlik etmediği durumlarda ilk başvuru sıklıkla ortopedi veya romatolojiye olur. Akut lenfoblastik

lösemili hastalarının yaklaşık %40'ında en önemli yakınma yaygın kemik/eklem ağrısı olup, bu çocukların yarısında ağrı tek başlangıç bulgusudur ^(1,22). Ağrının belirgin olduğu hastalarda kemik iliği baskılanma bulguları daha geç çıkabildiği için tanı gecikir ⁽²³⁾. Kemik tümörleri veya kemik/kemik iliği metastazı yapan tümörlerde de ağrı önemli bir yakınmadır. Şişlik veya deformitenin eşlik ettiği bölgesel ağrılar kemik tümörü veya metastazına bağlı olabilir. Kanser ağrısında, romatolojik hastalıklara göre ağrı şiddeti inflamasyon bulguları ile uyumsuz, sabah katılığı enderdir. Ağrı gece artar, uykudan uyandırır ve sistemik bulgular fazladır. Yaygın veya sürekli aynı yerde olan, ağrı kesici gerektiren, günlük aktiviteyi engelleyen, uykudan uyandıran ağrılarda düz grafi, kan sayımı, periferik yayma istenmeli, ileri tetkikler için hasta onkoloji ile birlikte değerlendirilmelidir. Vücudun herhangi bir yerinde travma olmadan ortaya çıkan, travma sonrası olsa bile belirti ve bulguları travma ile orantılı olmayan kitlelerin, sırt ağrısı, lordoz, kifoskolyoz, ani başlayan tortikolisin ayırıcı tanısında tümörler de düşünülmelidir ^(1,5).

Göz bulguları: Orbital/oküler, merkezi sinir sistemi kaynaklı veya metastatik tümörlerde göz bulguları saptanır. Yeni başlayan nistagmus, diplopi, kırma kusuruna bağlanamayan bulanık görme, görme alanında azalma, lökokori, proptozis, yeni başlayan şaşılık, periorbital kitle/ ekimoz, opsoklonus, Horner sendromu, aniridi, papilödem, optik atrofi saptanan çocuklar tümör yönünden değerlendirilmelidir ^(1,5). Yeni doğan döneminden itibaren normal çocuk muayenesinde rutin göz ve görme kontrollerinin yapılması, kanserlerin erken dönemde yakalanmasına yardımcı olabilir.

Endokrin bulgular: Diabetes insipidus, büyümede duraklama, erken/geç puberte gibi endokrin sistemi ilgilendiren belirti ve bulguların etyolojisinde merkezi sinir sistemi, adrenal bez gonadların primer ya da metastatik tümörleri yer alabilir. Bu bulguları olan hastalar, endokrinoloji ve onkoloji ile birlikte değerlendirilmelidir ^(1,5).

Sonuç olarak, çocukluk çağı kanserleri, tüm sistemleri ilgilendiren ve çocukluk çağının sık karşılaşılan hastalıklarında görülebilen belirti ve bulgularla ortaya çıkabilir. Kanser hakkında bilgi sahibi olmak, dikkatli öykü ile birlikte ayrıntılı fizik muayene yap-

mak, hastayı izleme almak, gerektiğinde temel tetkikleri istemek, kanser şüphesi varsa ileri tetkik için çocuk onkolojisine yönlendirmek erken tanının temel ilkeleridir.

KAYNAKLAR

1. **Kilburn LB, Siegel SE, Steuber CP.** Clinical assesment and differantial diagnosis of the child with suspected cancer. In: PizzoPA, Poplac D G, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 6th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wolters, 2011: 123-35.
2. **Stiller CA, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Pannelli F, Almar Marqués E, Ca-ada Martínez A, et al.** Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988-1997. Report from the automated childhood cancer information system project. *Eur J Cancer* 2006; 42:1952-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2006.05.017>
3. **Kutluk T.** Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. Özkan A ed, Pediatrik onkoloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009: 3-13.
4. **Kundra M, Stankovic C, Gupta N, Thomas R, Hamre M, Mahajan P.** Epidemiologic findings of cancer detected in a pediatric emergency department. *Clin Pediatr* 2009;48:404-9. <http://dx.doi.org/10.1177/0009922808323110>
5. **Fragkandrea J, Nixon JA, Panagopoulou P.** Signs and symptoms of childhood cancer: A Guide for early recognition. *Am Fam Phys* 2013;88:185-92.
6. **Tan TD, Franco EL.** Diagnosis delays in childhood cancer. *Cancer* 2007;110:703-13. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22849>
7. **Pasic S, Minic A, Djuric P, Micic D, Kuzmanovic M, Sarjanovic L, et al.** Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. *Acta Paediatr* 2006; 95:463-6. <http://dx.doi.org/10.1080/08035250500437549>
8. **Oguz A, Karadeniz C, Temel EA, Citak EC, Okur FV.** Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;3:549-61. <http://dx.doi.org/10.1080/08880010600856907>
9. **Niedzielska GI, Kotowski M, Niedzielski A, Dybiec E, Wiczorek P.** Cervical lymphadenopathy in children-incidence and diagnostic management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:51-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2006.08.024>
10. **Yaris N, Cakir M, Sozen E, Cobanoglu U.** Analysis of children with peripheral lymphadenopathy. *Clin Pediatr (Phila)* 2006;45:544-9. <http://dx.doi.org/10.1177/0009922806290609>
11. **Herzog LW.** Prevalence of lymphadenopathy of the head and neck in infants and children. *Clin Pediatr (Phila)* 1983;22: 485-7. <http://dx.doi.org/10.1177/000992288302200703>
12. **Friedmann AM.** Evaluation and management of lymphadenopathy in children. *Pediatr Rev* 2008;29:53-60. <http://dx.doi.org/10.1542/pir.29-2-53>
13. **Ferrer R.** Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 1998;58:1313-20.
14. **Twist CJ, Link MP.** Assessment of lymphadenopathy in children. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:1009-25. [http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955\(02\)00038-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955(02)00038-X)
15. **Lanzkowsky P, ed.** Lymphadenopathy. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5th ed. San Diego: Elsevier, 2011; 461-8.
16. **Akyüz C.** Lenfadenopati. Özkan A, ed. Pediatrik Onkoloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009; 131-40.
17. **Lewis DW.** Headaches in children and adolescents. *Am Fam Phys* 2002;65:625-32.
18. **Edgeworth J, Bullock P, AnthonyBailey A, Gallagher A, Crouchman M.** Why are brain tumours still being missed? *Arch Dis Child* 1996;74:148-51. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.74.2.148>
19. **Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR.** The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child* 2006;91:502-6. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2005.090266>

20. **Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D.** Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:685-95.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70207-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70207-3)
21. **Gonçalves M, Terreri MT, Barbosa CM, Len CA, Lee L, Hilário MO.** Diagnosis of malignancies in children with musculoskeletal complaints. *Sao Paulo Med J* 2005;123:21-3.
<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802005000200002>
22. **Öztürkmen S, Akyay A, Bıçakçı Z, Karakoç Y, Arikan SM, Celebi-Tayfur A, et al.** Delayed diagnosis of acute leukemia in a patient with bone pain and fracture. *Turk J Pediatr* 2010;52:552-5.
23. **Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR.** Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr* 1990;117:233-7.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)80535-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80535-9)