

뼈의 통증이 있을 때 감별해야 할 악성종양

원자력의학원 소아청소년과

이 준 아

= Abstract =

Malignancies in children who present with bone pain

Jun Ah Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Bone pain in a child could be associated with cancer as an initial manifestation of the disease. The childhood malignancies that frequently present bone pain are leukemia, neuroblastoma, and primary bone tumors such as osteosarcoma and Ewing sarcoma. Persistent bone or joint pain associated with swelling, mass, or limitation of motion implies underlying serious causes. Systemic manifestations such as lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, fever, fatigue, night sweat, and laboratory abnormalities are also suggestive of malignancy. The index of suspicion tends to be low since less than 1% of children who complain of bone pain are diagnosed as cancer. Nonetheless, pediatricians should be alert to the possibilities of cancer since early detection and prompt treatment might reduce mortality. (*Korean J Pediatr* 2008;51:792-796)

Key Words : Bone pain, Malignancy, Children

서 론

뼈의 통증 혹은 근골격계의 통증은 일차진료에서 흔히 접할 수 있는 문제로, 소아청소년의 10-20% 가량이 통증을 호소한 적이 있다고 보고되고 있다^{1,2)}. 미국의 경우 소아청소년과 외래진료를 받은 환자의 6.1%가 팔, 다리 혹은 허리의 통증 때문에 내원한 것으로 알려져 있다²⁾. 소아청소년 연령에서 뼈 통증은 물리적인 원인에 기인하는 것이 대부분이다¹⁾. 하지만 외상의 병력이 없이 통증이 지속되는 경우에는 단순한 “성장통”부터 “악성 종양”에 이르기까지 감별진단의 범위가 넓어진다. 소아청소년이 악성종양에 의한 뼈 통증을 호소하는 경우가 흔하지는 않다³⁾. 그러나 성장통이나 물리적 원인에 의한 뼈 통증과는 달리 악성종양의 진단과 치료가 지체되면 환자의 치료결과에 악영향을 미치게 된다. 본 논문에서는 1) 뼈 통증을 호소하는 환아들에서 어떠한 경우에 악성종양을 의심하는지, 2) 감별해야 할 악성종양의 종류, 3) 감별진단을 위해 중점적으로 시행해야 할 병력청취 및 검사들에 대해 논의하고자 한다.

어떤 경우에 악성종양을 의심하는가?

뼈 통증으로 내원한 소아청소년 중 악성종양으로 진단 받는 비율은 1% 미만으로 알려져 있다^{3,4)}. 뼈 통증을 일으키는 원인으로 외상, 감염관련 질환, 염증성 관절염, 악성 종양 등 다양한 질환들이 있지만 신체활동이 활발한 소아청소년기에는 성장통이나 스포츠 활동과 관련된 크고 작은 부상들이 상당수를 차지한다^{5,6)}(Table 1). 이러한 경우에는 통증을 호소하는 부위가 부어 있지 않고, 쉬면 통증이 감소하며, 발열, 야간발한, 체중감소, 림프절이나 간비장 비대 등의 전신 증상이 동반되어 있지 않다. 그러나 신체 활동이 활발하지 않은 어린이가 지속적으로 뼈의 통증을 호소하거나, 밤에 잠을 잘 수 없을 정도로 심한 통증, 발열 등의 전신증상이 동반되었을 때는 악성 종양, 감염 혹은 연소성 관절염 등의 심각한 원인질환을 의심해야 한다(Table 2). 특히, 뼈 통증과 함께 림프절 비대, 간비장 비대, 사지 혹은 배가 부어 보이고 덩어리가 만져지거나 백혈구수 증가 혹은 감소, 혈소판 수 감소 등의 혈액학적 이상이 뚜렷할 때는 악성 종양의 가능성이 높다⁷⁾.

