

# Metástases de origem primária desconhecida: primeira manifestação no tecido ósseo

## Orientação para o diagnóstico do tumor primário\*

R. JESUS-GARCIA<sup>1</sup>, M ÁRCIO MOURA<sup>2</sup>, GERALDO S M. GRANATA JR.<sup>3</sup>, MARCOS KORUKIAN<sup>4</sup>,  
FERNANDO M. PONTE<sup>5</sup>, HÉLIO Y. SHIHARA<sup>5</sup>, MARIA TERESA SEKAS<sup>6</sup>

### RESUMO

Trinta e sete pacientes que apresentaram metástases ósseas como primeira manifestação de carcinoma foram revisados. Uma seqüência simples de diagnóstico consistindo de anamnese cuidadosa, exame físico, testes laboratoriais de rotina, radiografia de tórax, mapeamento do esqueleto com tecnécio e biópsia óssea, identificou o local primário em 17 (45,9%) pacientes. O local primário foi pulmão em oito (21,6%), rim em quatro (10,8%), próstata em dois (5,4%), hepatocarcinoma, tumor de sigmóide e leiomiossarcoma em um (2,7%) paciente. Com base nessa estratégia, propusemos um algoritmo que, associado aos testes imuno-histoquímicos e à utilização de marcadores tumorais, deverá aumentar o índice de diagnóstico da origem primária dessas metástases.

**Unitermos** – Metástase óssea; tumor ósseo primário desconhecido; metástase de adenocarcinoma; metástase de carcinoma

### SUMMARY

*Skeletal metastases of unknown origin: first manifestation on the bone tissue. Orientation for the diagnosis of the primary tumor*

*Thirty seven patients who had been evaluated because of skeletal metastases of unknown origin were reviewed. A simple diagnostic sequence consisting of a medical history, physical examination, routine laboratory studies, chest roentgenogram, technetium 99m phosphonate bone scintigram and bone biopsy, identified the site of the primary tumor in 17 (45.9%) patients. The primary sites were lung in 8 (21.6%), kidney in 4 (10.8%), prostate in 2 (5.4%), hepatocarcinoma, sigmoid cancer and leiomyosarcoma in 1 (2.7%) patient. On the basis of this study, a simple diagnostic strategy is recommended for patients with histopathologically confirmed skeletal metastases of unknown origin. A simple algorithm used associated to the immunohistochemical analysis and the tumoral markers would improve the diagnosis of the primary origin of these metastases.*

**Key words** – Bone metastasis; bone tumor; unknown primary metastatic adenocarcinoma; metastatic carcinoma

### INTRODUÇÃO

O aparecimento de metástases ósseas como primeira manifestação de carcinoma de origem primária desconhecida é eventualidade comum na prática ortopédica. O diagnóstico da neoplasia de sítio primário desconhecido é um dos maiores desafios da oncologia e poucos diagnósticos em todo o ramo da Medicina são encarados com tal pessimismo. Trata-se de um grupo heterogêneo de pacientes freqüentemente debilitados na época do diagnóstico, com apresentação clí-

\* Trab. realiz. no Dep. de Ortop. e Traumatol. da Univ. Fed. de São Paulo – Esc. Paul. de Med. (Serv. do Prof. Dr. José Laredo Filho).

1. Prof. Livre Doc.-Adjunto do Dep. de Ortop. e Traumatol.; Chefe do Setor de Tumores Músc.-Esquel.
2. Estag. do Setor de Tumores Músc.-Esquel. da Unifesp-EPM.
3. Resid. do Dep. de Ortop. e Traumatol. da Unifesp-EPM.
4. Mestre em Ortop.; Méd. Assist. do Setor de Tumores Músc.-Esquel. da Unifesp-EPM; Chefe do Setor de Tumores Músc.-Esquel. da Fac. de Med. da PUC de Campinas, SP.
5. Pós-Graduando do Dep. de Ortop. da Unifesp-EPM; Méd. Assist. do Setor de Tumores Ósseos.
6. Prof. Assist. do Dep. de Anat. Patol. da Unifesp-EPM.

nica diversa e com comprometimento metastático de outros órgãos, como fígado, pulmão e ossos.

