

Mesa Redonda: Oncología y cuidados paliativos

Signos de alarma para la detección precoz del cáncer en Pediatría desde Atención Primaria

H. GONZÁLEZ GARCÍA

Jefe de Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de divulgar los signos de alarma para la detección precoz del cáncer en Pediatría desde Atención Primaria es *intentar disminuir, en lo posible, el tiempo hasta el diagnóstico desde el inicio de los síntomas*, lo que redundará en mejorar el pronóstico de los niños que lo padecen, puesto que el retraso en el diagnóstico se puede relacionar, en algunos casos, con estadios avanzados que influyen en la supervivencia.

Desde el inicio de los síntomas hasta que los padres realizan la primera consulta médica ocurre el denominado "tiempo o intervalo del paciente", y dentro de este periodo puede originarse un primer retraso que se atribuye a los padres o cuidadores cuando tardan en realizar la consulta. A continuación desde la primera consulta médica hasta el diagnóstico transcurre el "intervalo médico", donde se puede originar un nuevo retraso, en este caso de los profesionales hasta llegar al diagnóstico final. De esta manera, una importante labor de los pediatras de Atención Primaria es ayudar a disminuir el tiempo hasta el diagnóstico, reconociendo los signos de alarma y también divulgarlos entre las familias, lo que contribuirá a la detección precoz del cáncer y la consecuente derivación ante la sospecha, lo que permitirá a los niños con cáncer el acceso rápido al diagnóstico y tratamiento multidisciplinar^(1,2).

PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE EL CÁNCER EN PEDIATRÍA Y DEL ADULTO

El cáncer infantil es una patología de gran relevancia socio-sanitaria, con características diferentes del cáncer del adulto. Los tumores infantiles tienen un conjunto de características propias que los distinguen de las neoplasias de los adultos; presentando diferencias etiológicas, biológicas, histopatológicas, genómicas, de latencia y terapéuticas. Se ha postulado que en adultos se requiere la suma de alteraciones genéticas, al menos cinco, para desarrollar un tumor, a diferencia de ciertos tumores infantiles, donde se requerirían tan solo dos⁽³⁾.

De acuerdo con los datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en España en 2021 se diagnosticaron 276.239 casos nuevos de cáncer en todas las edades⁽⁴⁾. En los adultos los cánceres más comunes son de origen epitelial y, en muchos casos, están relacionados con una exposición mantenida a agentes mutagénicos. El riesgo de padecer un cáncer en la edad adulta aumenta con la edad. Así, en adultos predominan los adenocarcinomas de diversos tipos (mamaario, pulmonar, prostático, colorrectal, etc.), influenciados tras largos tiempos de latencia a factores externos cancerígenos, y representan casi el 80% de los casos, seguidos de tumores hematopoyéticos y son más excepcionales los sarcomas. El cáncer en el adulto es potencialmente prevenible evitando exposiciones ambientales relacionadas con las neoplasias

Correspondencia: Dr. Hermenegildo González García. Jefe de Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. C/ Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid
Correo electrónico: hermeneg@gmail.com

© 2022 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

epiteliales. La supervivencia en España en la actualidad se sitúa en un 55,3% en los hombres y 61,7% en las mujeres⁽⁴⁾.

En la infancia la incidencia es mucho menor. En España se diagnostican al año aproximadamente 1.100 casos en menores de 14 años (incidencia de 155 casos/millón de niños) y 1.400 casos en menores de 18 años. Los tipos de cáncer más frecuentes en la infancia son los hematológicos (leucemias y linfomas), los tumores del sistema nervioso central (SNC), neuroblastoma y sarcomas, siendo excepcionales los epiteliales. La supervivencia en países desarrollados se aproxima o incluso supera el 80%. A pesar de que en la infancia el cáncer es una enfermedad rara, en el tramo de edad de 1 a 14 años es la primera causa de muerte. En España fallecen 192 menores de 14 años por cáncer, lo que supone 4 niños fallecidos a la semana por este motivo⁽⁵⁾. El cáncer infantil es menos prevenible por la mayor influencia de factores genéticos, aunque se están investigando la influencia de factores ambientales y epigenéticos para intentarlo.

