

11201

TUMORES METASTASICOS EN EL

32

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

2ej

AUTORES

- Dr. Ignacio Alejandro Félix Espinoza (Investigador Principal).
Neuropatólogo del Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades del CMN S.XXI
IMSS, México, D.F.
Dirección: Astrónomos 44, Depto. 3, Col. Escandón, C.P. 11800, Def. Miguel Hidalgo.
Tel. 513 - 55 - 18
- Dra. Angélica Rivas Hernández (Colaborador).
Neuropatóloga del Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades del CMN S.XXI
IMSS, México, D.F.
- Dr. Alejandro Téllez Márquez (Colaborador).
Residente de 3er. Año de la especialidad de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades del CMN
S.XXI IMSS, México, D.F.

SERVICIO

Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del CMN S.XXI,
México, D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1998



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

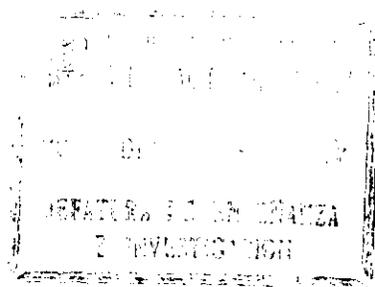


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

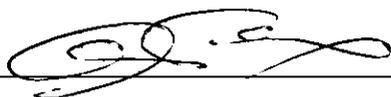
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. NIELS H. WACHER RODARTE
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA



DR. IGNACIO FELIX ESPINOZA
ASESOR DE TESIS



DRA. MA. DE LOURDES CABRERA MUÑOZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

INDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCION	4
MATERIA Y METODOS	8
RESULTADOS	9
DISCUSION	12
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFIA	16

TABLAS Y GRAFICAS

GRAFICA 1 (DISTRIBUCION POR EDAD)	10
GRAFICA 2 (SIGNOS Y SINTOMAS)	10
GRAFICA 3 (SITIO PRIMARIO DEL TUMOR)	11
GRAFICA 4 (TIPO HISTOLOGICO)	11
GRAFICA 5 (CORRELACION TRATAMIENTO)	13
GRAFICA 6 (CORRELACION TIPO HISTOLOGICO)	13
TABLA 1 (RESULTADOS DE CHAVEZ – MACIAS)	7
TABLA 2 (ESTIMACION)	14

RESUMEN

Se revisaron los expedientes clínicos de 104 pacientes con diagnóstico final (comprobado histológicamente) de enfermedad metastásica neoplásica en el SNC, de 1987 a 1997; el diseño de estudio fue longitudinal, descriptivo, retrospectivo y observacional. Los parámetros a estudiar fueron: epidemiológicos, clínicos, patológicos, imagenológicos, de evolución y tratamiento. El análisis estadístico incluyó media, varianza, DE típica, histogramas de frecuencia, estratificación, correlación, estimación de incidencia de sobrevida y prueba de Ji cuadrada. Resultados: la edad fluctuó de 24 a 81 años (52.5) la relación hombre:mujer fue 2.4:1, los síntomas más comunes fueron cefalea, crisis convulsivas, hemiparesia y/o hemiplejía y déficit mental y visual. El diagnóstico radiológico fue realizado en más de 2/3 partes con TAC. Los sitios primarios más frecuentes fueron pulmón (30%), riñón (13%), piel (11%), mama (11%), colon (9%). La sobrevida fluctuó desde 1 hasta 48 meses y la mortalidad fue del 100%, sin importar los tratamientos aplicados (correlación no significativa). Se concluye que la presencia de metástasis al SNC es un signo ominoso que invariablemente conducirá al paciente a la muerte a pesar del tratamiento instituido. Los sitios primarios son semejantes a los descritos en la literatura, así como los aspectos epidemiológicos, clínicos y radiológicos. Palabras clave: metástasis, neoplasias malignas, SNC.