O principal objetivo nesses pacientes é identificar o sítio primário e oferecer a terapêutica adequada, poupando o paciente de exames excessivos e custos elevados.

Entende-se como neoplasia de sítio primário desconhecido aquela em que há confirmação anatomopatológica, porém o tumor primário, nesse momento, ainda não está identificado ao exame clínico, laboratorial ou por métodos de imagem<sup>(1)</sup>. Acredita-se algumas vezes que o tumor primário seja muito pequeno ou que tenha sofrido processo de involução. Uma dessas teorias infere que durante as transformações evolutivas o tumor tenha mudado seu genótipo e seu fenótipo e, devido a isso, ter seu crescimento severamente limitado ou até erradicado<sup>(1)</sup>.

A incidência de pacientes com câncer com o sítio primário desconhecido varia entre 0,5% e 6,5%, com a idade média em torno dos 60 anos e ligeira predominância do sexo masculino<sup>(1,2)</sup>. Em pacientes com adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores neuroendócrinos ou carcinomas indiferenciados, o tumor primário é estabelecido em apenas 9,7% a 20% dos pacientes. Para diagnóstico apenas através da autópsia ficam outros 60% a 80% dos tumores<sup>(1,8,10,12)</sup>.

O tumor metastático para o osso, com primário desconhecido, apresenta padrão de comportamento diferente do de distribuição das metástases com sítio primário identificado. À medida que o tumor cresce e produz metástases, vários subclones celulares aparecem, conferindo heterogeneidade à população celular maligna. Os receptores de membrana agem como ligação das células neoplásicas, propiciando a implantação e a sobrevivência em outro ambiente, favorecendo sua multiplicação<sup>(4)</sup>.

Segundo Kirsten *et al.*<sup>(10)</sup>, os sítios comuns de apresentação das metástases são os pulmões (28% das vezes), fígado (19%), osso (16%), região abdominopélvica (15%), linfonodos (14%) e sistema nervoso central (8%). Esses pacientes costumam apresentar sinais de doença como anorexia, perda de peso e astenia.

Nosso objetivo é propor um protocolo para ordenar uma busca sistemática e razoável para o tumor primário, que apresentou sua manifestação inicial no tecido ósseo.

## MATERIAL E MÉTODO

No período de janeiro de 1989 a dezembro de 1994 foram estudados 37 pacientes que apresentaram a metástase óssea

como primeira manifestação de tumor primário desconhecido.

Agrupamos os pacientes por idade, sexo, local da metástase e tipo histológico. De rotina, todos os pacientes foram submetidos a história clínica e exame físico minucioso, incluindo os exames pélvico, retal e tireoidiano. Foram realizadas em todos os pacientes radiografias de tórax em posição frente e perfil e cintilografia óssea para determinar eventual comprometimento de outros ossos do esqueleto. O conjunto dos exames clínico e por imagem indicava o local mais apropriado para a realização da biópsia óssea. De rotina, utilizamos biópsias percutâneas, enviando material para estudo anatomopatológico, cultura e antibiograma. A investigação prosseguia nos pacientes em que o estudo anatomopatológico não fornecia o diagnóstico a respeito do local do tumor primário (tabela 1).

## RESULTADOS

Foram avaliados 21 (56,7%) pacientes do sexo masculino e 16 (43,2%) do feminino, com idade variando de 32 a 85 anos (média = 57,1 anos). O sintoma predominante foi a dor, presente em 35 (94,6%) pacientes, seguido pela fratura patológica no local acometido pela metástase óssea em dois (5,4%). A localização preferencial das metástases foi na coluna, o que ocorreu em 16 (43,2%) pacientes, seguida pelo fêmur em 11 (29,8%), úmero em oito (21,6%), íliaco em dois (5,4%), tíbia proximal em dois (5,4%) e ísquio, occipício e metatarso em um (2,7%). Quatro pacientes apresentavam inicialmente dois sítios ósseos acometidos.

