

Metástases de origem desconhecida: um síndrome tratável

Metastases of unknown origin.

A treatable syndrome

Paula Pimenta*, Francisco Parente*, J. Diniz Vieira**, Borges Alexandrino***, Políbio Serra e Silva****

Resumo

Até há cerca de 20 anos as metástases de origem desconhecida constituíam um síndrome invariavelmente fatal. O reconhecimento de que nela estavam incluídos quadros patológicos potencialmente curáveis e o aparecimento dos primeiros registos de respostas favoráveis à quimioterapia em combinação têm-se traduzido num esforço de caracterização clínica e patológica desta síndrome. Os autores apresentam um caso clínico de um adulto jovem com metástases ósseas líticas em que a instituição de terapêutica com cisplatina induziu uma resposta completa e prolongada.

Palavras-chaves: metástases de origem desconhecida, quimioterapia, cisplatina

Abstract

Until recently, metastatic disease of unknown origin was always fatal. The recognition that this entity included treatable neoplasms, together with the first reports of highly responsive tumors to combination chemotherapy, lead to more intensive attempts to identify specific clinical and pathologic features of this syndrome. The authors present the clinical case of a young male with lytic bone metastases, in whom a cisplatin based therapy, resulted in a durable complete remission.

Key words: metastasis of unknown origin, chemotherapy, cisplatin

* Assistente Hospitalar de Medicina Interna

** Assistente Graduado de Medicina Interna

*** Chefe de Serviço de Medicina Interna

**** Director dos Serviços de Medicina II

Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Recebido para publicação a 16.11.98

Introdução

As metástases de origem desconhecida constituem o modo de apresentação de cerca de 5 a 10% dos doentes com neoplasias malignas^{1,2,3,4,5}. Como grupo, o prognóstico é muito sombrio; contudo foi recentemente descrito um subgrupo de doentes, com o diagnóstico histopatológico de carcinoma mal diferenciado, em que foram obtidas respostas completas e remissões prolongadas com quimioterapia⁶.

A maioria das neoplasias ósseas malignas é de natureza metastática, desconhecendo-se em 3 a 4% dos casos a localização do tumor primitivo. As metástases ósseas são a forma de apresentação em 10 a 15% dos doentes com neoplasias malignas de origem desconhecida. As lesões metastáticas escleróticas estão consistentemente associadas com os tumores carcinóides, brônquicos ou abdominais, com o carcinoma da próstata, surgindo também, com frequência, associados com os tumores da mama e ocasionalmente com tumores do pulmão, estômago e pâncreas, mais raramente do cólon e do recto. Contudo, virtualmente qualquer tumor maligno pode dar origem a lesões metastáticas osteolíticas, podendo estas confundir-se com as lesões osteolíticas das neoplasias hematológicas^{7,8}.

Os autores descrevem um caso clínico de doença metastática óssea com um padrão radiológico predominante de osteólise, num adulto jovem, em que a quimioterapia conduziu a uma remissão completa que se mantém passados oito anos, motivo pelo qual resolvemos apresentá-lo e comentá-lo.

Caso clínico

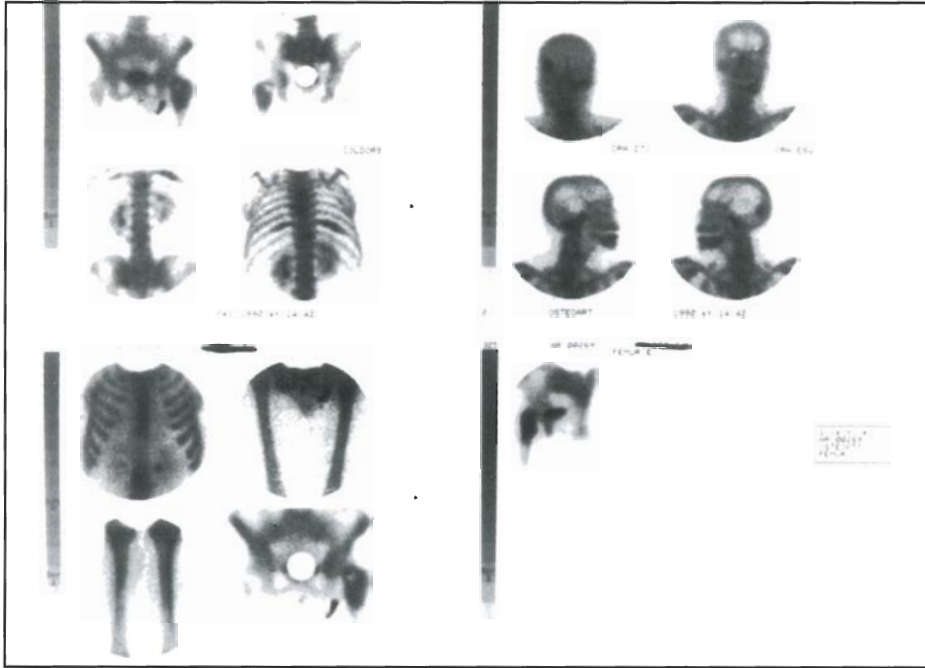
J.L.M., sexo masculino, raça branca, 42 anos de idade, reformado, natural e residente em Torres Novas, foi admitido em 24 de Janeiro de 1990 para esclarecimento de lesões osteolíticas.

