

Viernes 5 de febrero de 2016

Seminario:

Diagnóstico precoz y signos de alarma en oncohematología

Ponente/monitor:

■ **Tomás Acha García**

*Unidad de Oncología Pediátrica,
Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga.*

**Textos disponibles en
www.aepap.org**

¿Cómo citar este artículo?

Acha García T. Diagnóstico precoz y signos de alarma en oncohematología pediátrica. En: AEPap (ed). Curso de actualización Pediatría 2016. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2016. p. 199-208.

Diagnóstico precoz y signos de alarma en oncohematología pediátrica

Tomás Acha García

*Unidad de Oncología Pediátrica,
Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga
tachavalls@gmail.com*

RESUMEN

Los tumores en los niños son muy infrecuentes, pero debemos pensar en ellos; alguno de nuestros pacientes a lo largo de nuestra vida profesional puede presentar una leucemia o un tumor sólido. En un año se diagnostican 1100 nuevos casos en España en niños de 0-14 años, con una supervivencia de casi un 80% a los 5 años.

El papel del pediatra de Atención Primaria (AP) es pensar en ellos y realizar la exploración clínica y los estudios básicos para su diagnóstico lo antes posible, o su derivación a una Unidad de Oncología Pediátrica (UOP) en el caso de existir un diagnóstico de certeza.

El problema es que los signos y síntomas iniciales, son en muchas ocasiones similares a los de enfermedades banales y se podría retrasar el diagnóstico. Debemos tener siempre en cuenta la persistencia de estos síntomas y la insistencia de los padres, con visitas repetidas por el mismo motivo. Desde el punto de vista clínico, ¿qué importancia tiene el retraso en el diagnóstico?: se puede aumentar la carga celular tumoral, puede aumentar el estadije y hacer la cirugía más complicada.

Para valorar globalmente este problema podemos utilizar el índice precoz de fallecimientos (número de pacientes que fallecen en el primer mes desde el diagnóstico), posiblemente por fallos en la detección de casos o por derivaciones inadecuadas.

Podemos mejorar el diagnóstico precoz y los criterios de derivación utilizando las guías clínicas existentes (tipo NICE), considerando los tipos de tumores más frecuentes en la edad pediátrica.

INTRODUCCIÓN

Los tumores pediátricos son muy infrecuentes y su importancia cuantitativa con respecto al adulto es mínima: en España se diagnosticaron 205 000 casos de cáncer en 2013 y solo 1 100 en la edad pediátrica (0-14 años). Pero desde el punto de vista cualitativo, un tumor en un niño tiene un efecto devastador sobre él mismo y su familia, que se enfrentan a una época de su vida de lucha con sus consecuencias. Un niño de 5 años que se cura de un cáncer tiene una expectativa de vida de otros 70 años; un adulto de 60-70 años curado, de 10-15 años. La supervivencia a los 5 años en niños (80%) es muy superior a la de los adultos (60%), dado que los tumores pediátricos son muy quimiosensibles. Sin embargo, en general los gobiernos están más preocupados por el diagnóstico y tratamiento precoces del cáncer en el adulto y además no existen métodos de detección precoz masiva del cáncer infantil.

Los tipos de tumores más frecuentes también varían con la edad e incluso son bastante diferentes en la edad pediátrica y en la adolescencia: de 0-14 años las leucemias, los tumores del SNC y los linfomas son los más frecuentes, mientras que de 15 a 19 años destacan los linfomas, seguidos de las leucemias y los tumores germinales (Fig. 1 y 2).

Respecto a la importancia del diagnóstico precoz, al no existir en oncología pediátrica sistemas específicos de detección precoz, tendremos que mejorar en general la asistencia a estos pacientes para que se puedan diagnosticar lo antes posible, basándonos fundamentalmente en la mejora de la capacitación clínica de los pediatras de AP, ayudados por pruebas analíticas básicas e instrumentos de ayuda como las guías clínicas.