A cintilografia apresentou 100% de hiperconcentração nos locais acometidos pelo tumor metastático. A biópsia óssea foi realizada em 35 (94,6%) dos 37 pacientes. Em dois pacientes a cirurgia da fratura foi indicada de início e não foi necessária a biópsia. Quanto à técnica de biópsia, utilizamos a percutânea em todos os pacientes. Com esse procedimento foi possível realizar o diagnóstico em 17 (45,9%) pacientes, sendo oito (21,6%) portadores de tumor de pulmão, quatro (10,8%), de tumor de rim, dois (5,4%), de tumor de próstata, um (2,7%), de leiomiossarcoma de coxa, um (2,7%), de adenocarcinoma de sigmóide e um (2,7%), de hepatocarcinoma do fígado. Em 20 (54,1%) pacientes, não foi possível determinar a origem do tumor primário (tabela 2).

O exame anatomopatológico microscópico demonstrou que 26 (70,3%) pacientes eram portadores de adenocarcinoma, quatro (10,8%), de carcinoma de células claras, dois (5,4%), de carcinoma espinocelular, dois (5,4%), de carcinoma indi-

TABELA 1

Apresentação dos pacientes segundo o número de ordem, iniciais, sexo, cor, idade, queixa em meses, local do aparecimento da primeira manifestação metastática no esqueleto, resultado do exame anátomo-patológico e tumor primário

N° de ordem	Iniciais	Sexo	Cor	Idade	Queixa (tempo em meses)	Local	Anatomo-patológico	Tumor primário
1	WB	M	BR	78	Dor pé D - 6	Fêmur distal D	Adenocarcinoma	Desconhecido
2	MFS	M	N	59	Dor braço - 6	Coluna T <sub>11-12</sub> L <sub>1-5</sub>	Adenocarcinoma	Desconhecido
3	AFV	F	BR	53	Dor quadril - 2	Fêmur prox. D	Adenocarcinoma	Pulmão
4	AMP	F	BR	47	Frat. patológica - 1d	Fêmur prox. E	Adenocarcinoma	Desconhecido
5	AD	M	BR	48	Dor braço - 3	L <sub>2</sub> destuição	Hepatocarcinoma	Fígado
6	CP	M	BR	65	Dor quadril E - 6	Fêmur prox. E	Adenocarcinoma	Pulmão
7	CM	M	BR	64	Cervicalgia - 3	C <sub>7</sub>	Adenocarcinoma	Pulmão
8	CH	F	BR	64	Dor fêmur prox. - 2	Fêmur prox. E	Neoplasia fusiforme maligna	Desconhecido
9	ESB	F	BR	33	Dor braço E - 7	Úmero distal E	Adenocarcinoma	Pulmão
10	ECO	F	BR	75	Dor braço D - 8	Úmero prox. D	Adenocarcinoma	Desconhecido
11	EMS	F	BR	62	Dor braço E - 3	Úmero diáfise	Carcinoma de células claras	Rim
12	FRM	F	BR	53	Dor dorsal - 7	Col. torácica T <sub>9</sub>	Adenocarcinoma	Pulmão
13	FITA	M	BR	55	Cervicalgia - 7	Col. cervical C <sub>5,6,7</sub>	Espinocelular	Desconhecido
14	IPS	F	BR	35	Dor ombro E - 4	Úmero prox. E	Adenocarcinoma	Desconhecido
15	IL	F	BR	37	Frat. patológica - 2d	Fêmur prox. E	Adenocarcinoma	Desconhecido
16	JFS	M	N	46	Dor coxofemoral - 5	Fêmur prox. D	Adenocarcinoma	Desconhecido
17	JAV	M	BR	85	Dor braço E - 8	Úmero prox. E	Adenocarcinoma	Próstata
18	JCFB	M	BR	54	Dor coxa - 3	Fêmur prox. D	Adenocarcinoma	Pulmão
19	JRM	M	BR	48	Dor dorsal - 4	Col. torácica T <sub>9</sub>	Adenocarcinoma	Desconhecido
20	JVM	M	BR	57	Dor braço - 6	L <sub>1-5</sub> bacia	Adenocarcinoma	Próstata
21	LSU	F	BR	45	Dor peito D - 2	Tórax prox.	Adenocarcinoma	Pulmão
22	MFS	M	BR	48	Dor braço - 7	C <sub>7</sub> , L <sub>1</sub> , T <sub>12</sub>	Carcinoma de células claras	Rim
23	MB	M	BR	76	Dor braço, braço E - 6	L <sub>2</sub> , úmero prox. E	Adenocarcinoma	Desconhecido
24	MMAA	F	BR	38	Dor braço - 4	L <sub>1-2,3</sub>	Carcinoma espinocelular	Desconhecido
25	MAF	M	BR	53	Dor peito E - 5	Fêmur distal E	Carcinoma de células claras	Rim
26	MRP	M	BR	71	Dor braço - 3	L <sub>1</sub> , ilíaco	Adenocarcinoma	Desconhecido
27	MS	M	BR	61	Dor braço - 8	L <sub>2</sub> - L <sub>5</sub>	Adenocarcinoma	Desconhecido
28	MT	M	BR	68	Dor braço - 7	Sacro	Adenocarcinoma	Tu. de sítio ósseo
29	OBS	F	BR	65	Dor braço - 4	L <sub>3</sub>	Adenocarcinoma	Desconhecido
30	RCMM	F	BR	39	Dor braço E - 3	Úmero prox. E	Adenocarcinoma	Pulmão
31	RAP	M	BR	57	Dor bacia - 7	Ísquio E	Adenocarcinoma	Desconhecido
32	TK	M	BR	70	Dor coxa D - 3	Fêmur prox. E	Adenocarcinoma	Desconhecido
33	LSU	F	BR	76	Dor peito E - 6	Tórax prox. E	Carcinoma indiferenciado	Desconhecido
34	RPP	F	BR	32	Dor braço - 5	Sacro	Carcinoma espinocelular	Desconhecido
35	AL	M	BR	67	Dor pé D - 4	Metatarso	Adenocarcinoma	Desconhecido
36	OM	M	BR	57	Dor braço D - 6	Úmero prox. D	Leiomiossarcoma	Coxa E
37	AAS	F	BR	73	Dor peito E - 7	Fêmur distal E	Carcinoma de células claras	Rim

