

Tumores de Sistema Nervioso Central en Pediatría: Presente y Futuro del Abordaje Diagnóstico.

Central Nervous System Tumors In Pediatrics: Present And Future Of Diagnostic Approach.

Ana Cristina Toro-Moreno, Laura Serna-Velez, Daniel Gallego-González,
Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo, Lina María Martínez-Sánchez, Luis Felipe Álvarez-Hernández

Resumen

Introducción: Los tumores de sistema nervioso central son neoplasias con alta frecuencia durante la infancia, con una incidencia que alcanza los 31,2 casos por millón de niños, siendo el más común de estos el astrocitoma. Estos son producto de una combinación de factores genéticos y epigenéticos que determinan no solo su aparición, sino también, el comportamiento y pronóstico del mismo. La presentación clínica de estas neoplasias va desde súbita y clara, hasta larvada y ambigua, en ocasiones, dificultando realizar un adecuado abordaje y un diagnóstico precoz, por lo cual se han destinado muchos recursos para la evaluación y estandarización de nuevos métodos diagnósticos como lo son los marcadores tumorales. **Objetivo:** Ofrecer una revisión clara acerca de los tumores de sistema nervioso central y nuevas perspectivas en el diagnóstico. **Métodos:** Se llevó a cabo una búsqueda de literatura en bases de datos empleando los descriptores sistema nervioso central, neoplasias, astrocitoma, se incluyeron 25 artículos en español y en inglés. **Conclusión:** Los tumores de sistema nervioso central cobran una relevancia notable en la población pediátrica, su comportamiento y pronóstico hacen necesaria la búsqueda de nuevas ayudas que permitan un diagnóstico precoz.

Palabras clave: Sistema nervioso central, neoplasias, astrocitoma

Abstract

Introduction: Central nervous system tumors are neoplasms with high frequency during childhood, with an incidence of 31,2 cases per million children, the most common being astrocytoma. These are the product of a combination of genetic and epigenetic factors that determine not only their appearance, but also their behavior and prognosis. The clinical presentation of these neoplasms ranges from the sudden and clear, to the gradual and ambiguous, which represents a barrier to carrying out an adequate approach and an early diagnosis. That is the reason to destinate many resources for evaluation and standarization of new diagnostic methods like tumor markers. **Objective:** To provide a clear review of central nervous system tumors and new perspectives in diagnosis. **Methods:** A search of the literature was carried out in databases using the descriptors central nervous system, neoplasms, astrocytoma. 25 articles were included in spanish and english. **Conclusion:** Central nervous system tumors have a significant relevance in the pediatric population. Their behavior and prognosis necessitate searching for new aids for an early diagnosis.

Keywords: Central nervous system, neoplasms, astrocytoma

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 26, N° 3, 2017

Introducción

Los tumores de sistema nervioso central (SNC) son las neoplasias que se presentan con mayor frecuencia durante la infancia, después de los tumores linfohematopoyéticos. La incidencia global de esta patología para el año 2006 se estimó alrededor de 31,2 casos por millón de infantes.¹ Aproximadamente el 20% de estas neoplasias tie-

nen una presentación entre los 0 y los 14 años de edad, siendo la población de 1 a 4 años la mayormente afectada y hasta un 10% se presenta en menores de 1 año; de igual manera, estos tumores son la primera causa de muerte por cáncer en la infancia.²

Las neoplasias del SNC pediátricas poseen importantes variaciones a nivel histológico que repercuten en el

comportamiento y pronóstico tumoral; de estos los que se presentan con mayor frecuencia son: el astrocitoma (38 a 50%), el ependimoma (8 a 14%) los tumores neuroectodérmicos primitivos, entre los que se encuentran el meduloblastoma (16 a 25%) y otros gliomas (4 y 16%).³ Cabe anotar que, aunque se han venido desarrollando técnicas moleculares que han demostrado ser útiles en la evaluación y diagnóstico de los diferentes tipos de tumores del SNC, estas técnicas cada vez más estandarizadas, acompañan a la histología, la cual se establece aún como la principal forma de caracterizar estas neoplasias.⁴

Se llevó a cabo una búsqueda de literatura en las bases de datos Scielo, PubMed, ScienceDirect y Lilacs, empleando los descriptores sistema nervioso central, neoplasias, astrocitoma; se incluyeron 25 artículos en español y en inglés. Se realizó una revisión que incluye epidemiología, clínica, diagnóstico y marcadores genéticos de tumores de sistema nervioso central.