SIGNOS Y SÍNTOMAS PRECOCES

Los signos y síntomas iniciales pueden ser muy generales e inespecíficos y confundirse con los de otras enfermedades banales; de hecho en una revisión poblacional nacional de niños con cáncer realizada en Dinamarca¹ el valor predictivo positivo de los síntomas iniciales era muy

Figura 1. Tumores más frecuentes de 0 a 14 años

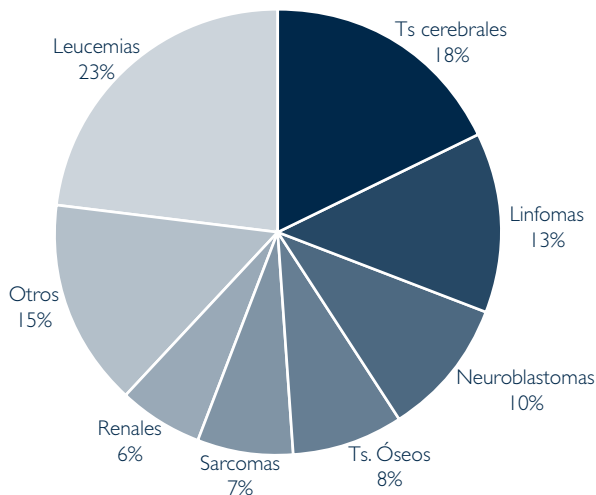
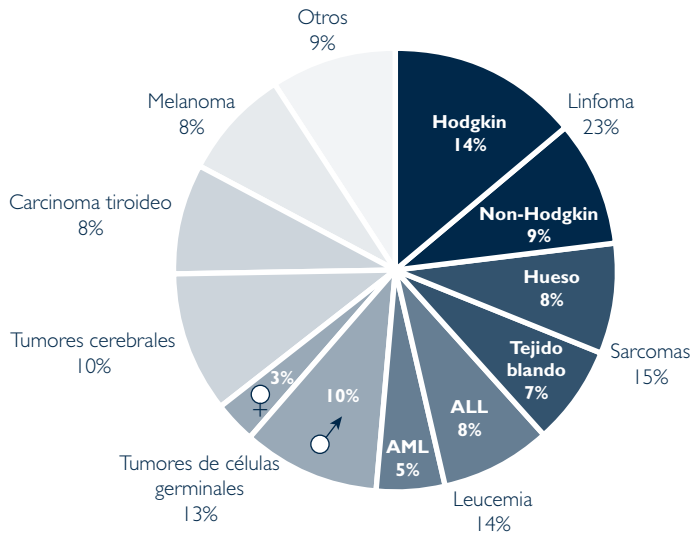


Figura 2. Tumores más frecuentes de 15 a 19 años



bajo y los mencionados con más frecuencia eran tan poco específicos como dolor; masa/tumefacción visible, cansancio, astenia, palidez, fiebre, cefalea, vómitos, sensación familiar de "algo raro" en el niño y pérdida de apetito. La media era de 2,4 síntomas por niño.

En las **leucemias** los signos y síntomas más frecuentes eran:

- Cansancio y debilidad (35%).
- Fiebre (30%).
- Dolor (28%).
- Palidez (26%).
- Infecciones frecuentes.
- Hematomas.

En los **linfomas**:

- Tumor visible (66%), seguido a bastante distancia por:

- Dolor (20%).
- Infecciones frecuentes (15%).
- Debilidad/cansancio.
- Palidez.

Tumores cerebrales:

- Cefalea (42%).
- Vómitos (35%).
- Otros síntomas neurológicos (35%).
- Debilidad/cansancio (15%).
- Náuseas.
- Vértigo.

Tumores óseos:

- Dolor (80%).

- Tumor visible (30%).
- Cojera (30%).
- Tumor palpable (15%).

Globalmente sólo el 20% presentaban síntomas de alarma y un 25% tenían síntomas vagos e inespecíficos.

