

Tumores de región pineal en niños: ¿es la resección total necesaria? Experiencia en un centro de referencia

Enrique López-Aguilar,^a María del Carmen Garza-González,^b Mariana Ortíz-Azpiqueta,^b Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola,^c Ana Rioscovian-Soto,^b Hermilo de la Cruz-Yáñez,^d Yadira Betanzos-Cabrera^b

Pineal region tumors in children: is gross-total resection necessary? A single-center experience

Background: Survival of children with pineal region tumors has increased significantly in the last decade; these tumors have an insidious outcome associated with endocrine disorders with high morbidity and mortality, especially after gross resection. The objective was to report the survival, outcome, morbidity and mortality according to type of surgery, histology and treatment in children with pineal region tumors.

Methods: This retrospective study included all patients of 17 years or less with diagnosis of pineal region tumor, who went over a period of 10 years to a children's hospital. A histopathological review was made, and the extent of resection was determined. The survival was also estimated.

Results: Forty-six patients were included, out of which 36 had complete medical records and adequate pathologic material. Gross resection was performed in 24 (66.6 %), and biopsy in 12 (33.3 %); 23 (88 %) patients died; hydroelectrolytic imbalance was the cause of 14 deaths (60 %) and the other nine (39.1 %) were secondary to tumor progression. Ten-years survivals among patients treated with gross resection and biopsy were 52 and 75 %, respectively ($p = 0.7$). Endocrine alterations were observed in 13 patients (36.1 %); in 10 of these (76.9 %) the total resection was performed.

Conclusion: Pineal region tumors in children can be treated with diagnostic biopsy, followed by adjuvant treatment consisting of chemotherapy and radiotherapy.

Aunque la supervivencia de los niños con tumores de la región pineal ha aumentado significativamente en la última década, estos generalmente están asociados con trastornos endocrinos, sobre todo secundarios a la resección quirúrgica, e inducen una alta morbilidad y mortalidad en estos pacientes.¹

La glándula pineal es un órgano derivado del techo del diencéfalo que se desarrolla durante el segundo mes de gestación. Esta glándula funciona como un transductor neuroendocrino que sincroniza la liberación hormonal con las fases de luz oscuridad.^{1,2}

A consecuencia de la variabilidad histológica de los distintos componentes de la región pineal, existe una amplia representación de tumores que pueden desarrollarse en la región.^{1,2,3}

Los tumores de la región pineal son más comunes en niños que en adultos y representan entre 0.4 y 2 % del sistema nervioso central (SNC) de tumores primarios en los niños. Son más frecuentes en niños entre 1 y 12 años y se presentan más en el sexo masculino, con una proporción de 3 a 1. Los tumores en esta región tienen una amplia variabilidad histológica y pueden surgir de tres fuentes de células: las células del parénquima pineal (17 %), el tejido glial que rodea a la glándula pineal o de tejidos embrionarios ectópicos (15 %) y las células germinales totipotenciales (40-65 %) que han migrado a esta región durante la embriogénesis. Cada tipo tiene diferentes características biológicas y de comportamiento.^{2,3}

Aunque las metástasis extracraneales no son frecuentes, la incidencia de diseminación leptomeníngea de los tumores del parénquima pineal es significativa y varía en función de la histología tumoral. El 19 % de los pineoblastomas y el 12 % de los tumores de células germinales presentan signos de diseminación a través del líquido cefalorraquídeo (LCR) en el momento del diagnóstico. La determinación en el suero y en el LCR de marcadores tumorales es una evaluación preoperatoria de gran utilidad. De forma conjunta con los estudios de neuroimagen, los resultados pueden sugerir la estirpe tumoral. En general se considera que los tumores secretores tienen un comportamiento más agresivo

Keywords

Pineal neoplasms
Neuroendocrine tumors

Palabras clave

Neoplasias pineales
Neoplasias neuroendocrinas

^aJefatura de Servicio de Oncología

^bServicio de Oncología

^cDirección de Educación e Investigación en Salud

^dDirección General

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Enrique López-Aguilar

Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22528

Correo electrónico: elopezaguilar@hotmail.com

Recibido: 14/08/2014

Aceptado: 01/09/2015

Introducción: la supervivencia de los niños con tumores de la región pineal se ha incrementado en la última década; estos tienen una evolución insidiosa asociada con los desórdenes endocrinológicos y una alta morbilidad y mortalidad, sobre todo después de la resección. El objetivo es reportar la supervivencia, la morbilidad y mortalidad según el tipo de cirugía, la histología y el tratamiento en un grupo de niños con tumores de la región pineal.