TABELA 2

Resultado da biópsia no que se refere ao diagnóstico do tumor primário

Resultado	N°	%
Positivo	17	45,9
Pulmão	8	21,6
Rim	4	10,8
Próstata	2	5,4
Leiomiossarcoma de coxa	1	2,7
Sítio ósseo	1	2,7
Hepatocarcinoma	1	2,7
Negativo	20	54,1
Total	37	100

TABELA 3

Resultado do exame anátomo-patológico da metastase óssea, realizado em todos os pacientes

Resultado anátomo-patológico da metastase óssea	N°	%
Adenocarcinoma	26	70,3
Carcinoma de células claras	4	10,8
Carcinoma espinocelular	2	5,4
Carcinoma indiferenciado	2	5,4
Neoplasia fusiforme maligna	1	2,7
Hepatocarcinoma	1	2,7
Leiomiossarcoma	1	2,7
Total	37	100

ferenciado, um (2,7%), de neoplasia fusiforme maligna, um (2,7%), de hepatocarcinoma e um (2,7%), de leiomiossarcoma (tabela 3).

No momento em que analisamos a eficácia de cada um dos componentes de nossa estratégia diagnóstica encontramos os dados da tabela 4.

### DISCUSSÃO

Durante o período em que esses pacientes foram submetidos à busca diagnóstica do sítio primário, os autores utilizaram um protocolo para a pesquisa ordenada da neoplasia primária. Rougraff *et al.*<sup>(17)</sup> apresentaram em seu trabalho um organograma que permitiu o diagnóstico do sítio primário em 85% dos pacientes. No entanto, não utilizaram o estudo histoquímico e nem os novos marcadores tumorais, o que provavelmente aumentaria a percentagem de diagnóstico do tumor primário.

No estudo por nós realizado, sem um fluxograma definido, guiado apenas pelo protocolo do Setor de Tumores Ósseos e pelo bom senso médico, foi possível o diagnóstico em vida do tumor primário em 17 (45,9%) pacientes, percentual semelhante ao encontrado na literatura<sup>(3,17)</sup>.