Debemos considerar siempre, que con una historia clínica dirigida y una exploración básica, podemos hacer el despistaje de los tumores más frecuentes en la edad pediátrica. Con la observación de la piel (palidez, elementos purpúricos y hematomas), la valoración de todas las cadenas ganglionares (hiperplasias reactivas, características de las adenomegalias y localizaciones anormales), la palpación de hepato/esplenomegalia y masas abdominales, exploración neurológica detallada y palpación y visión de un tumor superficial; así como con la valoración de la presencia de cefaleas de características orgánicas y vómitos, la valoración del dolor óseo persistente que provoque consultas repetidas, y el estudio de una fiebre inexplicable por un foco concreto, vamos a poder descartar una gran parte de los tumores más frecuentes en la edad pediátrica y la adolescencia.

Todos estos signos y síntomas, junto con otros aún más inespecíficos² (convulsiones, otalgia, rinitis, epistaxis, diarrea, secreción vaginal), pueden ser el inicio de tumores onco-hematológicos. En la Tabla 1, se hace un pequeño resumen de los signos y síntomas que según su localización nos deben hacer pensar en distintos tumores.

Analizando específicamente los signos y síntomas más frecuentes, debemos alarmarnos cuando presenten las siguientes características:

Cefalea

- Predominio matutino y que despierte al niño por la noche.
- Duración: menos de 6 meses y más de 2 semanas.
- Si se asocia a vómitos “en escopetazo”.

- Si se asocia a signos de focalidad neurológica.
- Cuando se acompaña de talla baja o diabetes insípida.

Fiebre

- Duración prolongada (más de 1 semana) sin foco aparente.
- Cuando se asocia a un síndrome constitucional (astenia, anorexia, pérdida de peso).
- Si se asocia a otros síntomas: sudoración nocturna, dolor osteoarticular.
- Si se acompaña de otras alteraciones de la exploración:
 - Adenomegalias.
 - Palidez.
 - Hepatoesplenomegalia.
 - Mucositis.
 - Hematomas, petequias.

Adenomegalias

- Tamaño de más de 2,5 cm que no responden a tratamiento antibiótico de una semana de duración.
- Persistencia prolongada (más de 1 mes) o crecimiento muy rápido.
- Consistencia dura, adheridas a planos profundos, sin signos inflamatorios, formando aglomerados.
- Localización supraclavicular; retroauricular o epitroclear.
- Si se acompañan de síntomas sistémicos, alteraciones de la radiografía de tórax (masa mediastínica), hepatoesplenomegalia, palidez, púrpura o hematomas.

Tabla 1. Localización de signos y síntomas y correlación con posibles tumores

Signos/Síntomas	Posible Tumor
Malestar, fiebre, adenomegalias	Linfoma, Leucemia, S. Ewing, Neuroblastoma
Cabeza y cuello	
Cefalea, náuseas, vómitos	Tumor cerebral, Leucemia
Convulsión febril	Tumor cerebral
Otalgia	Sarcoma partes blandas
Rinitis	Sarcoma partes blandas
Hemorragia nasal	Leucemia
Faringitis	Sarcoma partes blandas
Adenomegalias	Neuroblastoma, Tumor tiroideo, Sarcoma partes blandas,
Exoftalmos	Linfoma, Leucemia, Linfoma, RMS, HCL
Tórax	
Masa de partes blandas	Sarcoma partes blandas, S. Ewing
Tumoración ósea	S. Ewing, Neuroblastoma
Ganglios aumentados	Linfoma, Leucemia
Abdomen	
Pared abdominal: partes blandas	Sarcoma partes blandas, S. Ewing
Masa abdominal, diarrea, vómitos, HEM	Neuroblastoma, T. Wilms, Linfoma, RMS, Tumor hepático, Leucemia
Genito-urinario	
Hematuria	T. Wilms, Sarcoma partes blandas
Alteraciones vesicales	Sarcoma vésico-prostático
Vaginitis	Sarcoma partes blandas
Masa testicular	Sarcoma partes blandas, Tumor germinal, Leucemia
Músculo-esquelético	
Masa partes blandas, tumor en hueso/dolor	Rabdomiosarcoma, S. Ewing, Linfoma, Osteosarcoma, PNET, Neuroblastoma, Leucemia

RMS: rabdomiosarcoma; HCL: histiocitosis de células de Langerhans.