Métodos: estudio retrospectivo que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de tumor de la región pineal menores de 17 años de edad que acudieron en un periodo de 10 años a un hospital de pediatría. Se realizó una revisión histopatológica, se determinó la extensión de la resección y se estimó la supervivencia.

Resultados: se incluyeron 46 pacientes, 36 de los cuales tenían expediente completo y material de patología adecuado. La resección total se realizó en 24 (66.6 %) y biopsia en 12 (33.3 %); fallecieron 23 pacientes (88 %) y fue el desequilibrio hidroelectrolítico la causa de 14 defunciones (60 %) y la progresión tumoral la causa de las 9 defunciones restantes (39.1 %). La sobrevida a 10 años de los pacientes tratados con resección total y biopsia fue del 52 y 75 %, respectivamente, con una $p = 0.7$; se presentaron alteraciones endocrinológicas en 13 (36.1%) pacientes de los cuales a 10 (76.9 %) se les realizó la resección de la tumoración.

Conclusión: los tumores de la región pineal en niños se pueden tratar con biopsia diagnóstica seguida de tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia.

Resumen

y se asocian a un peor pronóstico. La determinación de marcadores tumorales en el suero y el LCR también es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento de estos tumores. En general, las determinaciones en el LCR poseen mayor sensibilidad que las séricas.³

Los marcadores tumorales son especialmente útiles en el estudio diagnóstico de los pacientes con tumores germinales, tumores que mantienen características moleculares de su origen embrionario y que, en ocasiones, pueden expresar proteínas como alfafetoproteína y fracción beta de la hormona gonadotrofina coriónica (beta-HGC).

En el estudio de los tumores de la región pineal, es fundamental la realización de pruebas de neuroimagen para evaluar sus características morfológicas, su tamaño, su vascularización y las relaciones anatómicas circundantes.^{1,3}

La glándula pineal es una estructura cerebral medial profunda, rodeada de una importante red vascular arterial y venosa y de estructuras centro-encefálicas vitales. Por este motivo, el abordaje quirúrgico de los tumores de la región pineal es de alta complejidad.³

Debido a las elevadas cifras de morbimortalidad observada con el tratamiento quirúrgico de los tumores de la región pineal, Torkildsen propuso en 1948 el tratamiento conservador de estos tumores mediante derivación del LCR y radioterapia, reservando la extirpación quirúrgica exclusivamente para los tumores radiorresistentes.³

Aunque el diseño de nuevos abordajes quirúrgicos ha reducido las tasas de mortalidad asociadas a cirugía aún observamos una morbilidad y mortalidad elevadas, las cuales se deben al tratamiento quirúrgico secundario, principalmente a alteraciones neuroendocrinas entre las cuales encontramos diabetes insípida (15 %), insuficiencia adenohipofisaria, trastornos de la termorregulación, trastorno del comportamiento alimenticio, trastorno del sueño y complicaciones neurológicas (signos piramidales, trastornos sensitivos,

alteración de la memoria, síndrome extrapiramidal por compromiso de los núcleos de la base, crisis convulsivas).^{3,4,5,6}

El manejo de los tumores de la región pineal depende actualmente de diagnóstico histológico preciso, aunque en un gran porcentaje de estas lesiones (cercano al 61 %) el tratamiento se inicia sin la confirmación diagnóstica, ya que la profundidad del tumor y la presencia de estructuras vitales adyacentes constituyen una dificultad para el tratamiento quirúrgico, además de las secuelas neurológicas y neuroendocrinas comentadas, por lo que se prefiere la realización solamente de biopsia de la lesión o incluso el tratamiento conservador, realizando diagnóstico por imagen y con la confirmación por marcadores tumorales en sangre periférica o LCR, con tratamiento conservador con derivación quirúrgica cuando existe hidrocefalia, radioterapia y quimioterapia adyuvante.⁶⁻¹³

La resección total oscila entre el 8 y el 83 % en los estudios de la región pineal, aunque las técnicas de imagen y los métodos quirúrgicos para el tratamiento del sistema nervioso central continúan mejorando. Sin embargo las limitaciones quirúrgicas y secuelas posquirúrgicas en estos tumores permanecen, por lo cual es válido realizar en estos pacientes el diagnóstico mediante marcadores tumorales e imagen.¹⁴⁻¹⁹

Métodos

Este estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México. Se incluyeron todos los pacientes de 17 años de edad o menos en un periodo de 10 años que fueron diagnosticados con tumores de la región pineal.