SÍNTOMAS Y SIGNOS DE ALARMA PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER INFANTIL

Como en otras áreas de nuestra especialidad y consustancial con la Pediatría, las primeras manifestaciones del cáncer en los niños *son muy inespecíficas*, fenómeno inversamente proporcional a la edad de aparición. Así se ha descrito que aumentan la posibilidad de cáncer en los niños con los siguientes signos y síntomas:

- Fiebre persistente o recurrente.
- Palidez.
- Masas en cabeza y cuello.
- Masas abdominales.
- Adenopatías.
- Alteraciones motoras.
- Hematomas y otros signos de sangrado.
- Astenia.
- Cefalea.
- Anormalidades visuales.
- Dolor y síntomas musculoesqueléticos.

Estos síntomas o signos de forma aislada tienen un escaso valor predictivo, salvo para las masas abdominales, puesto que el cáncer en los niños es muy poco frecuente. La combinación progresiva de algunos de ellos, sin embargo, es frecuente como forma de presentación de niños con neoplasias y puede ayudar al diagnóstico precoz. Algunos autores recomiendan considerar *la preocupación persistente de los padres por los síntomas de sus hijos* como un motivo para estudio o derivación^(1,6).

La persistencia de alguno o algunos combinados de estos síntomas o signos sin una causa clara que lo explique o bien la reiteración de consultas por los padres, tres o más consultas en 3 meses, aumentan notablemente la posibilidad de neoplasias en Pediatría^(7,8).

Teniendo en cuenta las anteriores circunstancias, la realización de una historia clínica completa y minuciosa junto con una exploración física general y por aparatos, contribuirán a establecer los criterios de derivación para la mayoría de los casos. Se abordan a continuación las formas clínicas más frecuentes de presentación junto con los signos de alarma a tener en cuenta en cada una de ellas.

Fiebre persistente y síntomas constitucionales

La fiebre persistente o de origen desconocido es motivo de preocupación en los pacientes pediátricos. La causa más frecuente en Pediatría es de origen infeccioso y solamente entre un 6 y 20% de los casos serán neoplasias, seguidas de cerca por las enfermedades del tejido conjuntivo^(1,9). Las principales neoplasias que se manifiestan inicialmente como fiebre prolongada, asociada a síntomas constitucionales como astenia, anorexia y pérdida de peso, son las *leucemias y linfomas y algunos tumores sólidos* como el neuroblastoma y sarcoma de Ewing.

La leucemia es el cáncer infantil más frecuente, representando más del 25% del total de casos^(5,10). La asociación de fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, palidez, hematomas o petequias y adenopatías es muy frecuente como forma de presentación en la leucemia infantil. No es infrecuente encontrar además astenia, anorexia, pérdida de peso y dolores de extremidades⁽¹¹⁾. Ante un niño con fiebre prolongada o con la asociación de algunos de los síntomas o signos anteriores se debe realizar de forma preferente, en menos de 48 horas, un hemograma y frotis periférico, que en caso de leucemia es muy frecuente encontrar *alteraciones en las series sanguíneas*, habitualmente con afectación de al menos dos series: neutropenia y trombopenia, anemia y trombopenia, leucocitosis con anemia y trombopenia; o menos frecuentemente con afectación de solo una de ellas. En niños con la asociación de petequias y hematoesplenomegalia la derivación para realizar analítica ha de ser inmediata por el alto grado de sospecha de leucemia^(1,10,11).

Adenopatías

El hallazgo de adenopatías es muy usual en Pediatría asociadas a infecciones y como estas son muy comunes en la infancia, la palpación de pequeños ganglios a nivel cervical, axilar o inguinal se considera normal en los niños. Se valorarán como patológicas: el aumento de tamaño por encima de

1 cm en ganglios cervicales y axilares, 1,5 cm en inguinales y 0,5 cm en epitrocleares, así como la consistencia pétreo, la superficie irregular, la existencia de ulceración cutánea o la fijación a planos profundos^(1,12,13).

Los signos de alarma para cáncer en relación a las adenopatías por sí mismas son: **el tamaño mayor de 3 cm, el crecimiento rápido en ausencia de signos inflamatorios, la consistencia dura, la fijación a planos profundo, la localización supraclavicular o axilar, generalizada** (más de 2 cadenas ganglionares no contiguas), **o confluyente**. Igualmente se consideran signos de alarma **la asociación de adenopatías con clínica constitucional o síntomas B de linfomas, la presencia de masas abdominales, hepatoesplenomegalia dura, signos de dificultad respiratoria, palidez, ictericia o sangrado**^(1,12,13).

La exploración de las adenopatías debe incluir todos los territorios ganglionares accesibles: occipitales, retroauriculares, preauriculares, región parotídea, submandibulares, submentoniales, regiones anterior y posterior de cuello, supraclaviculares, infraclaviculares, axilares, epitrocleares, inguinales y región poplítea.