SUMMARY

Clinics records of 104 patients with central nervous system (CNS) metastases was revised from 1987 to 1997 of the archives from Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades, CMN SXXI, México D.F. A longitudinal, descriptive, retrospective and observance study with emphasis to epidemiologics, clinics, pathologics, radiologics, survival and therapy suspects was done. Statistic analysis included mean, SD, variance, frequency histograms, stratification, correlaton, survival forecast and Chi squared test.

Results: ages ranges from 24 to 81 (mean 52.5). There were 74 male and 30 female, with a male to female ratio of 2.4:1. Salient clinics features were headache, seizures, paralysis and abnormal behavior. Radiologycal visualization was done in more than 2/3 of the cases. Pnmary sites were lung (30%), kidney (13%), skin (11%), breast (11%), colon (9%). Survival varied from 2 to 48 months and deathly was 100%. We concluded that metastases to CNS is a ominous sign that conduced to death. Pnmary sites are similar to others reported in the literature. Key words: metastases, malignant neoplams, CNS.

INTRODUCCION

Neoplasia es la proliferación autónoma de células sin respuesta a los mecanismos de control normales de crecimiento. Las neoplasias benignas se extienden pero no infiltran tejidos locales; por el contrario las neoplasias malignas (cáncer) invaden tejidos locales y se diseminan comúnmente a otros órganos y tejidos y se asocian con un pronóstico pobre. Las neoplasias malignas son nombradas sobre las bases de su origen celular:

- Carcinomas, que derivan del ectodermo y endodermo.
- Sarcomas, que derivan del mesodermo.
- Leucemias, que derivan de las series hematopoyéticas.
- Linfomas, que derivan del sistema inmune. (1)

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) en general constituyen el 10 %, cifra que varía según la procedencia de los mismos.

Las metástasis que afectan al SNC ocurren en un 20 % a 30 % de pacientes con cáncer sistémico y representan el tipo más común de tumor intracraneal. (2,3,4)

La literatura occidental contiene múltiples estudios clinicopatológicos y reportes de casos relacionados a la frecuencia y tipo de cáncer. Basta citar como ejemplo la serie de casos de autopsia de Aronson y Cols, en donde se analizaron 9114 pacientes. (5). En estos estudios se ha mostrado que:

1. Los sitios de origen más frecuentes, en orden de importancia de las metástasis en el SNC son pulmones, glándula mamaria, piel (melanoma maligno) y tubo digestivo; y son excepcionales los casos originados en próstata y tejidos blandos (5,6,7,8,9,10).
2. La frecuencia de metástasis se incrementa en forma directamente proporcional con la edad del paciente: así, para una persona en la cuarta década es del 10%, 15% en la quinta década, 20% en la sexta década, 25% en la séptima década y 30% en la octava década. En niños son muy raras las metástasis. (5,11,12).
3. Topográficamente son supratentoriales en un 70% (unión entre la sustancia gris y la sustancia blanca) e infratentoriales en 29% (6,13). La localización epidural y medular espinal ocurre en un 5% de pacientes que fallecen de cáncer (14)
4. Son múltiples en un 62% y únicas en un 38%. (15,16)
5. La forma más común de diseminación es la hematógena. La diseminación periventricular subependimaria difusa, así como infartos cerebrales que resultan de émbolos tumorales se consideran muy raros (16,17,18).
6. Por lo general, las metástasis únicas proceden de riñón, colon, mama, tiroides y pulmón; las múltiples provienen de melanoma maligno y carcinomas de células pequeñas. Las leucemias y los linfomas afectan al SNC en un 45% y 5% respectivamente; los mielomas infiltran rara vez. (19,20,21,22)
7. Los hombres son afectados en un 60% y las mujeres en el restante 40% (4,5,6,7,17,23)
8. La sintomatología es muy variada, y las principales manifestaciones son crisis convulsivas, cefalea, déficit motor y mental, afección a pares craneales, afasia y disfasia, síndrome de hipertensión intracraneana y papiledema aislado. (24, 25, 26, 27).