Etiología y Factores de Riesgo

Las neoplasias del SNC en niños son producto de la suma de las alteraciones en dos factores importantes para el desarrollo de cualquier patología. El primero, los factores genéticos presentes en un 4 al 10% de todos los tumores infantiles y segundo, los factores ambientales, responsables de aproximadamente el 90% de los restantes, demostrando la importancia de la epigenética en el impacto sobre la carga genética, principalmente cuando se tiene exposición a agentes potencialmente cancerígenos.

Los síndromes o también llamados cáncer hereditarios son aquellos que se desarrollan en pacientes portadores de mutaciones en sus células germinales y a su vez, en las células somáticas, adquiriendo un patrón familiar y la posibilidad de desarrollar en un futuro otros tipos de neoplasias. Estos se presentan con una frecuencia de 4 al 15% en la población infantil.^{5,6} Algunos de estos síndromes hereditarios asociados a tumores del SNC son: la anemia de Fanconi, el xeroderma pigmentoso, el síndrome de Li-Fraumeni, el retinoblastoma familiar, la neurofibromatosis tipo I y II, las neoplasias endocrinas múltiples (NEM) tipo I y II, la esclerosis tuberosa y el síndrome de Von Hippel-Lindau.⁷

Entre los factores ambientales que inciden en el desarrollo tumoral, se encuentran la exposición pre concepcional y pre o post natal a la radiación ionizante y no ionizante, algunas infecciones, fármacos, tabaco, alcohol, entre otras.^{5,8} Sin embargo, en la actualidad el único factor ambiental establecido como predisponente para el desarrollo de tumores del SNC es la exposición a radiación ionizante en moderadas a altas dosis.^{9,10} La exposición a la radiación no ionizante es un riesgo controvertido debido a que diferentes estudios muestran la poca asociación entre el desarrollo de tumores del SNC y la exposición a campos electromagnéticos de la madre durante el embarazo.⁹

El tiempo y tipo de exposición a insecticidas como los organofosforados, organoclorados, piretroides y carbamatos ha despertado interés debido a su paso a través de la barrera hematoencefálica; a su vez también se cree que pueden existir polimorfismos genéticos en ciertos pacientes que no permiten eliminar de manera adecuada estas sustancias y aumentan el riesgo de desarrollar tumores del SNC; de igual manera el uso de plaguicidas en el hogar en el año previo al embarazo está relacionado con un mayor riesgo de desarrollo de tumores del SNC en los niños.^{6,9}

El uso de productos de belleza como los tintes permanentes para el cabello ha llevado a múltiples investigaciones, algunos estudios señalan un riesgo significativamente alto para la exposición materna durante un mes antes del embarazo o durante la lactancia, a diferencia de otros estudios que no encuentran asociación alguna con la presentación de estos, es por esto que la correlación es actualmente algo muy controvertido.^{9,11}

La ocupación de los padres y algunas actividades domésticas que generan exposición del feto a solventes, pinturas o vehículos de motor que contienen fuentes importantes de moléculas carcinogénicas y neurotoxinas pueden aumentar el riesgo de desarrollar estos tumores en la población infantil.^{5,11} La exposición del padre a hidrocarburos aromáticos policíclicos, producidos principalmente en el humo de cigarrillo, exposición ocupacional y contaminación del aire, antes de la concepción ha sido asociada con un mayor riesgo para el desarrollo de todos los tumores cerebrales infantiles, a diferencia de la exposición de la madre donde estudios demuestran que no hay asociación; esto puede ser explicado debido a los posibles efectos mutagénicos durante el proceso de la espermatogénesis.⁹

Debido a los compuestos N-nitrosos contenidos en algunas bebidas alcohólicas, el alcohol se considera un factor de riesgo para el desarrollo de cualquier tipo de tumor cerebral en la infancia. El consumo de ciertas carnes también contienen compuestos que pueden ser precursores de la N-nitrourea, la cual puede atravesar la placenta y se puede ver relacionada al desarrollo de estos mismos.⁹

Clasificación y Variantes Histológicas

La clasificación de estas entidades fue actualizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS - WHO por sus siglas en inglés) en el año 2016, donde se incluyeron las características microscópicas y parámetros moleculares de los diferentes tumores para lograr una caracterización más específica.¹² Esta nueva clasificación incluye 17 categorías generales (ver Tabla 1), cada una compuesta a su vez por sus respectivas subclasificaciones.