Havia referência a lombalgias inconstantes de características mecânicas, com cerca de 3 anos de duração. Dez meses antes da sua admissão notou modificação do padrão da dor, que se tornou fixa com irradiação para o flanco esquerdo, virilha, face anterior da coxa, até ao joelho, condicionando impotência funcional do membro inferior esquerdo. Referia melhora transitória da dor com o uso de anti-inflamatórios não esteróides, mas de forma inconstante e não contrariando a incapacidade funcional que levou a que lhe fosse atribuída a reforma por invalidez.

Noção de emagrecimento de 10 Kg em 6 meses, sem anorexia. Sem queixas que evocassem sofrimento de órgão ou sistema. Os antecedentes pessoais eram irrelevantes: não fumava e o consumo de bebidas alcoólicas não merecia reparo. Da história familiar só se destacava o facto de a mãe ter falecido com um tumor maligno do intestino. O estado geral estava conservado. O exame físico não mostrava quaisquer alterações, não fosse a claudicação do membro inferior esquerdo.

A radiografia do esqueleto mostrava lesões de osteólise em diversas vértebras, nos ossos da bacia, no úmero direito e fémur esquerdo a que correspondiam áreas de hiper-

Fig. 1



Cintograma

actividade no cintograma osteoarticular com ^{99m}Tc (Fig. 1). O exame tomográfico da metade superior do fémur mostrava uma extensa zona de osteólise que interessava o colo e o terço superior do corpo (Fig. 2).

O doente tinha uma discreta anemia normocítica normocrômica com contagem de leucócitos e plaquetas dentro dos limites normais; o esfregaço de sangue periférico não mostrava alterações morfológicas que merecessem reparo. A velocidade de sedimentação era de 35 mm na 1ª hora. Perfis bioquímicos do soro e urina não mostravam desvios; as actividades séricas da LDH, fosfatase alcalina e fosfatase ácida, situavam-se dentro dos limites do normal. A electroforese das proteínas mostrava um aumento difuso das bandas α^2 , β e γ , sem pico monoclonal; a imuno-electroforese do soro e da urina não mostravam componente monoclonal. Níveis séricos normais do antígeno carcinoembrionário (CEA; *carcinoembryonic antigen*) e da α -fetoproteína (AFP; *α -fetoprotein*); indeseáveis o antígeno específico prostático (PSA; *prostate specific antigen*) e a gonadotrofina coriônica (HCG; *human chorionic gonadotropin*).

Os esfregaços de aspirado de medula óssea por punção esternal e os cortes histológicos de fragmentos de biópsia óssea colhidos na espinha ilíaca postero-superior não mostravam células estranhas.

Foi feita uma biópsia a céu aberto da lesão osteolítica do fémur esquerdo e o exame anatomopatológico mostrou tratar-se de uma metástase de um tumor de pequenas cé-

lulas, muito provavelmente um carcinoma mal diferenciado.

Todas as investigações posteriormente realizadas no sentido de localizar o tumor primário revelaram-se infrutíferas. Incluíram exames endoscópicos do tracto digestivo, ecotomográfico da região do pescoço, prostáticos e das bolsas escrotais e TAC (tomografia axial computadorizada) toracoabdominal. A ecotomografia prostática mostrou uma próstata discretamente aumentada de tamanho que, embora heterógena, tinha contornos bem definidos. A biópsia mostrou tratar-se de uma hiperplasia benigna.

O doente foi introduzido no protocolo PVP-16B. Resumidamente consiste em 4 pulsos, cada 3 semanas, de cisplatina, 20 mg/m²/dia (x 5 dias), etoposido, 100 mg/m²/dia (x 5 dias) e bleomicina 30U por semana (x 12 semanas). O tratamento produziu um alívio dos sintomas com melhoria funcional significativa, mantendo, contudo à 12ª semana, as mesmas alterações radiológicas e cintigráficas. Passados 6 meses a radiografia do esqueleto e o cintograma ósseo documentavam uma resolução completa das lesões, que se manteve 2 anos depois (Fig. 3).