La expectativa de vida de pacientes con metástasis es corta y el tratamiento actual no es muy efectivo: la radioterapia es el método de elección, con una sobrevida de sólo 3 a 6 meses (28). La quimioterapia no ha mostrado mejorar la sobrevida de la mayoría de los pacientes (29). Y los pacientes con

9. metástasis únicas tratados con resección quirúrgica tienen una mejor calidad de vida que los pacientes tratados con radioterapia únicamente. (4)

10. Recientemente se ha descrito la biología y fisiología celular de las metástasis cerebrales. ciertos factores de crecimiento como la neurotrofina – 2 y el factor de crecimiento de nervios se han encontrado como factores tróficos que dan la capacidad de formar colonias metastásicas al SNC de ciertos tumores epiteliales. Por otro lado la glectina – 3 se relaciona con el potencial maligno de los tumores tanto primarios como metastásicos en el SNC. (30, 31)

En nuestro país la serie más grande de casos de metástasis de cánceres en el SNC corresponden a Olvera – Rabiela y Chávez – Macías (32). En ésta se hace referencia a los aspectos epidemiológicos y clínico patológicos más importantes del tema.

Los resultados de su estudio fueron los siguientes:

TABLA 1

- Años de revisión: 6
- Casos estudiados: 4 523 autopsias, 245 tumores en el SNC (5.4 %)
- Tumores primarios: 134 (54.5 %)
- Tumores metastásicos: 111 (45.4 %)
- Intervalo de edad: 7 meses-91 años (mediana: 47 años)
- Relación hombre/mujer de 45/66.
- Origen de las metástasis:
 - CA broncogénico, 23.4%.
 - Leucemia, 13.6%.
 - CA mama, 12.6%.
 - Tumor germinal, 9.9%.
- Sintomatología más frecuente: cefalalgia, alteraciones en el estado de despierto, náuseas y vómito y alteraciones de lenguaje.
- Imagenología: TAC en 17 casos, con diagnóstico erróneo en 4.
- Diagnóstico clínico: discordante en 14.5% de los casos.

FUENTE: Chávez ML, Pérez JM, Vicuña RM, Olvera JE. Tumores del Sistema Nervioso Central. Revisión de Seis años (4523 casos) de Autopsias en el Hospital General de México. 1998. En prensa

En el estudio mencionado no se analizó la sobrevida de los pacientes en relación al tratamiento; por otro lado, la muestra obtenida proviene de una población heterogénea, lo cual podría sesgar los resultados. Debido a que este estudio representa un punto de partida adecuado sobre el tema, nuestro objetivo es determinar la frecuencia, localización anatómica neuroaxial, presentación y diagnóstico clinicoradiológicos, tipo de tratamiento y efectividad del mismo determinada por correlación con la sobrevida de los tipos histológicos de neoplasias malignas recibidas en el Departamento de Patología del Hospital de Especialidades del CMN SXXI, IMSS en un periodo de 10 años. Este es el primer trabajo sobre el tema que se elabora en nuestra institución, el cual es muy importante como punto de referencia para estudios posteriores, para poder compararlos con los de Oivera – Rabiela y Chávez – Macías, así como con estudios de otros países.