La herramienta de diagnóstico utilizada para estos pacientes consistió en una historia clínica, los datos clínicos, el examen físico, técnicas de neuroimagen,

tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (MRI).

Todos los pacientes fueron diagnosticados por el estudio histopatológico del material obtenido durante la cirugía (biopsia o resección). La extensión de la resección se determinó a partir del informe del procedimiento, así como de imágenes postoperatorias.

Las laminillas fueron revisadas por un neuropatólogo cegado a la evolución clínica de los pacientes.

Todos los pacientes fueron sometidos a imágenes de rutina después de la cirugía, y durante el tratamiento con quimioterapia y radioterapia después del tratamiento a intervalos apropiados. La quimioterapia adyuvante y la radioterapia se administraron según la evaluación histopatológica. Los horarios de quimioterapia se basaron en la histopatología del tumor, y el régimen de carboplatino vincristina (carboplatino 350 mg/m² días 1, 2 y 14, y vincristina 2 mg/m² día 1 y 14, cursos repetidos cada cuatro semanas durante 12 meses) se utilizó para los astrocitomas de bajo grado y el régimen de ICE (ifosfamida 2 gr/m² días 1, 2 y 3, carboplatino 400 mg/m² en el día 1 y etopósido 100 mg/m² día 1, 2 y 3 más Mesna 100 % de la dosis correspondiente a ifosfamida días 1, 2, 3, 4, cursos repetidos cada cuatro semanas durante 12 meses) se utilizó para los tumores de células germinales y los pineoblastomas.

La histopatología, el potencial para la siembra metastásica y el grado del tumor fueron tomados en cuenta al calcular la dosis y el alcance de la irradiación que se administraron en el cráneo o eje espinal.

Se calcularon los valores medios y medianos basados en las características demográficas de los pacientes. El método de Kaplan-Meier se utilizó para estimar

la supervivencia global, y una comparación de las curvas de supervivencia para los diferentes grupos se realizó mediante log-rank *test*.

Resultados

De 46 pacientes con el diagnóstico de tumor de la región pineal que fueron atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo de 10 años, 36 tenían antecedentes médicos completos y material histopatológico adecuado disponible para su revisión; los restantes 10 pacientes tenían datos clínicos incompletos, por lo que se excluyeron en este estudio retrospectivo.

De los 36 pacientes estudiados 24 (66.6 %) eran varones y 12 (33.3 %) mujeres, con una relación masculino-femenino de 2:1 (cuadro I). La mediana de edad fue de 8.8 años (rango de 1 a 15 años).

Los síntomas de presentación incluyeron signos compatibles con deterioro del flujo del LCR que incluyeron: dolor de cabeza, náuseas y vómitos en 26 pacientes (72.2 %); síndrome de Parinaud (parálisis de la mirada conjugada hacia arriba) en 11 (30.5 %); en cuatro pacientes (11.1 %) se presentó síndrome diencéfálico (malnutrición, apariencia de alerta, alteración autonómica); se presentaron trastornos visuales en 16 pacientes (44.4 %) y en ocho (22.2 %) diabetes insípida.

Se realizó resección en 24 pacientes (66.6 %) y biopsia solo en 12 (33.3 %).

Los resultados de la revisión histopatológica fueron los siguientes: tumores germinales en 26 pacientes (72 %); tumores del parénquima pineal en ocho (23 %) y se identificaron tumores de origen glial solamente en dos pacientes (5 %).

La quimioterapia adyuvante se administró a los 36 pacientes, de acuerdo con los siguientes esquemas de quimioterapia: los 34 pacientes diagnosticados con un tumor de células germinales y tumores del parénquima pineal (94.4 %) recibieron régimen ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) y a los dos pacientes con tumor glial (5 %) se les administró el régimen que incluía carboplatino más vincristina.