Durante la actualización de la clasificación también se establecieron algunas condiciones para la nomenclatura de los tumores, con el fin de unificar y estandarizar su descripción a nivel mundial.¹² Para nombrarlos, se tiene en cuenta una combinación de características histopatológicas.

Tabla 1. Categorías generales de la clasificación OMS de 2016 para tumores del sistema nervioso central.

Principales categorías de la clasificación
Tumores difusos astrocíticos y oligodendrogiales
Otros tumores astrocíticos
Tumores ependimarios
Otros gliomas
Tumores del plexo coroideo
Tumores neuronales y mixtos neuronales-gliales
Tumores de la región pineal
Tumores embrionarios
Tumores de los nervios craneales y paraespinales
Meningiomas
Tumores mesenquimales y no meningoteliales
Tumores melanocíticos
Linfomas
Tumores histiocíticos
Tumores de células germinales
Tumores de la región selar
Tumores metastásicos

Fuente: Adaptado de Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1

gicas y moleculares principalmente; así mismo, es necesario incluir factores genéticos cuando el caso lo requiere, por ejemplo, en meduloblastoma WNT (Wingless) - activado, el cual es un subgrupo de los meduloblastomas, llamado así por su perfil genético específico.¹³ En el caso en el cual el tumor carece de alguna mutación genética, se ha designado el término wildtype para su nomenclatura en el caso de que exista la entidad específica libre de alteraciones genéticas, es decir, este término se reserva para aquellos tumores donde se conoce una región en la cual puede o no haber mutaciones y se sabe de la existencia de ambas situaciones.¹²

En menores de 15 años, los subtipos histológicos de tumores del sistema nervioso central más comunes son los gliomas de bajo grado y los tumores embrionarios, con un 50 y 20% respectivamente.¹⁴ Según la literatura existente se ha determinado que el meduloblastoma, neoplasia que se encuentra dentro de la categoría de los tumores embrionarios, es el tumor maligno pediátrico más común a nivel encefálico.¹³

Parte de la importancia del conocimiento de la histopatología tumoral se centra en su capacidad de orientar el tratamiento específico y predecir el pronóstico del paciente,

Tabla 2. Hallazgos que sugieren neoplasia del sistema nervioso central.

Hallazgos
<p>Niño < 2 años Fontanela hipertensa, diástasis de suturas craneales, macrocefalia, vómitos de aparición nocturna o "en proyectil"</p> <p>Síntomas inespecíficos: rechazo al alimento, irritabilidad, somnolencia, retraso del desarrollo psicomotor, movimientos anormales de los ojos</p>
<p>Niño > 2 años Cefalea que aumenta en frecuencia o intensidad, de predominio matutino o que despierta al niño por las noches</p> <p>Vómitos, síntomas constitucionales (astenia, anorexia, adinamia), somnolencia (tumores de fosa posterior), trastornos de la alimentación, alteración de la personalidad o del carácter, disminución del rendimiento escolar y trastornos del lenguaje</p>
<p>Sintomatología asociada</p> <ul style="list-style-type: none"> - Triada de Cushing (hipertensión, bradicardia, alteración del patrón respiratorio) - Síndrome de ojos "en sol naciente", típico del lactante - Anisocoria, disminución de la agudeza visual - Convulsión afebril, especialmente si es parcial y compleja - Afectación de pares craneales (ptosis, parálisis facial, hipoacusia, entre otros) - Lateralización de la cabeza (puede aparecer hasta 3-4 meses antes del diagnóstico) - Signos de focalización neurológica y signos cerebelosos y/o extrapiramidales

Fuente: Aragonés JH. Oncología para el pediatra de Atención Primaria (II): formas de presentación de las diferentes neoplasias infantiles. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2014; 7(2):67-74.

por ejemplo, la citología de células malignas en el líquido cefalorraquídeo (LCR), que se correlaciona con la histología de la neoplasia, confirma la presencia de gliomas o meduloblastomas de alto grado, lo que indica una enfermedad avanzada y sugiere un peor pronóstico.¹⁴

Manifestaciones Clínicas y Consecuencias

Las manifestaciones clínicas en el contexto de las neoplasias del sistema nervioso central están condicionadas por diferentes factores, como la edad, tipo de tumor, localización, entre otros.¹⁵ Generalmente, las manifestaciones clínicas comienzan con el crecimiento de la neoplasia y el consecuente aumento de la presión intracranial, produciéndose síntomas de hipertensión endocraneana (HTE), entre los cuales resalta una triada clásica que se compone de cefalea matutina, vómito y papiledema; sin embargo, la presentación clínica de esta patología es muy amplia. En la Tabla 2 se presenta de forma más detallada algunas de las principales manifestaciones clínicas de estas neoplasias.¹⁶