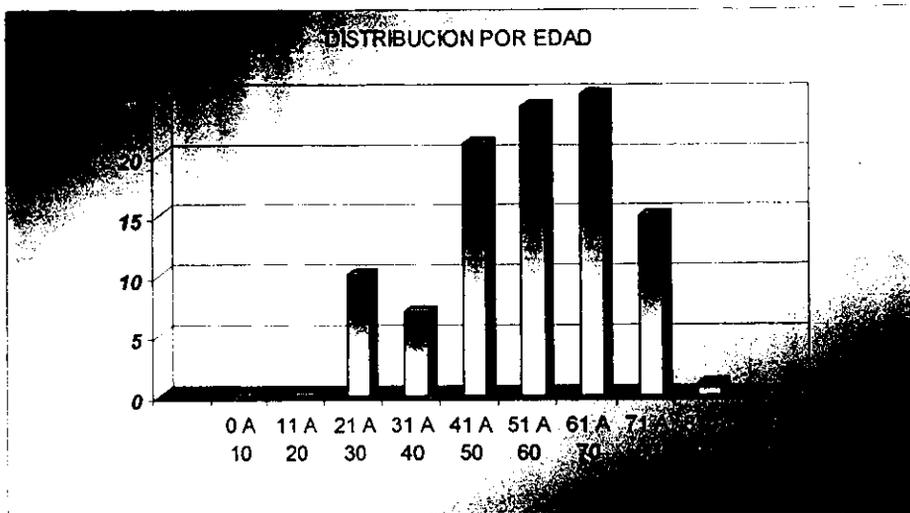
MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los archivos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del CMN SXXI en un periodo de 10 años (1987 – 1997), en busca de casos informados como tumor metastásico en el SNC. Los criterios de inclusión fueron pacientes que acudieron al hospital de Especialidades del CMN S.XXI al menos en una ocasión por cáncer sistémico, con diagnóstico histológico de metástasis en el SNC (definido como todo tumor originado fuera de la cavidad craneal y médula espinal) y que contaran con al menos 3 de las variables a analizar en el presente estudio. El criterio de no inclusión fue edad menor a 16 años y los criterios de exclusión correspondieron a todo tumor originado en una estructura extracraneal o del cráneo mismo, así como vértebras, órbita, oído medio, nasofaringe, músculo, hueso, cartilago y otros tejidos conectivos de la cabeza y presencia de enfermedad cerebral primaria no tumoral documentada de manera convincente. Los datos a buscar fueron sexo, edad, signos y síntomas, diagnóstico clínico y radiológico, tipo histológico de tumor, sitio primario (en los casos donde se pudo

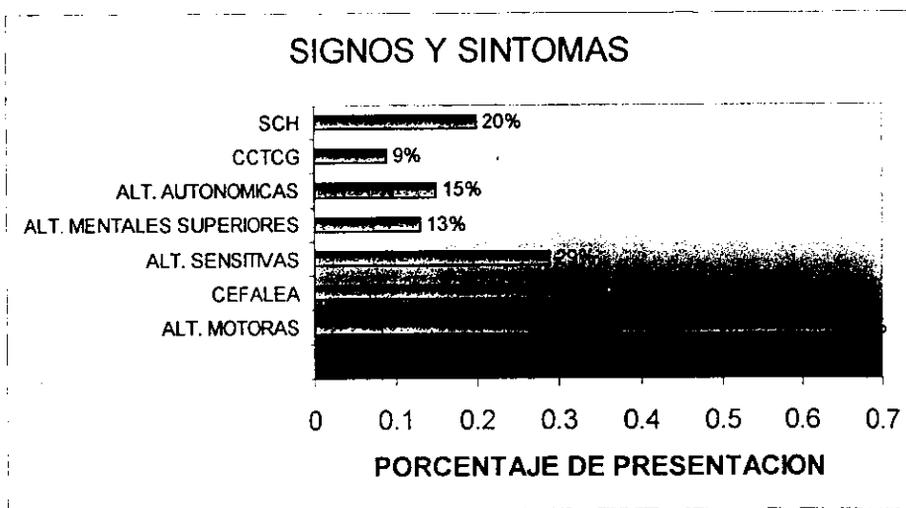
determinar), tipo de tratamiento y sobrevida. El análisis estadístico fué realizado empleando la correlación de datos y la prueba Ji cuadrada para la estimación y prueba de hipótesis de la confianza de las estimaciones.