Agora, após 8 anos de seguimento, mantem-se em remissão completa e activo.

Discussão

Na maioria dos doentes com cancro metastático o tumor primitivo é facilmente descoberto. Contudo, as metástases de origem desconhecida não são raras na prática clínica,

Fig. 2



Tomografia

representando, conforme as séries estudadas, 5 a 10% do total de doentes com neoplasias malignas. Apesar de hospitalizações prolongadas e investigações diagnósticas exaustivas, a localização primária só é identificada antes da morte, em menos de 20% dos doentes. As justificações para esta aparente inépcia são múltiplas, sendo as mais frequentemente invocadas o facto de : a) o tumor primitivo estar incluído numa lesão de outra natureza que foi excisada cirurgicamente anos antes; b) o tumor primitivo ter sofrido uma involução espontânea ou as suas dimensões serem tão pequenas que escapou à detecção pelos métodos de investigação então disponíveis ou c) a localização primária foi obscurecida pela extensão das metástases ou por um padrão atípico de disseminação^{2,3,5,9,10,11,12,13}.

Não existe ainda consenso na definição da entidade “metástases de origem desconhecida”. Enquanto que, para alguns autores, o diagnóstico só pode ser estabelecido se

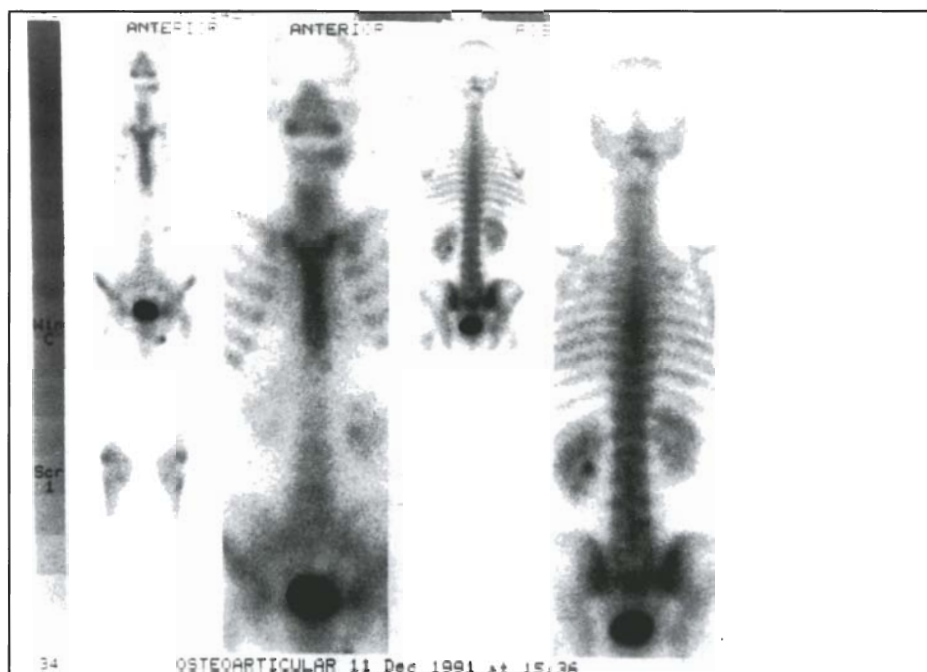
a localização primária não puder ser determinada pela autópsia, outros consideram critérios de inclusão os doentes em que a localização permanece oculta após uma extensa avaliação clínica e laboratorial (incluindo radiografia torácica, bioquímica sanguínea, hemograma completo, sumária de urina, exames contrastados do tracto digestivo superior e inferior, TAC abdominal e torácica, cintigrama do esqueleto, ecografia hepática, urografia endovenosa e mamografia na mulher). Outros grupos de autores englobam, ainda, nesta definição os tumores cuja origem permanece desconhecida quando é tomada a decisão terapêutica^{2,9,10,11,12,13,14,15,16}.