O objetivo deste trabalho é a proposição de um protocolo ordenado, prático e menos oneroso, próprio para hospitais gerais e para ortopedistas envolvidos na vida clínica diária com o tratamento de metástases ósseas.

O algoritmo que propomos inicia-se com uma anamnese minuciosa, seguida por um exame clínico geral. A cintilografia é imprescindível para se localizar o segmento ósseo mais acessível e seguro para a realização da biópsia, assim como para o estadiamento de outras lesões ainda sem manifestação clínica. Sabemos que a cintilografia apresentou 100% de hiperconcentração nos locais acometidos pelo tumor metastático. Trata-se, portanto, de exame seguro e sensível para o diagnóstico das metástases. Não houve falsos-negativos e

acreditamos que este fato seja a principal indicação deste exame. O estudo é complementado com radiografias do local da queixa inicial e locais com alteração da concentração do radiofármaco no mapeamento. O tórax é avaliado inicialmente com radiografias simples e, em pacientes fumantes, com a tomografia computadorizada. O uso do ultra-som abdominal serve como rastreador para tumores intra-abdominais e pélvicos. Nos pacientes com alguma alteração pode-se complementar a avaliação com a tomografia abdominopélvica (quadro 1).

O estudo histológico deve ser realizado sempre para estabelecer corretamente a origem tumoral da metástase. A complementação do diagnóstico histológico com estudo dos marcadores tumorais no sangue (quadro 2) e testes imuno-histoquímicos no tecido obtido na biópsia (quadros 3 e 4) deve ser solicitada quando o exame anatomopatológico não foi suficiente para esclarecer o tumor primário.

A história clínica e o exame físico permitem o diagnóstico do tumor primário desconhecido em torno de apenas 20%

QUADRO 1

Algoritmo proposto para os pacientes que apresentam metástase óssea com o primário manifestação de tumor não esquelético (geralmente carcinoma)

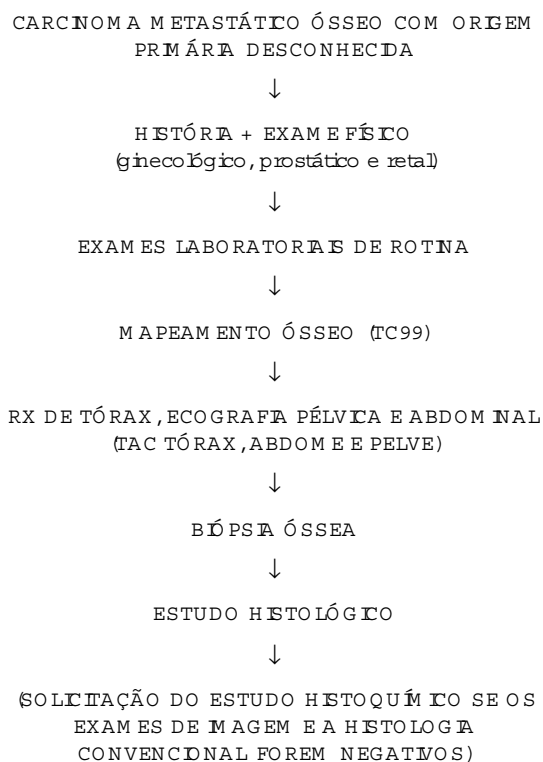


TABELA 4  
Eficácia de cada um dos componentes da estratégia de diagnóstico para os 37 pacientes analisados

Com componente da estratégia	Diagnóstico	Confirmatório	Não-diagnóstico
História e exame físico	3 (8%)	1 (3%)	33 (90%)
Radiografia de tórax	16 (43%)	0 (0%)	21 (57%)
Tomografia de tórax	5 (15%)	16 (43%)	16 (43%)
Tomografia de abdome e pelve	5 (13%)	2 (5%)	30 (83%)
Biópsia do esqueleto	17 (46%)	-	20 (54%)

dos pacientes<sup>(3,17)</sup>. Em nosso material, proporcionou diagnóstico em apenas 8% dos pacientes. A dor permanece como o principal sintoma nos pacientes, mas com padrão variado de manifestação e de intensidade. Cerca de 30% a 50% dos pacientes não referem dor<sup>(5,6)</sup>.