RESULTADOS

Los registros obtenidos de piezas quirúrgicas del SNC correspondieron a 3,154 casos; de éstos, 577 casos fueron tumores primarios. Se encontraron 104 casos de metástasis al SNC con los criterios antes mencionados; la edad fluctuó de 24 a 81 años, con una media de 52.5; cuya distribución se muestra en la gráfica 1, la relación hombre:mujer fue 2.4:1. Las características clínicas sobresalientes se muestran en la gráfica 2, siendo las más importantes alteraciones motoras, cefalea y alteraciones sensitivas. El diagnóstico clinicorradiológico previo correspondió a metástasis en 74 casos, tumor primario neuroaxial en 13, absceso en 5 y otros en 12. La localización anatomorradiológica (93 casos por TAC, RMN en 10 y GG en 1) correspondió a 80 lesiones supratentoriales y 24 infratentoriales; fueron únicas en 84 casos y múltiples en 20; la localización intrarraquídea fué de 10 casos. Los sitios primarios del tumor se muestran en la gráfica 3, siendo los más frecuentes pulmón (30%) y riñón (13%). Histológicamente el adenocarcinoma fue el más constante (46 casos, 44%), carcinoma epidermoide en segundo lugar (27 casos, 26%), sarcomas y tumores hemáticos (13 casos cada uno, 12.5%), tumores germinales en sólo dos casos (2%); 3 tumores no pudieron ser clasificados por la extrema indiferenciación (3%). Esto se puede observar con más detalle en la gráfica 4. La sobrevida varió de 1 a 48 meses y los tratamientos instituidos fueron de la siguiente forma: cirugía en 4 casos, radioterapia en 9, cirugía y radioterapia en 80, cirugía, radioterapia y quimioterapia en 7 y no se aplicó ningún tratamiento en 4 casos. La correlación mostró que no existe relación aceptable para suponer que el tratamiento aumenta la sobrevida ($r = -0.41$). La estimación de la sobrevida para los tipos histológicos se muestra en la tabla 2. La prueba Ji cuadrada resultó satisfactoria para los datos estimados ($p < 0.1$)