A sobrevida média destes doentes é geralmente de 3 a 4 meses. O insucesso das investigações (a localização só é determinada, em vida, em 15 a 20% dos doentes e em 75% na autópsia, sendo estes números muito inferiores quando se trata de carcinoma mal diferenciado), o desconforto para o doente, o tempo gasto (que pode ocupar uma parte substancial da sobrevida do doente) e a verificação de que na maioria dos casos a localização do tumor não altera a sobrevida, exigem que o critério adoptado no planeamento da investigação do doente seja judicioso e ponderado caso a caso. Um doente com um tumor rapidamente progressivo impõe, sobretudo, urgência na decisão terapêutica. A história clínica e o exame do doente devem ser exaustivos, procurando sinais ou sintomas que possam evocar a localização primária. A história familiar raramente é útil, porque a maioria dos carcinomas familiares ou hereditários têm geralmente localizações primárias óbvias. A avaliação inicial deve incluir os exames laboratoriais ditos de rotina, hematológicos e bioquímicos, e exames imagiológicos porventura guiados pelos sintomas ou sinais suspeitos e pela histologia das metástases.

Nos casos de metástases de carcinoma mal diferenciado, como o envolvimento mediastínico e retroperitoneal é comum, devem ser feitos exames TAC toraco-abdominais. De facto, cerca de 3/4 das localizações primárias detectadas na autópsia situam-se abaixo do diafragma (sobretudo no pâncreas, fígado e tubo digestivo e, mais raramente, no rim) e acima do diafragma a localização mais frequente é o pulmão, representando 15 a 20% do total de casos^{5,6,10,12,13,16,17,18,19,20}. No que diz respeito aos marcadores séricos tumorais a incluir no estudo destes doentes, o consenso aponta para a HCG e AFP como sendo os mais rentáveis, pois valores elevados sugerem a presença de um tumor de células germinativas.

Nos casos de metástases de adenocarcinoma bem diferenciado ou moderadamente diferenciado, todos os doentes do sexo masculino devem ter uma determinação dos níveis séricos de PSA e da actividade da fosfatase ácida

Fig. 3



Cintograma 2 anos depois

prostática no soro, e as mulheres mamografia. Neste grupo, a TAC abdominal pode identificar a localização primária em 10 a 35% dos doentes².

Como grupo, os doentes com metástases de origem desconhecida são encarados com desânimo, por se tratar de neoplasmas muito agressivos, mau prognóstico e nos quais a procura do tumor primário se salda, geralmente, em in-sucesso e frustração. No entanto estas situações constituem um verdadeiro desafio para o médico, no sentido de identificar com rapidez os 10 a 15% de doentes que irão responder à terapêutica, beneficiando da possibilidade de palição das complicações que interferem com a qualidade de vida (compressão medular, obstrução urinária ou intestinal, metástases ósseas dolorosas, etc.) ou permitindo encarar mesmo a possibilidade de remissão completa. O quadro 1 (adaptado da referência 5) faz a listagem de alguns dos tumores malignos para os quais se dispõe de tratamento eficaz.

Perante o quadro de metástases de origem desconhecida o primeiro passo consiste em tentar obter um diagnóstico histológico preciso. A causa mais frequente de resultados histopatológicos imprecisos ou duvidosos é a de amostras insuficientes; a punção biópsia por agulha fina é definitivamente inadequada porque, em geral, não fornece material suficiente para estudo histológico e uso de técnicas especiais de imunocitoquímica. O exame por microscopia óptica permite geralmente classificar as metástases num dos grupos seguintes: a) carcinoma espinhoce-

lular; b) adenocarcinoma bem diferenciado ou moderadamente diferenciado; c) carcinoma e adenocarcinoma mal diferenciados; d) neoplasma mal diferenciado. Dentro destes grupos podem-se encontrar diferenças relativamente à forma de apresentação e envolvimento metastático, permitindo uma orientação para o estudo, tratamento e prognóstico do doente^{2,5,9,11,14,17,18}.

Os doentes com carcinomas ou adenocarcinomas mal diferenciados constituem um subgrupo distinto com implicações terapêuticas específicas. Neste grupo, a idade média dos doentes é geralmente mais baixa e a localização das metástases é variável, com envolvimento preferencial dos gânglios linfáticos, mediastino e retroperitônio. Estes tumores representam cerca de 30% do total de metástases de origem desconhecida: adenocarcinoma mal diferenciado em 10% dos casos e em 20% carcinoma mal diferenciado. Mesmo quando a biópsia é ampla, a microscopia óptica é inadequada para a caracterização anatomo-patológica da maioria dos carcinomas mal diferenciados. Estudos retrospectivos mostram que não existem características morfológicas específicas que permitam identificar através da microscopia óptica os tumores que irão responder à quimioterapia.