그러나 상기조건이 없이 발열, 쇠약감 등의 비특이적 전신증상을 호소할 때에는 악성 종양을 진단하기가 쉽지 않다. 이러한 경우에는 초진시 연소성 관절염으로 진단 받는 경우가 많다. 이들은 무릎, 팔꿈치, 발목 등의 주요관절이나 뼈의 통증을 호소하고 C-reactive protein (CRP), 적혈구 침전 속도(ESR: erythro-

Received : 30 June 2008, Accepted : 11 July 2008

Address for correspondence: Jun Ah Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Korea Cancer Center Hospital, 215-4, Gongneung 2-dong, Nowon-gu, Seoul, Korea

Tel : +82.2-974-1248, Fax : +82.2-970-2427

E-mail : junahlee@kcch.re.kr

Table 1. Causes of Childhood Limb Pain

Category	Diseases	Differential point
Infection/Infection-related	Septic arthritis Osteomyelitis Reactive arthritis Rheumatic fever Lyme disease Toxic synovitis	Fever Elevated CRP, ESR Microbiology
Trauma/overuse	Fracture Soft-tissue injury Osgood-Schlatter disease Hypermobility	History of trauma/overuse
Malignancy	Leukemia Neuroblastoma Bone tumor	CBC, blood cell morphology Presence of organomegaly Radiology
Hematologic	Hemophilia (hemarthroses) Sickle cell anemia	History
Inflammatory	Juvenile idiopathic arthritis Systemic lupus erythematosus Henoch-Schönlein purpura	Typical nature of pain Patterns of systemic involvement
Orthopedic/mechanical	Slipped capital femoral epiphysis Legg-Calvé-Perthes disease	Prevalent age, history Radiology
Noninflammatory	Growing pains Fibromyalgia Reflex sympathetic dystrophy Conversion reaction	Diagnosis by exclusion

Table 2. Distinguishing Characteristics of benign and Serious Musculoskeletal Conditions in Children

Characteristics	Benign	Serious
Pain rest activity timing	Relieved Worsened At the end of the day	Not relieved Relieved Morning
analgesics/massage	Relieved	Not relieved
Swelling	No	Yes
Mobility of joints	hypermobile	Stiff
Tenderness	No	Yes
Strength	Normal	Muscle weakness
Growth pattern	Normal	Poor growth, weight loss
Constitutional symptom	No	Fever, malaise

cyte sedimentation rate) 등이 증가되어 있었다. 처음 내원시에는 림프절이나 장기 비대가 없었고, 혈액학적으로 뚜렷한 이상소견은 없지만 평균 3.2개월이 지난 후에는 상기 소견들이 나타나 결국 악성종양으로 진단을 받는 것으로 알려져 있다³⁾.

감별해야 할 악성종양의 종류

골육종(osteosarcoma), 유잉 육종(Ewing sarcoma) 등의 원발성 골종양, 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia), 신경모세포종(neuroblastoma) 환자들이 처음 진단시 뼈 통증을 호소하는 것으로 알려져 있다. 악성종양이 골수 혹은 뼈를 침범하거나 직접적으로 신경을 압박하여 혹은 체액 인자(humoral factor)에 의한 부신생물 증후군(paraneoplastic syndrome)에 의해 통증을 유발한다⁸⁻¹⁰⁾.

1. 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia)

증례 1) 3세 여아가 한달 전부터 다리가 아파 칭얼거리며 잘 걷지 않으려 하였다. 인근 정형외과에서 왼쪽 대퇴골 단순방사선 촬영을 시행하여 뼈용해 병변(osteolytic lesion)이 발견되어 본원으로 전원 되었다(Fig. 1). 발열, 야간발한, 체중감소는 없었다. 환아는 왼쪽 대퇴골 중앙부위에 압통을 호소하였다. 림프절 비대는 없었고 간이 1 cm 만져졌으나 비장은 만져지지 않았다. 혈액학적 검사상 Hb 12.9 g/dL, WBC 5,400/ μ L, platelet 261,000/ μ L 이었다. 원발성 골종양 의심 하에 생검을 시행하여 유잉 육종으로 진단을 받고 병기결정을 위해 골수흡인 및 천자를 시행하였는

데 그 결과 급성 림프구성 백혈병으로 변경 진단되었다.

우리나라에서 매년 370여명의 어린이가 백혈병으로 진단된다¹¹⁾. 소아청소년기 백혈병 환자의 27%가 진단 시 뼈의 통증을 호소하는 것으로 알려져 있다¹²⁾. 혈액검사에서 백혈구수의 이상, 백혈병 모세포(leukemic blast), 혈소판 감소 등의 이상이 동반되는 경우에는 백혈병의 진단이 어렵지 않다. 그러나 뚜렷한 혈액학적 이상소견 없이 뼈의 통증, 발열 등 비특이적 증상만 호소할 때는 백혈병보다는 연소성 관절염으로 진단될 가능성이 더 높다. 간혹 단순 방사선 촬영을 시행하고 뼈용해 병변이 발견되어 원발성 골종양을 의심하여 생검을 시행하는 경우도 있다. 조직검사를 시행한 후 백혈병을 진단 받는 경우도 있지만 작고 둥근 악성 세포의 모양때문에 유잉 육종(Ewing sarcoma), 신경모세포종, 악성 림프종 등과 감별이 어려울 수 있다¹²⁻¹⁴⁾.