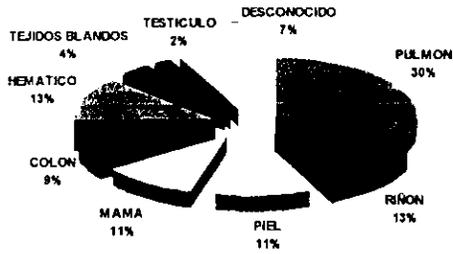


Gráfica 1



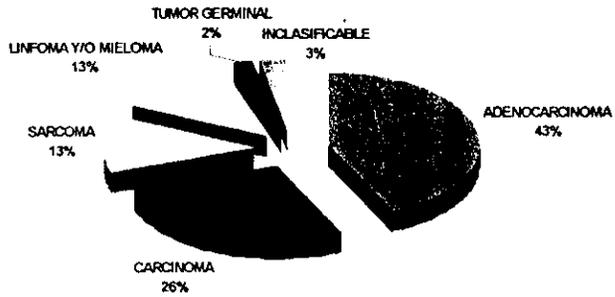
Gráfica 2

SITIO PRIMARIO DEL TUMOR



Gráfica 3

TIPO HISTOLOGICO



Gráfica 4

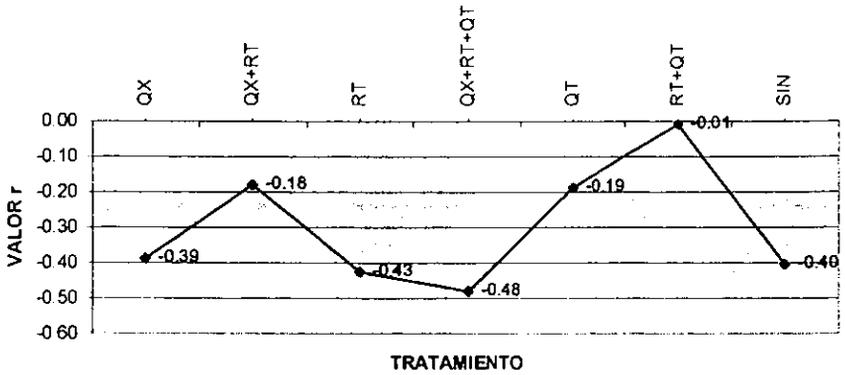
DISCUSION

El presente estudio muestra una incidencia de casos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del 18 %, lo cual concuerda con lo reportado a nivel mundial que es del 20 al 30 % (2,5). En comparación con el estudio de Olvera – Rabiela y Chávez – Macías, nuestra frecuencia es baja, ya que la reportada por ellos es del 45 % (32). Dicha casuística también es elevada si la comparamos a lo reportado en la medicina occidental. Esto puede deberse a que los pacientes que son atendidos en el Hospital General de México, lugar de estudio de los autores antes mencionados, no cuentan con recursos económicos suficientes para atenderse a tiempo de enfermedades neoplásicas malignas, y lo que vemos así es la parte final de la evolución de muchos de estos padecimientos.

A pesar de lo anterior, los tipos histológicos hallados tanto en nuestro estudio como en el de Olvera – Rabiela y Chávez – Macías fueron similares en cuanto a tipo y porcentaje de presentación. La frecuencia de localización supratentorial obtenida en nuestro estudio fue acorde con lo mencionado en varios reportes al respecto (2,4,13,27), que es cuatro veces mayor a la presentación infratentorial. Por otra parte, las metástasis únicas son más comunes, tanto en lo reportado en la literatura (4,5,7,15), como lo obtenido en nuestro estudio. El estudio realizado en el Hospital General de México no analizó este punto. Dicha forma de presentación no guardó relación alguna con el origen del tumor ni con el tipo histológico; quizá esta forma de debut sea debido más a factores moleculares intercelulares que aún están en estudio (30,31), así como la irrigación vascular cerebral sea también factor a considerar.

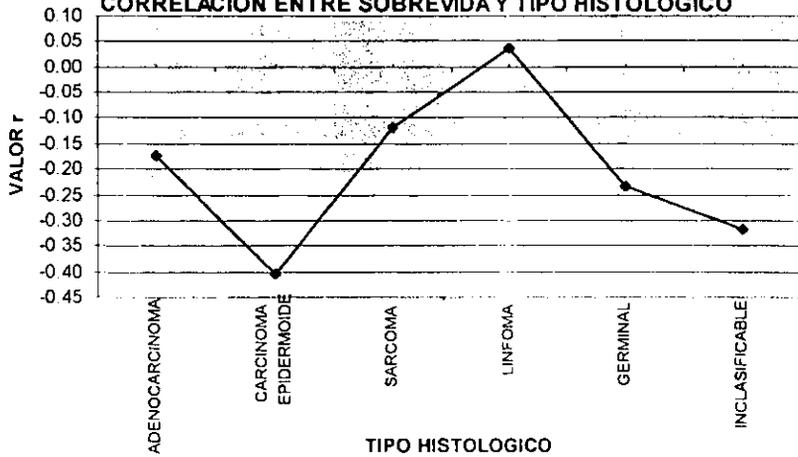
En el aspecto clínico los signos y síntomas obtenidos como formas de presentación son semejantes en el presente estudio en comparación a lo reportado en la literatura. Finalmente se observó que ni el tipo histológico ni el tratamiento instituido afectan la sobrevida de pacientes con metástasis al SNC (gráficas 5 y 6); más aún, la estimación de sobrevida según el tipo histológico analizado por pronósticos de suavización exponencial y comprobada por la prueba de Ji cuadrada, apoyan dicha aseveración (tabla 2).