Cada manifestación específica depende del efecto directo del tumor sobre las estructuras neuroanatómicas o en la fisiología del área comprometida. Por ejemplo, cuando hay lesiones intraventriculares se produce comúnmente cefalea, náuseas y vómito, de igual manera, estas pue-

den alterar la fisiología normal del líquido cefalorraquídeo produciendo una HTE que se acompaña de papiledema e hidrocefalia.¹⁷ En los casos en los cuales la neoplasia ejerce un efecto compresivo en las estructuras de la fosa posterior se pueden producir alteraciones visuales, ataxia, mareos y dolor cervical.¹⁷ Las convulsiones suelen ser características de localizaciones supratentoriales, corticales en la zona motora o con compromiso leptomeníngeo.¹⁷

Métodos Diagnósticos

El diagnóstico de las neoplasias asociadas al SNC debe ser realizado a través de una evaluación neurológica adecuada, la visualización del tumor por una técnica imagenológica, y finalmente la confirmación histopatológica por biopsia.¹⁸ Dichas técnicas de imagen, son utilizadas para determinar la localización, la actividad biológica e identificar los efectos que tiene el tratamiento sobre el paciente, por otro lado, también determinan recurrencia y progresión tumoral.¹⁹

Es importante destacar que los biomarcadores sanguíneos y del tejido tumoral, además de las técnicas de neuroimagen, principalmente la resonancia magnética (RM), corresponden a métodos estandarizados para la identificación de la etapa en la que se encuentra el tumor de un paciente.¹⁹

Otras técnicas como la tomografía por emisión de positrones (PET), ha centrado su uso principalmente en determinar el diagnóstico diferencial entre radio necrosis y tumor residual; además, estudios recientes han permitido identificar otras ventajas de esta técnica, tanto en la estadificación, evaluación de la extensión del tumor y la planificación del tratamiento adecuado.²⁰

A pesar de la gran relevancia que cobran los métodos de laboratorio y las imágenes, el papel del médico como examinador sigue siendo determinante para el diagnóstico. En un análisis descrito en la literatura con 3276 niños, se describió que <3% de los casos confirmados con tumores del SNC y acompañados de cefalea, no tenían alteraciones en el examen neurológico, además que cerca de 72 niños diagnosticados con tales tumores, 85% desarrollaron la sintomatología en dos meses.²¹

Algunas organizaciones a nivel mundial han llevado a cabo algunas estrategias para evitar el uso indiscriminado de ayudas imagenológicas debido a las cefaleas recurrentes. Dichas estrategias incluyen la participación de los pacientes; dentro de las iniciativas resalta la creación de un sitio web (HeadSmart) que ofrece información de la clínica de los tumores del SNC. De igual manera, se han establecido recomendaciones para saber cuándo ordenar una técnica de imagen: cuando persista la cefalea, adinamia o letargia por más de 4 semanas o luego de 2 semanas con náuseas, vómito o síntomas visuales.²¹

La citología de LCR es otra técnica disponible como herramienta diagnóstica, a pesar de una baja sensibilidad

<50%, posee una buena especificidad >95%, sin embargo en sólo 10 a 20% de las muestras de LCR se logran identificar células tumorales.¹⁴ Esta ayuda diagnóstica es un indicador de mal pronóstico en algunos casos según sus hallazgos, además permite la identificación de la enfermedad en etapa tardía.¹⁴

No obstante, en la actualidad se cuenta con un sinnúmero de técnicas moleculares que permiten identificar alteraciones genéticas importantes relacionadas con tumores cerebrales que facilitan la clasificación de los gliomas. Las vías de señalización que están involucradas en el glioblastoma son la RTK/RAS/PI3K (tirosina quinasas receptoras/RAt sarcoma/fosfatidilinositol-3-kinasa), la del p53 y la del Rb en las cuales se han identificado mutaciones y variaciones en el número de copias. Adicionalmente se pueden clasificar por la expresión del ARN mensajero y la metilación de ADN en neuronal, proneuronal, clásico y transcriptómico mesenquimal.²²