■ Las indicaciones de biopsia son: si el tamaño es mayor a 2,5 cm no existen signos de infección, si persiste más de 6 semanas, si son supraclaviculares y si se acompañan de síntomas sistémicos¹⁰.

Dolor osteoarticular

- Sin antecedente traumático.
- Con otras manifestaciones sistémicas.

■ Curso insidioso, provoca consultas repetidas.

■ Localización difusa.

■ Asociación a masa de partes blandas u ósea.

■ Asociado a alteraciones en hemograma, adenomegalias, fiebre de origen desconocido, palidez, púrpura.

Masa abdominal

- Es uno de los hallazgos más frecuentes en un niño con cáncer.
- El diagnóstico dependerá de la edad, historia clínica, síntomas y exploración.
- Según la edad, durante el periodo neonatal lo más frecuente son las malformaciones (genito-urinarias y digestivas), entre 1-5 años el neuroblastoma, tumor de Wilms, hepatoblastoma y el LNH, sarcomas y hepatocarcinoma en niños mayores.
- Localización: diferentes diagnósticos según localización en abdomen superior, medio e inferior y pelvis (Tabla 2).

Tumor cutáneo o de partes blandas

- Aparición en el recién nacido (RN) y crecimiento posterior (no hemangiomas).
- Crecimiento rápido y progresivo.
- Consistencia dura y tamaño mayor de 3 cm.

Tumor sacro-coxígeo

- Merecen atención especial pues son benignos en el RN y evolucionan a tumores germinales malignos en meses.
- Se palpan con tacto rectal.

Tabla 2. Masas abdominales: diagnósticos más frecuentes según su localización

Localización	Tumores malignos	Tumores benignos
Abdomen superior	T. Wilms Neuroblastoma Leucemia/Linfoma Hepatoblastoma/HCC Tumores germinales Sarcomas	Hidronefrosis Riñón multiquistico/poliquístico Trombosis venal renal Nefroma mesoblástico Hemorragia adrenal Estenosis pilórica Esplenomegalia Quiste de colédoco Enf. de depósito
Abdomen medio	Linfoma NH NB/PNET Tumores germinales Sarcomas	Duplicación intestinal Quiste mesentérico Invaginación Hiperplasia linfoide Absceso apendicular Material fecal/meconio Ascaris
Abdomen inferior y pelvis	Tumores ováricos Tumores germinales Sarcomas	Globo vesical Quiste ovárico Hidrometrocolpos Mielomeningocele anterior Embarazo Enf. inflamatoria pélvica

HCC: carcinoma hepatocelular; NB: neuroblastoma; PNET: tumor neuroectodérmico primitivo periférico.

- Es fundamental su detección precoz: tratamiento con cirugía.

Afectación orbitaria/ocular

- Proptosis: por neuroblastoma, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, linfoma e histiocitosis.
- Estrabismo de nueva aparición en niños mayores de 3 meses.
- Leucocoria.

Todas estas recomendaciones en cuanto a valoración de signos y síntomas, tienen un único objetivo final: que podamos hacer un diagnóstico lo más precoz posible de estos niños o lo que es lo mismo, que el retraso en el diagnóstico sea mínimo³. Es bien conocido que en algunos tipos de tumores se producen retrasos muy importantes entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico final; destaca que la media en días de retraso en el diagnóstico de los tumores cerebrales^{6,9} era de 211 días, 223 días en la enfermedad de Hodgkin, 182 días en el sarcoma de Ewing y bajaba considerablemente en el resto de tumores.