CORRELACION ENTRE DIAGNOSTICO Y SOBREVIDA



Gráfica 5

CORRELACION ENTRE SOBREVIDA Y TIPO HISTOLOGICO



Gráfica 6

TABLA 2

CASOS OBSERVADOS

	SOBREVIDA						TOTAL
	ADENOCARCINOMA	CARCINOMA EPIDERMÓIDE	SARCOMA	LINFOMA	GERMINAL	INCLASIFICABLE	
1 MES	0	0	0	2	0	0	2
2 MESES	3	2	0	0	0	0	5
3 MESES	8	10	1	0	2	2	23
4 MESES	2	5	1	0	0	1	9
5 MESES	1	5	0	2	0	0	8
6 MESES	9	1	6	0	0	0	16
12 MESES	16	2	2	6	0	0	26
24 MESES	4	1	3	2	0	0	10
36 MESES	2	0	0	0	0	0	2
48 MESES	1	1	0	1	0	0	3
TOTAL	46	27	13	13	2	3	104

CASOS ESTIMADOS

	SOBREVIDA						TOTAL
	ADENOCARCINOMA	CARCINOMA EPIDERMÓIDE	SARCOMA	LINFOMA	GERMINAL	INCLASIFICABLE	
1 MES	1	1	0	0	0	0	2
2 MESES	2	1	1	1	0	0	5
3 MESES	10	6	3	3	0	1	23
4 MESES	4	2	1	1	0	0	9
5 MESES	4	2	1	1	0	0	8
6 MESES	7	4	2	2	0	0	16
12 MESES	12	7	3	3	1	1	26
24 MESES	4	3	1	1	0	0	10
36 MESES	1	1	0	0	0	0	2
48 MESES	1	1	0	0	0	0	3
TOTAL	46	28	12	12	1	2	101

PRUEBA HIPOTESIS		VALOR (K = 3)	PRUEBA Ji CUADRADA	RESULTADO
H ₀ = si la estimación es aceptada	P < 0.05	10.83		SE ACEPTA LA HIPOTESIS NULA
H ₁ = si la estimación es rechazada	P > 0.05	1 - P	78.85	

CONCLUSIONES

A pesar del tipo histológico y tratamiento, la sobrevida no será afectada en los pacientes con metástasis al SNC; los datos aquí mostrados son similares a los reportados a nivel nacional y extranjero. Es necesario hacer estudios con mayor número de pacientes para determinar de manera más exacta la relación hombre – mujer y así mismo en la población pediátrica.

BIBLIOGRAFIA

1. LiVolsi V, Neoplasia. In LiVolsi V, Merino M, Brooks J, Saul S, Tomaszewski J, Ed. Pathology Harwal Publishing, 1994:37
2. Jose B, Lindberg R, Spanos W, Paris K. Use of Magnetic Resonance Imaging in Central Nervous System Tumors. J Ky Med Assoc. 1995;93:88.
3. Walker AE, Robbins M, Weinfeld FD, Epidemiology of Brain Tumors. Neurology 1985;35:219.
4. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al A Randomized Trial of Surgery in the treatment of Single Metastases to the Brain. N Engl J Med 1990;322:494.
5. Aronson SM, Garcia JH, Aronson BE. Metastatic Neoplasm to the Brain. Cancer 1964;17:558.
6. Chason JL, Walker FB, Landers JW. Metastatic Carcinoma in the Central Nervous System and Dorsal Root Ganglia. Cancer 1963;16:781.
7. Le Chevalier T, Smith FP, Caille P, Constans JP, Rouesse JG. Sites of Primary Malignancies in Patients Presenting with Cerebral Metastases. Cancer 1985;56:880.
8. Lewis AJ, Sarcoma Metastatic to the Brain. Cancer 1988;61:593.
9. Castaldo JE, Bernat JL, Meier FA, Schned AR, Intracranial Metastases Due to Protastic Carcinoma. Cancer 1983;52:1739.
10. Perry JR, Bilbao JM. Metastatic Alveolar Soft Part sarcoma Presenting as a Dural-based Cerebral Mass. Neurosurgery 1994;34:168.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