Las mutaciones detectadas por secuenciación completa de los exomas IDH1 e IDH2 (isocitrato deshidrogenasa) alteraron la clasificación de gliomas, ya que ambas mutaciones se encuentran tanto en tumores astrocíticos como oligodendrogliales, ya que actúan como punto de partida para la gliomagénesis; sin embargo cada tumor tiene una presentación genética particular y hay grandes diferencias entre los pediátricos y los de los adultos. Por ejemplo la codeleción del 1p/19q que es característica del oligodendroglioma además de mutaciones en el IDH y en la región del promotor del gen que codifica la telomerasa (TERTp).²²

Marcadores

Los marcadores moleculares permiten realizar un diagnóstico morfológico correcto además de realizar diferencias entre tumores similares que permiten hacer un abordaje correcto con el manejo de paciente, y de esta manera tener información más clara de la supervivencia y la respuesta terapéutica.²²

Dentro de dichos marcadores se han descrito quinasas que intervienen en procesos importantes de las células como la replicación, la reparación del ADN, la apoptosis, entre otros. Estas quinasas pertenecientes a familias que codifican proteínas que comparten alta identidad se denominan PLK1, PLK2 y PLK3. Sin embargo, el miembro que más se ha estudiado es PLK1, el cual se ha identificado el aumento de su expresión en algunos tumores, incluyendo el meduloblastoma; otras investigaciones han logrado determinar que podría jugar un papel importante en el pronóstico de un paciente.²³

La Organización Mundial de la Salud ha clasificado estas neoplasias en 2 grupos de tumores: 1. Según las células de origen, donde podemos encontrar los de células germinales y los no germinales; 2. Según su capacidad secretora, donde se incluyen los productores y no produc-

tores de hormonas. Dentro de los que poseen capacidad secretora, se han logrado identificar marcadores como: alfa-fetoproteína, hormona gonadotropina coriónica humana, fosfatasa alcalina placentaria o en otros casos la presencia del receptor c-Kit.²⁴

Los tumores de células germinales no pueden diferenciarse de otros con un estudio imagenológico, en estos casos se necesita biopsia y así clasificar la lesión tumoral, a menos que tenga marcadores específicos aumentados, lo cual evitaría un estudio histopatológico.²⁴

En un estudio realizado por Spreafico et al, se lograron identificar 147 proteínas asociadas a tumores del SNC y que pueden llegar a ser potenciales biomarcadores tumorales, entre ellas resaltan algunas como: el factor de crecimiento similar a insulina, el cual se ha relacionado con el meduloblastoma, las proteínas PCOLCE y COL1A1/2, en donde su incremento determina un aumento de la activación del colágeno tipo 1, que puede ser sugestivo de la presencia de tumores; entre otras.¹⁴

La detección de bandas de IgG en LCR, también funciona como un marcador patológico, sin embargo en algunos casos se suele encontrar como una única banda, en estos casos es más difícil el diagnóstico, sin embargo, algunos estudios han determinado que la identificación de bandas únicas de IgG se asocian a infecciones, linfomas, desmielinización, enfermedades paraneoplásicas, enfermedades del sistema nervioso periférico y esclerosis múltiple.²⁵

Conclusión

Los tumores de sistema nervioso central cobran una relevancia notable en la población pediátrica, principalmente debido a su comportamiento y pronóstico, el cual en muchas ocasiones es devastador y lleva a tasas de mortalidad notablemente altas; es por esto que se hace necesaria la búsqueda de nuevas ayudas que permitan un diagnóstico precoz y una técnica menos invasiva.

Referencias

1. Bishop AJ, McDonald MW, Chang AL, Esiashvili N. Infant brain tumors: incidence, survival, and the role of radiation based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(1):341-7.
2. Ramanauskienė E, Labanauskas L, Verkauskienė R, Šileikienė R. Early development of endocrine and metabolic consequences after treatment of central nervous system tumors in children. *Medicina (Kaunas).* 2014;50(5):275-80.
3. Peris-Bonet R, Martínez-García C, Lacour B, Petrovich S, Giner-Ripoll B, Navajas A, et al. Childhood central nervous system tumours --incidence and survival in Europe (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer.* 2006; 42(13):2064-80.