연소성 관절염으로 치료를 받다가 급성 림프구성 백혈병으로 변경 진단 받는 환자들의 비율이 어느 정도인지에 대해서는 확실하게 알려져 있지 않다. Jones 등에 따르면 근골격계 통증으로 소아청소년 류마티스과에 내원한 환자 277명 중 71명이 급성 림프구성 백혈병으로 변경 진단을 받았다¹⁵⁾. 이러한 환자들은 임상양상이 전형적인 연소성 관절염과 다소 차이가 있었다. 일반적으로 연소성 관절염 환자들은 통증을 뻣뻣하다고(stiff) 표현하고 아침에 통증이 심하지만 관절을 사용함에 따라 통증이 완화된다. 밤에 자다가 깰 정도로 심한, 칼로 찌르는 듯한(excruciating) 통증은 연소성 관절염의 전형적인 소견이 아니므로 환아가 이러한 양상의 통증을 호소한다면 악성종양의 가능성이 높다. 연소성 관절염 환자들도 밤에 뼈 통증을 호소하지만(17%), 백혈병으로 진단된 환아들에 비하면(65%) 훨씬 그 비율이 낮다³⁾. 혈액학적 소견도 두 질환간에 차이가 있다. 대개 연소성 관절염 환자들에서 백혈구, 혈소판 수는 약간 상승하며 감소되는 경우는 거의 없다. 따라서 연소성 관절염으로 잠정진단을 받았지만 환아의 백혈



Fig. 1. Bone radiograph of a three-year-old girl who complained of right knee pain. A presumptive diagnosis of Ewing sarcoma was made due to the radiologic finding and normal hematologic test results. However, she was diagnosed as acute lymphoblastic leukemia after bone marrow aspiration and biopsy.

구, 혈소판 수가 감소되어 있다면 백혈병의 가능성을 염두에 두고 혈액검사를 추적 관찰하여 필요하다면 골수흡인 및 생검을 시행해야 한다. 적혈구수는 만성 질환 시에 약간 감소하므로 두 질환의 감별에 큰 도움은 되지 않는다. lactate dehydrogenase (LDH)도 감별진단에 도움이 될 수 있다¹⁵⁾. 백혈병으로 진단 받은 환아들이 연소성 관절염 환자들보다 진단 당시 혈청 LDH가 두 배 이상 상승되어 있다고 한다. 그러나 발열의 유무, 림프절 비대, 간비장 비대, 적혈구 침전속도, 항핵항체(antinuclear antibody: ANA) 등의 소견은 두 질환의 감별에 큰 도움이 되지 않는다^{17, 18)}.

따라서 환자가 처음 내원시에 연소성 관절염에 합당한 소견을 보였다더라도 심한 통증이 밤에도 지속될 때, 혈액검사서 백혈구와 혈소판이 정상미만으로 감소하였을 때, 혈청 lactate dehydrogenase (LDH)가 상승하였을 때에는 주기적으로 혈액검사를 시행하고 필요 시 골수검사를 시행해야 한다.

2. 신경모세포종(neuroblastoma)

진단 시 정중연령이 23개월로 대부분이 만 4세 이전에 발생하며 우리나라에서 매년 70여명의 소아가 신경모세포종으로 진단을 받는다¹¹⁾. 복부(65%) 혹은 흉부(20%)의 교감신경절에서 발생하며 진단 시 증상과 징후는 종양의 원발부위와 전이여부에 따라 다르다. 전이가 된 경우 발열, 보챔(irritability), 뼈의 통증 등의 전신증상을 나타낸다. 특히, 두개골에 전이된 경우에는 안구돌출(proptosis), 안구주위 반상출혈(ecchymosis)의 소견('raccoon eye')을 관찰할 수 있으며 골수에 전이된 경우 빈혈, 혈소판 감소증에 의한 출혈을 일으킨다. 진단시 환아의 연령, 병기, *N-myc* 유전자 발현 등의 예후인자를 이용하여 재발의 위험도에 따른 치료를(risk-oriented therapy) 시행하고 있으며 최근 isotretinoin, anti-GD2 (gangliosidase) 단일항체를 이용한 생물학적 치료도 시도되고 있다^{19, 20)}.