Masa mediastínica

El descubrimiento de una masa mediastínica es poco frecuente en Pediatría y generalmente son de origen maligno, lo más habitual asociado a linfomas, por lo que precisan de **derivación inmediata**.

Los síntomas que se asocian con el posterior hallazgo de una masa mediastínica y que por tanto se consideran de alerta para el cáncer en niños son^(1,14,15):

- Lo más frecuente son niños que se realiza la radiología de tórax por asociar otros síntomas generales como los **síntomas B de los linfomas**: fiebre prolongada, sudoración nocturna, pérdida de peso, pero que no presentan síntomas relacionados con la masa mediastínica.
- **Signos obstructivos de vías aéreas de presentación o evolución tórpida o atípica** (estridor, tos productiva o sibilancias). En este caso se considera necesario realizar una radiografía de tórax a los niños antes de instaurar un tratamiento con corticoides, ante la posibilidad de que en realidad presenten un síndrome linfoproliferativo y que el tratamiento corticoideo desencadene complicaciones como un síndrome de lisis tumoral o el retraso diagnóstico.
- **Disfagia**, por compresión esofágica.
- **Síndrome de vena cava superior**: plétora facial, cefalea, visión borrosa, tos, dolor torácico, ortopnea que aumenta con el Valsalva, hipotensión y fallo cardiaco.
- **Síntomas por compresión medular**: dorsalgia en banda o radicular que aumenta con el Valsalva, debilidad de

la marcha, pérdida de fuerza y alteraciones sensoriales y esfinterianas.

- **Síndrome de Horner** (ptosis, miosis y enoftalmos) en el Neuroblastoma por lesión de la vía simpática.

La masa mediastínica en Pediatría es más frecuente en *mediastino anterior* asociado a linfomas no Hodgkin y LLA-T en niños escolares. Se asocia a linfoma de Hodgkin en *mediastino medio*, habitualmente acompañada de adenopatías supraclaviculares en niños escolares y adolescentes. En niños lactantes y preescolares la masa mediastínica se asocia con Neuroblastoma y la localización más frecuente es en *mediastino posterior*^(1,14).

Masas abdominales

Las masas abdominales son una forma de presentación de tumores pediátricos y aunque existen numerosas causas benignas es obligado estudiarlas de forma preferente, en no más de 48 horas, por sus implicaciones etiológicas y pronósticas.

El hallazgo por los padres o por el pediatra durante una exploración rutinaria, sin aparente sintomatología acompañante suele ser una de las maneras de apreciarlas. En este caso se ha de tener en cuenta que en los niños, más aun en el lactante, hay estructuras abdominales palpables de forma fisiológica como el hígado, bazo, riñones, aorta abdominal, colon sigmoide, heces y la columna vertebral⁽⁴⁾. Cuando se asocian síntomas se suelen manifestar por dolor, obstrucción intestinal o urinaria, hematuria o síntomas generales constitucionales y sudoración nocturna.

Aunque se suelen describir diferentes etiologías malignas y benignas dependiendo de la localización anatómica abdominal (superior, medio e inferior), desde el punto de vista oncológico es más práctico diferenciar los posibles casos por edades dentro de la infancia.

Así, ante una masa abdominal en el **periodo neonatal** el pronóstico suele ser más favorable puesto que predominan las causas benignas y dentro de ellas las más frecuentes son la hidronefrosis asociada a malformaciones renales y las malformaciones digestivas, siendo menos frecuentes en este periodo las causas tumorales como los teratomas y el neuroblastoma^(1,15,16).

En el **lactante y preescolares** el hallazgo de una masa abdominal, como hallazgo casual o asociado a síntomas, obliga a descartar siempre el neuroblastoma y el tumor de Wilms por su frecuencia e importancia. Muchos de los niños con **neuroblastoma** presentan al diagnóstico síntomas de carácter sistémico asociados a enfermedad metastásica, simulando el debut de una leucemia, junto con algunos síntomas o signos más específicos de este tumor: proptosis, dolor de espalda no

justificado, debilidad en miembros inferiores, retención urinaria no justificada, nódulos subcutáneos en lactantes y masa abdominal. La hematuria macroscópica en un niño, aunque infrecuente, puede ser la primera manifestación de **tumor de Wilms**, por lo que es preciso la derivación del paciente de forma urgente si se asocia a masa abdominal^(6,15,16).