A percentagem dos tumores primários diagnosticados por radiografias simples e contrastadas varia de 0% a 17,0%<sup>(2,9, 10,13,19)</sup>. A tomografia possibilita aumento desse índice para aproximadamente 40,0% a 50,0%<sup>(14,15,17)</sup>.

No estudo anatomopatológico utilizando a rotina histológica somente 20-27% dos sítios primários podem ser identificados corretamente<sup>(10,18)</sup>.

O uso do estudo imuno-histoquímico para os tumores de origem desconhecida pode auxiliar em muito a localizar o tumor primário, ajudando a reduzir os exames e custos na investigação. Com os marcadores imuno-histoquímicos atuais pode-se chegar ao diagnóstico em aproximadamente 70% dos tumores masculinos e 50% dos femininos<sup>(3,7)</sup>.

Dentre eles, o que traz maior dificuldade no estadiamento é o tumor de pâncreas, sendo mais freqüentemente diagnos-

ticado somente através da autópsias em aproximadamente 22% dos pacientes. Este elevado índice se deve à dificuldade de realizar o diagnóstico através de exames complementares. Aproximadamente 23% dos tumores de origem desconhecida permanecem sem o diagnóstico<sup>(11,13,14)</sup>.

O mecanismo através do qual o câncer metastatiza para o tecido ósseo é ainda também pouco entendido. Acredita-se que existam dois mecanismos principais: 1) a ativação do osteoclasto e 2) a interação entre adesão molecular das células cancerosas com a matriz óssea. É este último o ponto crítico para o desenvolvimento da metástase. O osteoclasto normalmente recebe estímulos de vários receptores celulares e também de substâncias derivadas dos tumores, como a proteína ligada ao hormônio paratiroidiano, prostaglandina E, interleucina 1 e fator de necrose tumoral, que são conhecidos como ativadores da reabsorção óssea. No entanto, essas substâncias são componentes da fisiologia normal e não causam lesões osteolíticas<sup>(11)</sup>.

A recente identificação do gene supressor da metástase NM23, cuja expressão é marcadamente reduzida em tumo-

QUADRO 2

Dosagens sanguíneas que devem ser solicitadas na eventualidade de o exame anatomopatológico não diagnosticar o local primário do carcinoma metastático para o osso

Tumores endócrinos	Dosagens sanguíneas
Tumor de tireóide	Tiroglobulinas
Tumor de próstata	PSA (antígeno prostático específico)
Tumor tireoideano da medula	Calcitonina
Tumor neuroendócrino	Serotoninas
Tu. de células germinativas	Fosfatase alcalina placentária, alfa-fetoproteína
Tumor ovariano	CA-125
Tumor pancreático	CA-199

QUADRO 3

Marcadores histoquímicos que devem ser realizados pelo anatomopatologista na eventualidade de o exame histológico convencional não detectar a origem primária do carcinoma

Tumor primário	Marcador imuno-histoquímico
Carcinoma	Citoqueratina, EMA (antígeno da membrana epitelial)
Linfoma	LCA (CD45): antígeno leucocitário comum
Melanoma	HMB45 - proteína S <sub>100</sub>
Tumor neural	Neurofilamentos, enolase neuronal-específica
Tumor neuromuscular	Desmina, actina, mioglobina
Tumor glial	GFAP (prot. ácida da fibra glial)
Tumor de mama	ER (receptor de estrogênio), PR (receptor de progesterona)

QUADRO 4

Padrão para o diagnóstico em imunoperoxidasas

Diagnóstico	Imunoperoxidasas
Carcinoma	1. Citoqueratina positiva e/ou AE <sub>1</sub> -AE <sub>3</sub> positiva 2. EMA positiva e qualquer citoqueratina positiva ou AE <sub>1</sub> -AE <sub>3</sub> positiva 3. EMA positiva e histologia apropriada para carcinoma
Melanoma	S <sub>100</sub> positiva e vimentina positiva
Linfoma	1. LCA positiva 2. LCA positiva e EMA positiva
Tu. neuroendócrino	NSE e histologia sugestiva
Tu. de próstata	PSA positivo e histologia com critério para carcinoma
Tu. de cel. germinativas	HCG positivo e/ou AFP positivo com histologia sugestiva

res com alto potencial metastático, deve auxiliar sobremaneira este processo, constituindo potencial para futuras intervenções terapêuticas no tratamento e prevenção das metástases<sup>(16)</sup>.