3. 원발성 골종양

증례 2) 9세 남아가 두 달 전부터 오른 쪽 무릎의 통증을 호소하였다. 환아가 학교 축구부 선수가었기 때문에 인대부상으로 생각하고 인근 병원에서 물리치료를 받았지만 차도가 없이 통증이 점점 심해져서 진통제를 복용하지 않고는 밤에 잠을 잘 수 없을 정도였다. 내원 일주일전부터 무릎이 붓기 시작하였다(Fig. 2).

1) 골육종(osteosarcoma)

대개 급속하게 성장하는 사춘기 연령에 발생하며 대퇴골 원위부(distal femur), 경골 근위부(proximal tibia), 상완골 근위부(proximal humerus)의 뼈 몸통끝(metaphysis)에 발생한다. 우리나라에서는 연간 40여명이 발생한다¹¹⁾. 환자의 나이, 이환부위, 방사선 소견 등이 특징적이기 때문에 소아청소년기에 발생하는 다른 악성종양들과 어렵지 않게 감별할 수 있다.

과거 수술만 시행하였을 때는 생존율이 20%에 불과하였으나 다약제 항암치료의 도입으로 진단시 폐전이 없는 환자들의 5

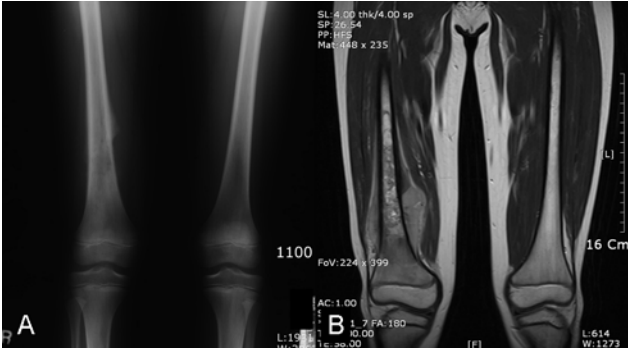


Fig. 2. Bone radiograph (A) and MR image (B) of a nine-year-old boy who complained of right knee pain. In the distal femur, there is a sclerotic lesion with periosteal reaction and soft tissue mass. He was diagnosed with osteosarcoma.

년 무질병 생존율이 60% 이상으로 향상되었다^{9, 21}.

2) 유잉 육종(ewing sarcoma)

동양인보다 서양인에서 발생빈도가 더 높으며 우리나라 소아 청소년에서는 연간 10여명의 신환이 발생한다¹¹. 골육종과는 달리 사지뼈에 발생하는 경우 대부분 뼈몸통(diaphysis)에 발생한다²¹. 치료는 종양의 원발부위, 크기, 전이 정도를 고려하여 항암 치료와 수술, 방사선치료를 병행한다. 종양의 크기가 작고 수술이 가능한 부위에 발생하는 경우에는 예후가 좋다. 그러나 골반, 척추와 같이 수술이 어려운 부위에 발생하거나 진단시 전이가 된 경우는 예후가 불량하다. 이러한 고위험군 환자들에게 고용량 항암치료를 시행하여 생존율이 향상되었다는 보고가 있다²².

뼈의 통증을 동반하는 악성종양의 감별

1. 병력청취 및 진찰

첫째, 뼈 통증이 언제부터 시작되었고 얼마나 자주 호소하는지 확인한다. 갑작스럽게 시작된 통증은 외상, 감염이나 악성종양과 관련이 있다. 기계적 원인에 의한 통증(외상, 근육이나 인대의 과다사용)은 대개 갑작스럽게 통증이 시작되며 이환된 부위를 사용할 때 통증이 더 심해진다. 그러므로 환아가 뼈 통증을 호소하기 이전에 다친 적이 있는지 확인하고 특정한 자세나 움직임에 의해 통증이 악화되는지 확인한다. 특히 하지의 통증을 호소할 때에는 진찰실에서 환아의 걸음걸이를 직접 확인하는 것이 좋다. 신체활동이 활발한 청소년기에는 뼈의 통증이 기계적 원인에 의한 것이 대부분이지만 만 2세 이전 어린이들이 뼈 통증을 호소할 때에는 심각한 기저질환이 있을 가능성이 있으므로 환자의 연령도 고려하여 감별진단을 해야 한다⁵. 둘째, 통증의 정확한 위치와 종창, 열감 등의 국소증상 동반여부를 확인한다. 일반적으로 어린이들은 통증의 위치를 정확하게 표현하지 못한다. 그러므로 ‘오른쪽 다리가 아프다’고 말할 때 이것이 뼈의 통증인지 혹은 근육이나 결합조직의 통증인지 문진과 신체검진으로 확인해야 한