Se administró radioterapia a 32 de los pacientes (88.8 %) con dosis entre 24 y 54 Gy, según su histología, la ubicación y la difusión de su tumor; los otros cuatro (11.1 %) pacientes no eran candidatos, porque uno era menor de dos años de edad y tres tuvieron complicaciones postoperatorias que dieron lugar a la muerte en los cuatro meses posteriores a la cirugía.

En cuanto al estado de los pacientes se reportaron 14 defunciones (38.8 %), de las cuales cinco (35.7 %) fueron secundarias a desequilibrio hidroelectrolítico y las otras nueve (64.2 %) secundarias a progresión tumoral.

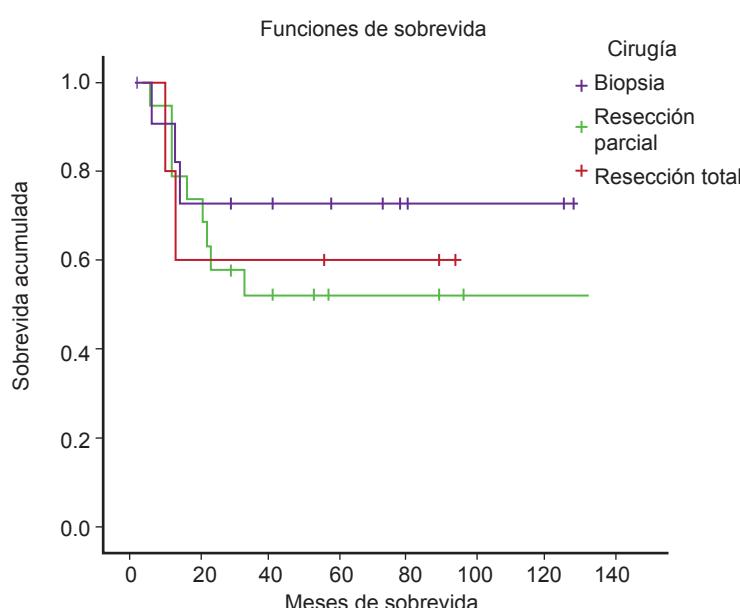


Figura 1 Sobrevida de acuerdo con cirugía de 36 pacientes con tumor de la región pineal

Cuadro I Características de los pacientes incluidos en el estudio

Paciente	Edad (en meses)	Sexo	QT	Diagnóstico	Cirugía (resección)	Sobrevida (meses)	Estado actual	Síndrome neuroendocrino
1	58	F	ICE	TNEP	Parcial	29	Vivo	No
2	102	M	2	Germinoma	Parcial	75	Vivo	No
3	132	M	ICE	Germinal mixto	Total	10	Muerto	No
4	108	M	2	GERMINOMA	Biopsia	58	Vivo	Diabetes insípida
5	12	F	ICE	TNEP	Biopsia	6	Muerto	No
6	24	M	ICE	TNEP	Parcial	33	Muerto	No
7	132	M	2	Germinoma	Total	94	Vivo	No
8	92	M	ICE	Germinal mixto	Total	56	Vivo	No
9	90	M	ICE	Germinal mixto	Parcial	41	Vivo	No
10	174	M	2	Germinal mixto	Parcial	57	Vivo	No
11	150	M	ICE	Germinoma	Parcial	53	Vivo	No
12	108	M	2	Germinoma	Parcial	76	Vivo	Diabetes insípida
13	67	F	2	Germinal mixto	Parcial	131	Vivo	Diabetes insípida
14	38	F	ICE	TNEP	Parcial	21	Muerto	No
15	152	M	2	Germinoma	Biopsia	80	Vivo	Diabetes insípida
16	183	M	2	Germinoma	Biopsia	73	Vivo	No
17	119	M	2	Germinal mixto	Parcial	96	Vivo	Diabetes insípida
18	126	M	2	Germinal mixto	Total	13	Muerto	No
19	47	M	ICE	Germinal mixto	Parcial	22	Muerto	No
20	68	F	ICE	TNEP	Biopsia	14	Muerto	No
21	180	F	ICE	Germinoma	Parcial	12	Muerto	Diabetes insípida
22	96	M	2	Germinal mixto	Parcial	23	Muerto	No
23	171	M	ICE	Germinal mixto	Parcial	16	Muerto	No
24	108	M	ICE	Germinal mixto	Biopsia	128	Vivo	No
25	120	F	ICE	Germinoma	Biopsia	78	Vivo	No
26	72	F	1	LGA	Biopsia	13	Muerto	Diabetes insípida
27	144	M	ICE	Germinal mixto	Biopsia	125	Vivo	No
28	120	F	ICE	Germinal mixto	Biopsia	41	Vivo	No
29	96	M	1	LGA	Parcial	77	Vivo	Diabetes insípida
30	48	F	ICE	TNEP	Parcial	6	Muerto	Diabetes insípida
31	96	M	ICE	TNEP	Parcial	12	Muerto	Diabetes insípida
32	72	F	ICE	Germinal mixto	Parcial	12	Muerto	Diabetes insípida
33	144	F	ICE	TNEP	Total	89	Muerto	Diabetes insípida
34	120	M	ICE	Germinoma	Biopsia	29	Vivo	No
35	144	M	ICE	Germinoma	Parcial	89	Vivo	Diabetes insípida
36	156	M	ICE	Germinal mixto	Biopsia	2	Muerto	No