Concluimos, portanto, que o tumor de origem desconhecida permanece sendo de mau prognóstico por ser de difícil diagnóstico e apresentar-se clinicamente de forma variada. A literatura está repleta de trabalhos demonstrando que, muitas vezes, mesmo o exame *post-mortem* pode não diagnosticar o tumor primário. Pelo exposto, propomos que a utilização de um protocolo, baseado no algoritmo apresentado, em conjunto com a utilização de métodos imuno-histoquímicos e marcadores tumorais, deverá aumentar a percentagem de diagnóstico dos tumores metastáticos no osso com primário desconhecido.

## REFERÊNCIAS

- Altman, E. & Cadman, E.: An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer* 57: 120-124, 1986.
- Chevalier, T.L., Cvitkovic, E., Caille, P. et al: Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. *Arch Intern Med* 148: 2035-2039, 1988.
- Daugaard, G.: Unknown primary tumors. *Cancer Treat Rev* 20: 119-147, 1994.
- Fidler, I.J.: The biology of human cancer metastasis. *Acta Oncol* 30: 669-675, 1991.
- Front, D., Schnech, S.O., Frankel, A. et al: Bone metastases and bone pain in breast cancer. *JAMA* 242: 1747-1748, 1979.
- Galasko, C.S.B. & Sylvester, B.S.: Back pain in patients treated for malignant tumors. *Clin Oncol* 4: 273-283, 1978.
- Gamble, A.R., Bell, J.A., Ronan, J.E. et al: Use of tumour marker immunoreactivity to identify primary site of metastatic cancer. *BMJ* 306: 295-298, 1993.
- Hamilton, C.S. & Langlands, A.O.: ACUPS (Adenocarcinoma of unknown primary site): a clinical and cost benefit analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13: 1497-1503, 1987.
- Kambhu, S.A., Kelsen, D., Fiore, J. et al: Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site. *Am J Clin Oncol* 13: 55-60, 1990.
- Kirsten, F., Chi, C.H., Leary, J.A. et al: Metastatic adeno or undifferentiated carcinoma from an unknown primary site – natural history and guidelines for identification on treatable and untreatable subsets. *QJ Med* 62: 143-161, 1987.
- Kitazawa, S. & Maeda, S.: Development of skeletal metastases. *Clin Orthop* 32: 45-50, 1995.
- Maiche, A.G. Cancer of unknown primary. *Am J Clin Oncol* 16: 26-29, 1993.
- Mayordomo, J.I. Neoplasm of unknown primary site: A clinical pathological study of autopsied patients. *Tumori* 79: 321-324, 1993.
- McMillan, J.H., Levine, E. & Stephens, R.H.: Computed tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma from an unknown primary site. *Radiology* 143: 143-146, 1982.
- Nystrom, J.S., Weiner, J.M., Wolf, R.M. et al: Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. *JAMA* 241: 381-383, 1979.
- Oda, Y., Walter, H., Radig, K. et al: Immunohistochemical analysis of NM23 protein expression in malignant bone tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 121: 667-673, 1995.
- Rougraff, B.T., Kneisl, J.S. & Simon, M.A.: Skeletal metastases of unknown origin. *J Bone Joint Surg [Am]* 75: 1277-1281, 1993.
- Sheahan, B., Abramowitz, A., Carson, J.A. et al: Accuracy of pathologic evaluation of metastatic carcinoma of unknown primary site. An analysis using a computerized image storage system. *Lab Invest* 62: 112A, 1990.
- Stewart, J.F., Tattersall, M.H.N., Woods, R.L. et al: Unknown primary adenocarcinoma: incidence of over investigation and natural history. *BMJ* 1: 1530-1533, 1979.