En niños **escolares y adolescentes** con masa abdominal son más frecuentes los linfomas, tumores mesenquimales y tumores ováricos en niñas. Así el linfoma no Hodgkin a estas edades se puede presentar con clínica de dolor abdominal junto con signos de obstrucción intestinal o invaginación intestinal y palpación o hallazgo de masa abdominal^(15,16).

El diagnóstico se basará en la realización de sucesivas exploraciones complementarias, destacando como prueba inicial la ecografía abdominal, complementada posteriormente por resonancia magnética y/o TAC, marcadores tumorales (enolasa y catecolaminas en neuroblastoma, alfafetoproteína y BetaHCG en tumores germinales ováricos y hepatoblastomas, eritropoyetina en tumor de Wilms...) y pruebas dirigidas a establecer el estadio tumoral como el PET-TAC en linfomas o MIBG (meta-yodo-benzil-guanidina) en neuroblastoma⁽¹⁶⁾.

Masas de partes blandas

Los sarcomas de tejidos blandos se originan de las células mesenquimales primitivas. El más frecuente es el **rabdomiosarcoma** que se origina de las células mesenquimales que darán lugar al músculo estriado y pueden mostrar variedad anatomopatológica embrionario, alveolar y pleomórfico. Aparece en niños de entre los 2 y 6 años y menos frecuente en niños de más edad. Los sarcomas de tejidos blandos **no rabdomiosarcomas** son más frecuentes en adolescentes^(6,18).

Los sarcomas de tejidos blandos se suelen manifestar por el hallazgo de una **masa en cualquier localización, de crecimiento progresivo, consistencia dura y asociando adenopatías**. Una localización frecuente es la genitourinaria que puede presentarse por masa abdominal asociada o no a retención urinaria, hematuria o flujo persistente o tumefacción de escroto. La localización en cabeza y cuello puede manifestarse por masa palpable o bien proptosis simulando una celulitis orbitaria, retención nasal unilateral u otorrea. La variedad botrioide del rabdomiosarcoma embrionario se desarrolla bajo la superficie mucosa de orificios corporales, como vagina y nariz, formando múltiples proyecciones polipoides que forman racimos^(8,18).

Dolor óseo o articular

El dolor musculoesquelético localizado o generalizado en un motivo frecuente de consulta en Atención Primaria. Lo más frecuente son de causa traumática, por sobrecarga

y las osteocondrosis (Köhler, Legg-Calvé-Perthes, Osgood-Schlatter, Scheuermann...). Menos frecuentes infecciones osteoarticulares, patología reumática y tumores.

En caso de **dolor óseo localizado** persistente, asimétrico, progresivo, que responde mal a los analgésicos y que despierta por la noche hay que descartar los tumores óseos primitivos más frecuentes: el osteosarcoma y sarcoma de Ewing. Pueden asociar fracturas patológicas y palpación de masas duras sobre la localización afecta⁽¹⁹⁾.

El **dolor musculoesquelético generalizado** se suele referir como dolores de extremidades inferiores, de espalda y artralgiyas o artritis y pueden ser síntomas significativos de leucemia linfoblástica, linfomas no Hodgkin y metástasis de neuroblastoma y sarcoma de Ewing. Así, se recomienda que ante una artritis oligoarticular asimétrica con citopenia/s y dolor nocturno, descartar el diagnóstico de leucemia antes de administrar corticoide⁽²⁰⁾.

Cefalea y síntomas o signos neurológicos

El diagnóstico en los niños de **tumor cerebral**, el segundo grupo tumoral en la infancia, puede ser muy difícil al inicio, pues sobre todo los más pequeños, son incapaces de referir sus síntomas. El curso puede ser insidioso y con manifestaciones poco específicas como **cambios de carácter, irritabilidad o vómitos**. Finalmente, suelen aparecer síntomas más específicos como la **cefalea persistente acompañada de vómitos, matutinos o despiertan por la noche**, consecuencia de la hipertensión endocraneal o hidrocefalia. Es frecuente que los pacientes inicien el curso de la enfermedad con un solo síntoma añadiéndose progresivamente hasta seis síntomas o signos al diagnóstico del tumor⁽²¹⁾. Los **síntomas o signos focales o acompañantes** que progresivamente aparecen son^(21,22):

- Hemiparesia, hipertonía e hiperreflexia en los tumores supratentoriales.
- Diplopía, ataxia y nistagmos en los tumores infratentoriales.
- Convulsiones de nueva aparición o atípica.
- Anomalía en el fondo de ojo.
- Diabetes insípida.
- Cambios de comportamiento.
- Reducción del campo o agudeza visual.
- Pubertad adelantada o retrasada.
- Fontanela abombada, aumento del perímetro cefálico, pérdida de hitos del desarrollo y ausencia de seguimiento ocular en menores de dos años.