다. 뼈의 통증이라면, 통증의 위치가 대퇴골 혹은 경골의 뼈 몸통(diaphysis) 인지 혹은 무릎관절의 통증인지 연관부위를 직접 촉진하여 압통유무를 확인한다. 통증이 뼈 외의 주변 근육이나 결합조직에 의한 것으로 생각이 되면 통증을 호소하는 부위의 근육의 부피나 근력도 검사하여야 한다. 관절통인 경우, 통증을 호소하는 관절의 수와 분포(무릎, 엉덩이, 팔꿈치와 같은 큰 관절인지 혹은 손가락과 같은 작은 관절인지)를 확인한다. 셋째, 통증의 양상, 악화 및 완화인자를 확인한다. 3-10세 어린이가 밤에 간헐적으로 종아리에 통증을 호소하는데 주물러 주어서 통증이 호전된다면 이는 성장통일 가능성이 높다⁵. 아침에 관절이 붓고 뻣뻣하며 통증이 심하지만 통증이 있는 부위를 사용함에 따라 뻣뻣한 통증이 좋아진다면 연소성 관절염과 같은 염증성 질환의 가능성이 있다^{6, 17, 18}. 뼈 통증이 이환된 부위를 쉬거나, 진통제를 복용해도 호전되지 않고 점차 심해져 밤에도 잠을 잘 수 없을 정도라면 악성종양을 의심해야 한다. 넷째, 전신증상의 동반여부를 확인해야 한다. 발열, 피로감, 체중감소 등의 전신증상과 통증부위의 종창, 림프절이나 간비장 비대는 심각한 기저질환의 가능성을 시사하는 소견이다. 악성종양이 골수를 침범하여 빈혈이 생기면 얼굴과 결막이 창백해지며, 혈소판 수 감소에 의해 점상출혈(petechiae) 혹은 반상출혈(ecchymosis)이 생길 수 있으므로 피부에 이상소견이 없는지 유의하여 관찰한다.

2. 감별을 위한 검사

뼈의 통증이 2주 이상 지속되고 통증의 양상이 심각한 기저질환을 시사할 때 다음과 같은 검사를 기본적으로 시행해야 한다. 악성종양과 감염을 우선적으로 감별하기 위해 CBC with differential count, 말초혈액 바른검사(peripheral blood smear), CRP, ESR을 시행한다. 일차진료에서 쉽게 시행할 수 있고 악성질환의 감별에 유용하므로 뼈 통증을 호소하는 부위의 단순 방사선 촬영을 기본적으로 시행한다. 항핵항체(ANA)나 류마티스 유사인자(Rheumatoid factor, RF) 등의 검사들은 양성 예측율이 높지 않으므로 일차진료에서 첫 검사로 시행하지는 않는다^{15, 17, 18}.

결론

뼈의 통증을 호소하는 소아청소년 중 악성종양으로 진단 받는 환자는 1% 미만이지만 오진에 의한 치료지체를 방지하기 위해서는 어떤 경우에 악성종양을 의심해야 하는지 숙지해야 한다. 잠을 잘 수 없을 정도로 심한 통증이 2주 이상 지속되고, 발열, 피로감, 야간발한 등의 전신증상이 있고, 림프절 비대, 간비장 비대, 사지 혹은 배가 부어 보이고 덩어리가 만져지거나 혈액학적 이상이 동반되어 있을 때에는 소아청소년 혈액종양 전문의에게 의뢰를 해야 할 것이다.