TNPE = tumor neuroendocítico primitivo; ICE = fosfamida, carboplatino, etopósido; LGA = astrocitoma de bajo grado

De los 36 pacientes 13 (36.1 %) presentaron disfunción de la hipófisis; a 10 de los cuales (76.9 %) se les realizó resección total de la tumoración.

La tasa de supervivencia global al año, a los cinco y a los 10 años fue de 80, 56 y 56 %, respectivamente.

De acuerdo con la histología del tumor la supervivencia global a 10 años entre los pacientes con tumores de células germinales y pineoblastomas, que fueron los dos tipos más comunes de tumores pineales encontrados en este estudio retrospectivo, fue del 72 y

24 % ($p = < 0.05$), respectivamente, por lo que hubo una asociación estadística significativa. Se identificaron dos casos de astrocitomas de la región pineal, uno ha muerto y el otro está vivo después de 10 años.

A 10 años la supervivencia global entre los pacientes tratados con resección total o resección parcial frente a la biopsia fue de 52 y 75 %, respectivamente ($p = 0.7$), sin que hubiera una asociación estadísticamente significativa.

Discusión

Los tumores de la región pineal representan solamente de 0.4 al 2 % de todos los tumores del SNC. Se presentan más frecuentemente en la primera década de la vida lo cual concuerda con el estudio realizado.

En la literatura mundial se reporta que los tumores pineales tienen una relación hombre-mujer similar a la unidad, sin embargo en este estudio se reporta un predominio por el sexo masculino de 2:1.

Los porcentajes en frecuencia de acuerdo con la estirpe histológica de los tumores de la región pineal fueron similares a lo reportado en la literatura (tumores germinales 72 %, tumores del parenquima pineal 24 % y astrocitomas 5 %).

La sintomatología con la cual se presentaron los pacientes fueron síntomas relacionados con deterioro del flujo del líquido cefalorraquídeo, trastornos visuales, síndrome de Parinaud, diabetes insípida y síndrome diencefálico, lo cual coincide con los reportes internacionales.

Muchos pacientes con tumores en la región pineal se presentan con signos y síntomas de hidrocefalia obstructiva y esto a menudo requiere ya sea derivaciones de ventrículo o una tercera ventriculostomía endoscópica, que en muchas ocasiones es la única cirugía realizada en estos pacientes debido a las difi-

cultades quirúrgicas y a la secuelas que se presentan secundarias a la cirugía.

En otros centros especializados en tumores de la región pineal se lleva a cabo la resección quirúrgica entre 8 y 83 % de los casos, lo cual evidencia que hay controversia en cuanto a realizar o no la resección, ya sea parcial o total de la tumoración debido a la morbilidad que conlleva dicho tratamiento. En el presente estudio se realizó la resección parcial o total en el 66.6 % de los pacientes.

Encontramos que en 10 (76.9 %) de los 13 (36.1%) pacientes que presentaron disfunción hipofisiaria con trastornos neuroendocrinos, se realizó resección total de la tumoración, lo cual tiene importancia clínica debido a que se presenta una mayor morbilidad secundaria al procedimiento quirúrgico. Aunque no se logró encontrar una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia, sí encontramos una mayor morbilidad asociada con un tratamiento quirúrgico agresivo (figura 1).