11. Klein SL, Sanford RA, Muhlbauer MS. Pediatric Spinal Epidural Metastases. *J Neurosurg* 1991;74:70.
12. Lewis DW, Packer RJ, Raney B, Rak IW, Belasco J, Lange B. Incidence, Presentation and Outcome of Spinal Cord Disease in Children with Systematic Cancer. *Pediatrics* 1986;78:438.
13. Kelly PJ, Kall BA, Goerss SJ. Results of CT-based Computer-assisted Stereotactic Resection of Metastatic Intracranial Tumors. *Neurosurgery* 1988;22:7.
14. Byrne TN. Spinal Cord Compression from Epidural Metastases. *N Engl J Med* 1992;27:614.
15. Floeter MK, So YT, Ross DA, Greenberg D. Miliary Metastasis to the Brain: Clinical and Radiologic Features. *Neurology* 1987;37:1817.
16. Vannier A, Gray F, Gherardi R, Marsault C, Degos JD, Poirier J. Diffuse Subependymal Periventricular Metastases. *Cancer* 1986;58:2720.
17. O'Neill BP, Dinapoli RP, Okazaki H. Cerebral Infarction as a Result of Tumor Emboli. *Cancer* 1987;60:90.
18. Kokkoris CP. Leptomeningeal Carcinomatosis. *Cancer* 1983;51:154.
19. Retsas S, Gershuny AR. Central Nervous System Involvement in Malignant Melanoma. *Cancer* 1988;61:1926
20. Zimm S, Wampler GL, Stabilein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral Metastases in Solid-Tumor Patients. *Cancer* 1981;48:384.
21. McCarty L, Proctor SJ. Cerebral Involvement in Multiple Myeloma. *J Clin Pathol* 1978;31:259.
22. Moller MB, Nielsen JL. CNS Involvement in Leukaemia. *Acta Path Microbiol Immunol scand. Sect. A.* 1983;94:209.

23. Herman TS, Hamonnd N, Jones ES, Butler JJ, Byrne GE, McKelvey EM. Involvement of the Central Nervous System by Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 1979;43:390.
24. Thomas SV, Pradeep KS, Rajmohan SJ. First ever seizures in the elderly: a seven-year follow up study. *Seizure* 1997; 6:107.
25. Mrak RE. Origins of Adenocarcinomas Presenting as Intracranial Metastases. *Arch Pathol Lab Med.* 1993;117:1165.
26. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central Nervous System Metastasis From Breast Carcinoma. *Cancer* 1983; 52:2349
27. Bigner SH, Schold SC. The Diagnosis of Metastases to the CNS. *Pathol Annu* 1984;19(Pt2):89.
28. Mandell L, Hilaris B, Sullivan M, Sundaresan N, Nori D, Kim JH, et al. The Treatment of Single Brain Metastasis from Non-Oat cell lung Carcinoma. *Cancer* 1986;58:641.
29. Rosner D, Nemoto T, Pickren J, Lane W. Management of Brain Metastases from Breast Cancer by combination Chemotherapy. *J Neurooncol* 1983;1:131.
30. Bresalier RS, Yan PS, Byrd JC, Lotan R, Raz A. Expression of the endogenous galactose-binding protein galectin-3 correlates with the malignant potential of tumors in the Central Nervous System. *Cancer* 1997;80:776.
31. Nicolson GL, Menter DG. Trophic Factors and Central Nervous System Metastasis. *Cancer* 1995;14:303.
32. Chávez ML, Pérez JM, Vicuña RM, Olvera JE. Tumores del Sistema Nervioso Central. Revisión de Seis años (4523 casos) de Autopsias en el Hospital General de México. 1998. En prensa.