Anomalías oculares

Se relacionan con posibilidad de tumores infantiles la leucocoria, el estrabismo súbito, la pérdida de agudeza

visual, la proptosis con o sin dolor ocular y el síndrome opsoclono-mioclono.

El tumor intraocular más frecuente en la infancia es el **retinoblastoma** y su signo guía la leucocoria. Supone un 3% del total de tumores en la infancia y hasta un 30% son bilaterales. El diagnóstico suele realizarse entre el primer y tercer año de vida y hasta un 40% son hereditarios. Desde el nacimiento y en las sucesivas revisiones en salud los pediatras están habituados a explorar el reflejo rojo pupilar. En caso de leucocoria, si se descartan las cataratas congénitas, habrá que pensar en el retinoblastoma y en todo caso la derivación será preferente. En casos de retinoblastomas familiares desde recién nacido se precisa seguimiento oftalmológico seriado^(1,23).

En caso de proptosis además del retinoblastoma hay que descartar el neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, linfoma, histiocitosis o recaídas de leucemias. El síndrome de opsoclono-mioclono (movimientos oculares rápidos involuntarios multidireccionales, mioclonías, ataxia y alteraciones del comportamiento) es un síndrome paraneoplásico asociado a neuroblastoma^(1,8,24).

SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER

Los síndromes de predisposición son condiciones genéticas que predisponen al cáncer. Se deben sospechar cuando:

- Existen varios casos de cáncer en la familia, habitualmente el mismo tipo.
- Afectación de varias generaciones a una edad más temprana que en la población general.
- Tumores bilaterales o multifocales.
- Más de un tumor primario en la misma persona.
- Presencia de tumores en asociación con defectos del desarrollo: sobrecrecimiento corporal generalizado o asimétrico, dismorfías, malformaciones congénitas o retraso mental.

A diferencia del adulto en el cáncer infantil las medidas preventivas se consideran actualmente ineficaces. No obstante, la identificación de susceptibilidad hereditaria podría ser muy relevante para el paciente y su familia por la posibilidad de instaurar medidas preventivas para la detección precoz. La mayoría de los genes implicados en la predisposición genética al cáncer se deben a mutaciones en genes supresores de tumores⁽²⁵⁾. En población de 0 a 19 años afectados de cáncer se ha encontrado que hasta en un 8,5% de los casos presentaron mutaciones germinales predisponentes, frente a un 1% de mutaciones en población sana⁽²⁶⁾.

A nivel práctico hemos de tener en cuenta **las condiciones genéticas más frecuentes** que predisponen al cáncer en Pediatría, como la mayor tendencia a leucemias en niños con síndrome de Down; el riesgo de padecer tumor de Wilms en caso de niños afectados de aniridia, de hemihipertrofia congénita, de sobrecrecimiento corporal asimétrico o los afectados de síndrome de Beckwith-Wiedeman; el riesgo aumentado de gliomas y otros tumores en los pacientes con neurofibromatosis, el retinoblastoma hereditario, el síndrome de Li-Fraumeni (mutación en P53) y los síndrome de inestabilidad cromosómica (anemia de Fanconi, ataxia-telangiectasia y síndrome de Bloom). La lista completa de las condiciones genéticas de predisposición es muy extensa y puede consultarse en la bibliografía^(1,27).

En la actualidad existen paneles que estudian estas mutaciones mediante la aplicación de las nuevas técnicas de secuenciación genética, *next-generation sequencing* (NGS), que nos permiten cuando hay sospecha de síndrome de predisposición por los criterios anteriormente citados, poder establecer el diagnóstico e implantar medidas de seguimiento del caso y de la familia para el diagnóstico precoz.