4. Ortega-Aznar A, Romero-Vidal FJ: Tumores del sistema nervioso central en la infancia: aspectos clínicopatológicos. *Rev Neurol.* 2004; 38: 554-64.
5. Zapata-Tarrés M, Ibarra-Ríos D, Cruz-Rodríguez IV, Juárez-Villegas LE, Peña-del Castillo H. Neoplasias malignas en el neonato. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2014; 71(5): 261-70.
6. Searles-Nielsen S, McKean-Cowdin R, Farin FM, Holly EA, Preston-Martin S, Mueller BA. Childhood brain tumors, residential insecticide exposure, and pesticide metabolism genes. *Environ Health Perspect.* 2010; 118(1):144-9.
7. Ferrís-Tortajada J, García-Castell J, López-Andreu JA, Pellicer-Porres C. Factores genéticos asociados a cánceres pediátricos. *An Esp Pediatr.* 1999; 50(1):4-13.
8. Nasterlack M. Pesticides and childhood cancer: An update. *Int J Hyg Environ Health.* 2007; 210: 645-57.
9. Morales-Suárez MM, Sanchez-Vergara AL, Rubio-López N, Llopis-González A. Exposición a factores ambientales y riesgo de tumores en el sistema nervioso central en niños: revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Salud Ambient.* 2014; 14(2):74-86.
10. Bunin GR, Robison LL, Biegel JA, Pollack IF, Rorke-Adams LB. Parental Heat Exposure and Risk of Childhood Brain Tumor: A Children's Oncology Group Study. *Am J Epidemiol.* 2006; 164(3):222-31.
11. Choi HS, Shim YK, Kaye WE, Ryan PB. Potential residential exposure to toxics release inventory chemicals during pregnancy and childhood brain cancer. *Environ Health Perspect.* 2006;114(7):1113-8.
12. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
13. Łastowska M, Trubicka J, Niemira M, Paczkowska-Abdulsalam M, Karkucińska-Więckowska A, Kaleta M, et al. ALK Expression Is a Novel Marker for the WNT-activated Type of Pediatric Medulloblastoma and an Indicator of Good Prognosis for Patients. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(6):781-7. doi: 10.1097/PAS.0000000000000847.
14. Spreafico F, Bongarzone I, Pizzamiglio S, Magni R, Taverna E, De Bortoli M, et al. Proteomic analysis of cerebrospinal fluid from children with central nervous system tumors identifies candidate proteins relating to tumor metastatic spread. *Oncotarget.* 2017. doi: 10.18632/oncotarget.17579.
15. Suárez A, Castellanos M, Simbaqueba A, Gamboa O. Aspectos clínicos y demora para el diagnóstico en niños con tumores del sistema nervioso central en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* 2011;15(3): 127-34.
16. Aragonés JH. Oncología para el pediatra de Atención Primaria (II): formas de presentación de las diferentes neoplasias infantiles. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2014;7(2):67-74.

17. Reni M, Mazzaa E, Zanona S, Gattab G, Vechtc CJ. Central nervous system gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;113: 213-34.
18. Guerra O. Diagnóstico temprano del cáncer en la infancia. *Rev Bol Ped*. 2014; 53(3): 159-61.
19. Di Rosa M, Sanfilippo C, Libra M, Musumeci G, Malaguarnera L. Different pediatric brain tumors are associated with different gene expression profiling. *Acta Histochem*. 2015; 117(4-5):477-85. doi: 10.1016/j.acthis.2015.02.010.
20. Vercher-Conejero JL, Gámez C. 18F-FDG positron emission tomography in oncology: main indications. *Radiologia*. 2016;58(4):303-19. doi:10.1016/j.rx.2016.03.007.
21. Goldman RD, Cheng S, Cochrane DD. Improving diagnosis of pediatric central nervous system tumours: aiming for early detection. *CMAJ*. 2017; 189(12):E459-E463. doi: 10.1503/cmaj.160074.
22. Park SH, Won J, Kim SI, Lee Y, Park CK, Kim SK, Choi SH. Molecular Testing of Brain Tumor. *J Pathol Transl Med*. 2017. ;51(3):205-23. doi:10.4132/jptm.2017.03.08.
23. Pezuk JA, Brassesco MS, de Oliveira RS, Machado HR, Neder L, Scrideli CA, et al. PLK1-associated microRNAs are correlated with pediatric medulloblastoma prognosis. *Childs Nerv Syst*. 2017;33(4):609-615. doi: 10.1007/s00381-017-3366-5.
24. Cormenzana M, Nehme D, Hernández C, Pérez A, Lassaletta A, Madero L. Intracranial germ cell tumours: A 21-year review. *An Pediatr*. 2017;(1):20-7. doi: 10.1016/j.anpedi.2016.03.005.
25. Ferraro D, Franciotta D, Bedin R, Solaro C, Cocco E, Santangelo M, et al. A multicenter study on the diagnostic significance of a single cerebrospinal fluid IgG band. *J Neurol*. 2017;264(5):973-8. doi: 10.1007/s00415-017-8480-5.