요 약

소아청소년기에 뼈의 통증은 일차진료에서 흔히 접할 수 있는 문제이다. 대부분은 성장통이나 스포츠 활동과 관련된 물리적인 원인에 의한 것이지만 급성 림프구성 백혈병, 신경모세포종, 원발성 골종양 등의 악성종양이 뼈의 통증으로 발현하는 경우도 있다. 뼈의 통증을 호소하는 소아청소년 중 악성종양으로 진단 받은 환자는 1% 미만으로 그 빈도가 매우 낮지만 진단과 적절한 치료가 지체되면 환자의 예후에 악영향을 미칠 수 있으므로 어떠한 경우에 악성종양을 의심해야 하는지 숙지해야 한다. 환자가 잠을 잘 수 없을 정도로 심한 뼈의 통증을 2주 이상 호소하며, 발열, 피로감, 야간발한 등의 전신증상이 동반되거나 림프절 비대, 간비장 비대, 사지 혹은 배가 부어 보이고 덩어리가 만져지면 CBC with differential count, 말초혈액 바른검사, CRP, ESR, 단순 방사선 촬영을 시행해야 한다. 위의 검사결과 이상소견이 발견되면 즉시 소아청소년 혈액종양 전문의에게 의뢰를 해야 할 것이다.

References

- 1) Goodman JE, McGrath PJ. The epidemiology of pain in children and adolescents: A review *Pain* 1991;46:247-64.
- 2) de Inocencio J. Musculoskeletal pain in primary pediatric care: Analysis of 1000 consecutive general pediatric clinic visits. *Pediatrics* 1998;102:E63.
- 3) Trapani S, Grisolia F, Simonini G, Calabri GB, Falcini F. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: A 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:348-59.
- 4) Goncalves M, Terreri MT, Barbosa CM, Len CA, Lee L, Hilario MO. Diagnosis of malignancies in children with musculoskeletal complaints. *Sao Paulo Med J* 2005;123:21-3.
- 5) Tse SM, Laxer RM. Approach to acute limb pain in childhood. *Pediatr Rev.* 2006;27:170-9; quiz 180.
- 6) Junnila JL, Cartwright VW. Chronic musculoskeletal pain in children: Part I. initial evaluation. *Am Fam Physician* 2006; 74:115-22.
- 7) Young G, Toretzky JA, Campbell AB, Eskenazi AE. Recognition of common childhood malignancies. *Am Fam Physician* 2000;61:2144-54.
- 8) Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999;134: 53-7.
- 9) Truworth RC, Templeton KJ. Malignant bone tumors presenting as musculoskeletal pain. *Pediatr Ann* 2002;31: 355-9.
- 10) Westhovens R, Dequeker J. Musculoskeletal manifestations of benign and malignant tumors of bone. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:70-5.
- 11) Annual Report of the Korea Central Cancer Registry, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea, 2003
- 12) 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.
- 13) Lucas DR, Bentley G, Dan ME, Tabaczka P, Poulik JM, Mott MP. Ewing sarcoma vs lymphoblastic lymphoma. A comparative immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 2001;115:11-7.
- 14) Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S. Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop* 2008;28:20-8.
- 15) Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, Dent PB, Gottlieb BS, Rabinovich CE. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006;117:e840-4.
- 16) Wallendal M, Stork L, Hollister JR. The discriminating value of serum lactate dehydrogenase levels in children with malignant neoplasms presenting as joint pain. *Arch Pediatr Adolesc.Med.* 1996;150:70-3.
- 17) Ostrov BE, Goldsmith DP, Athreya BH. Differentiation of systemic juvenile rheumatoid arthritis from acute leukemia near the onset of disease. *J Pediatr* 1993;122:595-8.
- 18) Deane PM, Liard G, Siegel DM, Baum J. The outcome of children referred to a pediatric rheumatology clinic with a positive antinuclear antibody test but without an autoimmune disease. *Pediatrics* 1995;95:892-5.
- 19) Kim EK, Kang HJ, Park JA, Choi HS, Shin HY, Ahn HS. Retrospective analysis of peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of high-risk neuroblastoma. *J Korean Med Sci* 2007;22 Suppl:S66-72.
- 20) Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: Biology, prognosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am* 2008;55:97-120.
- 21) Buckley JD, Pendergrass TW, Buckley CM, Pritchard DJ, Nesbit ME, Provisor AJ, et al. Epidemiology of osteosarcoma and ewing's sarcoma in childhood: A study of 305 cases by the children's cancer group. *Cancer* 1998;83:1440-8.
- 22) Burke MJ, Walterhouse DO, Jacobsohn DA, Duerst RE, Kletzel M. Tandem high-dose chemotherapy with autologous peripheral hematopoietic progenitor cell rescue as consolidation therapy for patients with high-risk ewing family tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:196-8.