Se han analizado los factores de los que dependen estos retrasos a veces tan importantes. El primero de ellos es la edad del niño⁴, apreciándose que en los lactantes y niños pequeños los padres están continuamente en contacto con ellos y por tanto observan mucho antes los signos y síntomas precoces; en el caso de niños mayores y adolescentes existe mucho menos control por parte de los padres y en ocasiones ocultan los signos y síntomas que puedan presentar por vergüenza o por desinterés. Otros factores que pueden influir es la falta de acceso a los servicios médicos si el medio social del niño es muy bajo o que el nivel cultural de la familia sea deficiente. Si consideramos el tipo de tumor, ya hemos mencionado previamente que el retraso es mayor en el caso de tumores cerebrales, óseos y linfoma de Hodgkin, diagnosticándose antes los tumores abdominales, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y los linfomas no Hodgkin. En general también podemos decir que los tumores

más agresivos se suelen diagnosticar antes y los tumores más benignos suelen tener una larga evolución y un retraso en el diagnóstico importante.

En el cáncer infantil no existen pruebas de screening masivo y cuando se ha intentado, como en el caso del neuroblastoma, con determinación de catecolaminas en la orina de los RN se ha visto que no tiene repercusión en la supervivencia.

Un parámetro que se valora internamente en la actualidad es el índice de fallecimientos precoces: refleja el número de casos que fallecen por cáncer en la infancia durante el primer mes desde su diagnóstico. Puede significar, si es elevado, fallos en la detección de casos, derivación inadecuada (a centros no especializados) o complicaciones precoces de los tratamientos realizados (sepsis, complicaciones de la quimioterapia, mortalidad por cirugía). Los datos publicados por el Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER) de EE. UU. para el periodo de 1993-95 son de 1,5%, en Italia (años 90) de 1,8% y en España (RETI-SEHOP) de 2,11% para el periodo 1995-2004.

El retraso en el diagnóstico puede llevar a la familia a sentirse culpable o tratar de culpabilizar a alguien (al otro miembro de la pareja, al pediatra, al sistema sanitario), conlleva con mayor frecuencia una mala relación con los profesionales sanitarios y lleva a las familias a buscar soluciones en la medicina alternativa. También puede influir en la morbilidad de los tratamientos y en el pronóstico/supervivencia, aunque es difícil de demostrar; dado que la agresividad y los factores pronósticos iniciales de un tumor pueden no verse influenciados por el retraso en el diagnóstico^{5,7}.

ALTERACIONES DE EXÁMENES ANALÍTICOS BÁSICOS Y ESTUDIOS DE IMAGEN

Si nos encontramos alguno de los síntomas o signos de alarma referidos, podemos solicitar exámenes complementarios básicos que debemos saber interpretar; también se puede producir la situación inversa, que hayamos solicitado alguna analítica por otro motivo y nos encontremos alteraciones importantes cuyo significado debemos conocer.

La analítica más frecuente que solicitamos es el hemograma, sistemático y sedimento de orina; y como pruebas de imagen destacan la radiografía de tórax y radiografía simple del aparato locomotor.

Alteraciones en el hemograma

- Pancitopenia: la LLA se manifiesta por fallo medular y en muy pocos casos el hemograma es normal al diagnóstico. Más del 90% de nuevos casos presentan anemia, trombopenia o ambas.
 - Un 25% de las LLA tienen menos de 5000 leucocitos/mm³ sin blastos en sangre periférica.
 - Un 33% de casos de leucemia mieloide aguda (LMA), pueden tener leucopenia en el diagnóstico (frecuente en la LA promielocítica).
 - Si existe pancitopenia o alteración de 2 de las 3 series está indicado realizar aspirado y biopsia de médula ósea (MO).
- Anemia: si se afecta sólo la serie roja y descartamos enfermedad renal crónica y eritroblastopenia transitoria, todos los niños con anemia normocítica y normocrómica persistente y sin aumento de reticulocitos serán candidatos a estudio de MO.
- Trombopenia aislada severa: lo más probable es que sea producida por una púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).
- Leucopenia: si se presenta aislada lo más frecuente es que se produzca por infecciones virales o por neutropenia congénita. Pensar en leucemia si se asocia a dolor óseo y visceromegalia.
- Leucocitosis:
 - Un 50% de las LLA tienen más de 20 000 leucocitos/mm³.
 - Pueden tener más de 100 000 leucocitos/mm³ sobre todo las LLA de células T, algunas LMA y en pocos casos de LLA pre-B.