Consideramos que una baja morbilidad y menos efectos secundarios permanentes son el objetivo principal del tratamiento del cáncer infantil, por lo cual este debe de ser lo menos agresivo posible; en los tumores de la región pineal en niños se puede realizar solamente una biopsia diagnóstica seguida de tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia a la cual tienen una buena respuesta dichos tumores y con lo que se logrará una disminución de los efectos secundarios de una cirugía agresiva. Asimismo, en los casos en los que el diagnóstico se puede realizar con marcadores tumorales y los estudios de imagen debemos reservarnos el realizar biopsia e iniciar tratamiento cuanto antes, esto para reducir las secuelas debidas al tratamiento quirúrgico agresivo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Gillheeney SW, Saad A, Chi S, Turner C, Ullrich NJ, Goumnerova L, et al. Outcome of pediatric pineoblastoma after surgery. *J Neurooncol*. 2008;89(1):89-95.
2. Yazici N, Varen A, Söylemezoğlu F, Zorlu F, Kutlu T, Akyüz C, et al. Pineal region tumors in children: a single center experience. *Neuropediatrics*. 2009;40(1):15-21.
3. Navas-García M, Goig-Revert F, Villarejo-Ortega FJ, Robla J, de Prada I, Madero L et al. Tumores de la región pineal en la edad pediátrica. Presentación de 23 casos y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol*. 2011;52(11):641-52.
4. Kumar P, Tatke M, Sharma A, Singh D. Histological analysis of lesions of the pineal region: a retrospective study of 12 years. *Pathol Res Pract*. 2006;202(2):85-92.
5. Cho BK, Wang KC, Nam DH, Kim DG, Jung HW, Kim HJ. Pineal tumors: experience with 48 cases over 10 years. *Childs Nerv Syst*. 1998;14(1-2):53-8.
6. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemoter Rep*. 1966 Mar;50(3):163-70.
7. Echeverría M, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist* 2008;13(6):690-9.
8. Ray P, Jallo GI, Kim RY, Kim BS, Wilson S, Kothbauer K, et al. Endoscopic third ventriculostomy for tumor related hydrocephalus in a pediatric population. *Neurosurg Focus*. 2005;19(6):E28.

9. Sawamura Y, de Tribolet N, Ishii N, Abe H. Management of primary intracranial germinomas: Diagnostic surgery or radical resection. *J Neurosurg.* 1997;87(2):262-6.
10. Balmaceda C, Finlay J. Current advances in the diagnosis and management of intracranial germ cell tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004;4(3):253-62.
11. Packer RJ, Cohen BH, Cooney K. Intracranial germ cell tumors. *Oncologist.* 2000;5(4):312-20.
12. Jubran RF, Finlay J. Central nervous system germ cell tumors. controversies in diagnosis and treatment. *Oncology (Williston Park).* 2005; 19(6):705-11.
13. Cho BK, Wang KC, Nam DH, Kim DG, Jung HW, Kim HJ, et al. Pineal tumors, experience with 48 cases over 10 years. *Child Nerv Syst.* 1998;14(1):53-8.
14. Kang JK, Jeun SS, Hong YK, Park CK, Son BC, Lee IW. Experience with Pineal region tumors. *Childs Nerv Syst.* 1998;14(1-2):63-8.
15. Al Hussaini M, Sultan Iyad, Abuirmileh N. Pineal gland tumors: experience from the SEER database. *J Neurooncol.* 2009; 94(3):351-8. Texto libre <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2804886/>
16. Brat DJ, Parisi JE, Kleinschmidt-DeMasters BK, Yachnis AT, Montine TJ, Boyer PJ, et al. Surgical neuropathology update. a review of changes introduced by the WHO classification , 4th edition.. *Pathologists* 2008; 132(6):993-1007.
17. Konovalov ANPD, Pitskhelauri DI. Principles of treatment of the pineal region tumor. *Surg Neurol.* 2003;59(4); 250-68.
18. Regis J, Bouillot P, Rouby-Volot F, Figarella-Branger D, Dufour H, Peragut JC.. Pineal region tumors and the role of stereotactic biopsy; review of the mortality and morbidity , and diagnostic rates in 370 cases. *Neurosurgery* 1996; 39(5):907-12.discussion912-4.
19. Gilles FH, Tavaré CJ, Becker LJ, Burger PC, Yates AJ, Pollack IF, et al. Pathologist interobserver variability of histologic features in childhood brain tumors. results from the CCG-945 study. *Pediatr Dev Pathol.* 2008; 11(2):108-17.