CONCLUSIONES

Es función de los equipos de Pediatría de Atención Primaria reconocer los síntomas y signos para el diagnóstico precoz de los procesos tumorales de la infancia, lo que contribuirá a disminuir el tiempo hasta el diagnóstico en estos procesos procediendo a la derivación preferente a Unidades de Oncohematología Pediátricas ante la sospecha de cáncer. Aunque el pronóstico final de cada caso se ve muy influenciado también por la propia biología del tumor, se considera que el diagnóstico precoz puede influir de manera crucial en la supervivencia libre de eventos en la mayoría de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Losa Frías V, Herrera López M, Cabello García I, Navas Alonso PI. Cómo sospechar cáncer en Atención Primaria. *Pediatr Integral*. 2021; XXV(6): 283-95.
2. Lethaby CD, Picton S, Kinsey SE, Phillips R, Van Laar M, Feltbower RG. A systematic review of time to diagnosis in children and young adults with cancer. *Arch Dis Child*. 2013; 98: 349-55.
3. Ganjavi H, Malkin D. Genetics of childhood cancer. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; 401: 75-87.
4. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021. [Consultado el 10 de marzo de 2022]. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf.

5. Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines MS, Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2020. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de Valencia; 2021.
6. NICE. Suspected cancer recognition and referral: symptoms and findings. Actualizado el 15 de diciembre de 2021. [Acceso el 10 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.
7. Dommett RM, Redaniel T, Stevens MCG, Martín RM, Hamilton W. Risk of childhood cancer with symptoms in primary care: a population-based case-control study. *Br J Gen Pract*. 2013; 63: e22-9.
8. Organización Panamericana de la Salud. Diagnóstico temprano del cáncer en la niñez. Washington, DC: OPS; 2014.
9. Chien YL, Huang FL, Huang CM, Chen PY. Clinical approach to fever of unknown origin in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017; 50(6): 893-8.
10. González García H, Garrote Molpeceres R, Urbaneja Rodríguez E, Gutiérrez Meléndez P, Herráiz Cristóbal R, Pino Vázquez MA. Differences in incidence and survival to childhood cancer between rural and urban areas in Castilla y León, Spain (2003–2014). A Strobe-compliant study. *Medicine*. 2018; 97: e12797.
11. Clarke RT, Van Den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: A systematic review and metaanalysis. *Arch Dis Child*. 2016; 101: 894-901.
12. Grant CN, Aldrink J, Lautz TB, et al. Lymphadenopathy in children: A streamlined approach for the surgeon - A report from the APSA Cancer Committee. *J Pediatr Surg*. 2021; 56(2): 274-81.
13. 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(3): 393-401.
14. Green K, Behjati S, Cheng D. Fifteen minute consultation: Obvious and not so-obvious mediastinal masses. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2019; 104: 298-303.
15. Nasir S, Jabbar R, Rehman F, Khalid M, Khan MR, Haque A. Morbidity and Mortality Associated With Pediatric Critical Mediastinal Mass Syndrome. *Cureus*. 2020; 12(6): e8838.
16. Kim HHR, Hull NC, Lee EY, Phillips GS. Pediatric Abdominal Masses: Imaging Guidelines and Recommendations. *Radiol Clin North Am*. 2022; 60(1): 113-29.
17. Golden CB, Feusner JH. Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. *Pediatr Clin North Am*. 2002; 49(6): 1369-viii.
18. Skapek SX, Ferrari A, Gupta AA, et al. Rhabdomyosarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1): 1.
19. Redondo A, Bagué S, Bernabeu D, Ortiz-Cruz E, Valverde C, Alvarez R, et al. Malignant bone tumors (other than Ewing's): clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up by Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017; 80(6): 1113-31.
20. Brix N, Rosthøj S, Herlin T, Hasle H. Arthritis as presenting manifestation of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Arch Dis Child*. 2015; 100: 821-5.
21. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Jenkins A, Grout J, MacKie S, et al. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumours. *Eur J Pediatr*. 2012; 171: 87-93.
22. Walker D, Wilne S, Grundy R, Kennedy C, Neil, Dickson A, et al. A new clinical guideline from the Royal College of Paediatrics and Child Health with a national awareness campaign accelerates brain tumor diagnosis in UK children - "headSmart: Be Brain Tumour Aware." *Neuro Oncol*. 2016; 18: 445-54.
23. Ortiz MV, Dunkel IJ. Retinoblastoma. *J Child Neurol*. 2016; 31(2): 227-36.
24. Blaes F, Dharmalingam B. Childhood opsoclonus-myoclonus syndrome: diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2016; 16(6): 641-8.
25. Carrasco Salas P, Lapunzina P, Pérez-Martínez A. Predisposición genética al cáncer infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2017; 87(3): 125-7.
26. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2336-46.
27. Coury SA, Schneider KA, Schienda J, Tan WH. Recognizing and managing children with a pediatric cancer predisposition syndrome: A guide for the pediatrician. *Pediatr Ann*. 2018; 47: e204-16.