- En estos casos habrá numerosos BLASTOS en sangre periférica.

Indicaciones de realizar aspirado/biopsia de médula ósea

1. Depresión significativa de una o más series, no explicable por otros motivos.
2. Presencia de BLASTOS en extensión periférica.
3. Presencia de cambios leuco-eritroblásticos en extensión de sangre periférica.
4. Asociación con adenomegalias o alteraciones en el hemograma no explicables por otro motivo.
5. Asociación con masa mediastínica anterior.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Radiografía de tórax

Es la prueba que vamos a solicitar con más frecuencia, sobre todo ante la sospecha de una masa torácica (mediastínica fundamentalmente) o para completar el estudio ante la presencia de adenomegalias patológicas, alteraciones en el hemograma que nos sugieran la posibilidad de leucemia/linfoma o cuadro clínico sugerente de enfermedad de Hodgkin.

En el **parénquima** pulmonar; aunque son muy infrecuentes, nos podemos encontrar sobre todo el blastoma pleuropulmonar y las metástasis pulmonares (en "suelta de globos") de otros tumores, sobre todo del tumor de Wilms o nefroblastoma, del sarcoma de Ewing y del osteosarcoma.

En el **mediastino**: entre un 55-70% de las masas mediastínicas son malignas y se pueden localizar en los tres compartimentos clásicos:

Anterior: las masas de esta localización son más frecuentes en niños mayores y suelen ser malignas. Las más frecuentes son:

- Linfomas (sobre todo T).
- Tumores tímicos.
- Teratomas.
- Tumores de tiroides.
- Angiomas y lipomas.

Medio: con frecuencia son malignas y sobre todo de origen linfático.

- Linfoma de Hodgkin.
- Extensión directa de tumores abdominales (neuroblastoma).
- Metástasis ganglionares de tumores abdominales (neuroblastoma, rhabdomyosarcoma y tumores germinales).

Posterior: masas de origen neurogénico y suelen ser malignas en los niños más pequeños.

- Neuroblastoma, ganglioneuroma y neurofibroma.
- Sarcomas tipo Ewing.

Radiografía simple del aparato locomotor

Es el estudio de imagen indicado ante la presencia de dolor osteoarticular persistente localizado, sobre todo de huesos largos.

- La afectación metafisaria con lesiones esclerosas (formadoras de hueso), despegamiento cortical externo dando lugar al triángulo de Codman e imágenes espiculadas de reacción perióstica en forma de rayos de sol naciente, son típicas del osteosarcoma.

- Las lesiones permeativas/líticas metafiso-diafisarias, con reacción perióstica en hojas de cebolla o lesiones mixtas líticas/escleróticas del esqueleto axial, nos dirigirán hacia el sarcoma de Ewing.

- Hasta un 40% de los niños con LLA pueden tener por lo menos una alteración radiológica esquelética, que suelen ser las bandas radiolúcidas metafisarias, acompañadas en ocasiones de osteopenia, esclerosis, lesiones líticas y erosión cortical subperióstica.

GUÍAS CLÍNICAS

Las guías de práctica clínica (GPC) se definen como un "conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes" (Definición de GPC del IOM –*Institute of Medicine*– Washington, D.C. USA).

A nivel internacional, en el Reino Unido tanto la red escocesa SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) así como el instituto NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) son dos pilares fundamentales como modelo y experiencia en la publicación de GPC. En España a partir de 2006 se inicia el programa de elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud (SNS) coordinado por Guía Salud, dependiente del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Centrándonos en el tema del diagnóstico precoz del cáncer infantil, en 2005 el NICE⁸ publica unas guías "CG 27 *Referral guidelines for suspected cancer*" (Guía de derivación ante la sospecha de cáncer), en las que se incluye una parte dedicada a los tumores pediátricos más frecuentes; se incluyen unas recomendaciones escritas con los síntomas de alarma más importantes para la sospecha de leucemias, tumores del SNC, neuroblastoma, tumor de Wilms, sarcomas de partes blandas y óseos y retinoblastoma. Además se establecen unos diagramas de flujo para cada tipo de tumor, en los que se determina la urgencia de la derivación a una UOP, según los signos y síntomas que presenten los niños afectos. En cada uno de los apartados se establece el grado de evidencia de cada recomendación y se determina el grado

de urgencia de la derivación. En la adaptación a nuestro medio se han establecido los tipos de derivación inmediata (el paciente debe ser visto en un centro con UOP en las horas siguientes), urgente (se debe ver en 48-72 horas) y preferente (antes de 2 semanas).

Con motivo del Día Internacional del Niño con Cáncer de 2013, organizado en España por la FEPNC (Federación Española de Padres de Niños con Cáncer) y cuyo lema era "Signos tempranos de alarma en los niños con cáncer", se propone por parte de SEHOP, la FEPNC y AEPap, la traducción y adaptación de la guías NICE para su difusión y aplicación en nuestro país.

Estas guías se presentarán durante este curso de formación y su difusión se realizará fundamentalmente a través de las web pediátricas (AEP y consejerías de salud).

CONCLUSIONES/ACCIONES

- Inicio de la enseñanza de esta patología en las Facultades de Medicina.
- Potenciar el papel docente de los pediatras oncólogos con los pediatras de AP y los médicos de familia (adolescentes y adultos jóvenes).
- Los pediatras de AP no deben olvidar que existe el cáncer infantil.
- Estar concienciados de la labor importante del pediatra de AP en el diagnóstico precoz.
- La realización de una historia clínica básica y la valoración adecuada de los síntomas de alarma pueden colaborar de forma importante en el diagnóstico inicial.
- Utilización y difusión de las GPC.
- Mejorar sistemas de derivación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahrensberg JM, Hansen RP, Vedsted P, Olesen F, Schroder H. Presenting symptoms of children with cancer: a primary-care population-based study. *Br J Gen Pract.* 2012;62:e458-65.
2. Allen-Rhoades W, Steuber CP. Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. En: Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. 7.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2016. p. 101-12.
3. Msefer Alaoui F. Diagnóstico precoz del cáncer en el niño. Manual de formación para los médicos del primer nivel de atención. 1.^a ed. Lima (Perú): Empreintes Edition; 2010.
4. Dommett RM, Redaniel MT, Stevens MCG, Hamilton W, Martin RM. Features of childhood cancer in primary care: a population-based nested case-control study. *Br J Cancer.* 2012;106:982-7.
5. Neal RD. Do diagnostic delays in cancer matter? *Br J Cancer.* 2009;101 Suppl 2:S9-12.
6. 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.
7. Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer.* 2007;110:703-13.
8. National Institute for Clinical Excellence. The guidelines manual. London: National Institute for Clinical Excellence; 2012. [Fecha de acceso 27 nov 2014]. Disponible en <http://www.nice.org.uk/article/pmg6/resources/non-guidance-the-guidelines-manual-pdf>
9. Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J Pediatr.* 1991;119:725-32.
10. Locke R, Comfort R, Kubba H. When does an enlarged cervical lymph node in a child need excision? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78:393-401.
11. Chu TPC, Shah A, Walker D, et al. Pattern of symptoms and signs of primary intracranial tumours in children and young adults: a record linkage study. *Arch Dis Child.* 2015;100:1115-22.