As técnicas de imunoperoxidase são hoje fundamentais para o estudo dos tumores mal diferenciados. Baseiam-se no princípio de que as células possuem antigénios específicos de linhagem e de que os tumores exibem esses antigénios de uma maneira similar às suas contrapartidas celu-

lares normais. A imunofenotipagem poderia assim estabelecer a origem primária de um tumor metastático. A sua limitação reside no facto de os tumores mal diferenciados nem sempre apresentarem um fenótipo idêntico ao das células normais, ao contrário do que acontece na maioria dos tumores bem diferenciados. Por outro lado, pode haver uma expressão de antigénios de diferenciação aberrante nas células neoplásicas de que é exemplo, embora numa esfera diferente, a produção ectópica hormonal encontrada nalguns tumores neuroendócrinos. Apesar desta limitação, a caracterização imunocitoquímica dos tumores metastáticos é um excelente método auxiliar para a determinação da origem primária do tumor. Os anticorpos utilizados nestas técnicas são monoclonais ou policlonais, dirigidos contra componentes celulares estruturais ou funcionais ou produtos anormais de activação de proto-oncogenes. Assim, podem identificar-se células com o fenótipo das células de linfoma (LCA+, queratina -), de melanoma (SLA +, vimentina +, queratina -), de carcinoma neuroendócrino mal diferenciado (enolase neuroespecífica +, cromogrina +, queratina +), de sarcoma mal diferenciado (vimentina +, desmina +) e de tumor de células germinativas (HCG +, AFP +)^{1,5,10,11,17,18}. Alguns antigénios são bastante específicos como o LCA (leucocyte common antigen)¹⁸; nalgumas séries de doentes com o diagnóstico inicial de carcinoma mal diferenciado, identificaram-se linfomas não-Hodgkin em mais de 60% dos doentes^{2,17}. Apesar do desenvolvimento constante nesta área o diagnóstico não pode basear-se exclusivamente neste exame, porque nenhum dos anticorpos é dirigido para antigénios tumorais específicos, mas sim, caso a caso, analisado e integrado com a microscopia óptica e o quadro clínico.

A microscopia electrónica, para além de ser uma técnica pouco acessível, requer fixações especiais e é relativamente dispendiosa, devendo ser reservada para as situações em que a imunofenotipagem não foi esclarecedora, sendo particularmente útil na definição de subtipos celulares e muito fiável na distinção entre linfomas e carcinomas e no diagnóstico de sarcomas mal diferenciados. No entanto, à semelhança das técnicas de imunoperoxidase, a utilidade do diagnóstico por microscopia electrónica não está definida na previsão da resposta à terapêutica sistémica.

A identificação das anomalias cromossómicas e alterações genéticas associadas às neoplasias é uma das áreas mais promissoras da investigação. Anomalias específicas foram identificadas em algumas leucemias, linfomas, tumores de células germinativas, neuroepitelioma periférico e sarcoma de Ewing. A avaliação destas anomalias pode ser particularmente útil em doentes com carcinomas mal diferenciados de origem desconhecida. Relativamente aos tumores de células germinativas foram encontradas várias alterações do cromossoma 12 (i: (12p), del (12p) e múltiplas cópias de braço curto). Em 3 de quatro doentes, cujo

estudo citogenético mostrou anomalias, houve uma resposta completa ao tratamento citostático com cisplatina^{2,18}.

O desenvolvimento inicial dos marcadores séricos tumorais trouxe uma esperança na detecção precoce das neoplasias, mas na maioria das séries os resultados têm sido muitas vezes desanimadores. O seu potencial campo de utilização é muito vasto: rastreio, diagnóstico, estabelecimento do prognóstico e monitorização do tratamento. A utilidade dos marcadores tumorais depende da sua sensibilidade, especificidade e de outros factores relacionados com a doença, dos quais o mais importante é a eficácia terapêutica. A limitação do seu uso é consequência de muitos se encontrarem elevados em várias afecções benignas e dentro de valores normais na fase inicial das neoplasias. No grupo de doentes com metástases de origem desconhecida há unanimidade na determinação em todos os doentes da HCG e da AFP, por valores elevados poderem sugerir a presença de tumor de células germinativas. No entanto valores normais não permitem a sua exclusão. A correlação de outros marcadores tumorais, como CEA, CA 125, CA 19-9 e CA 15-3, com a resposta à quimioterapia ainda não está estabelecida^{2,6,9,10,18,21,22,23,24}.

As metástases de carcinoma mal diferenciado localizam-se preferencialmente nos gânglios, mediastino e retroperitoneu^{2,7,13,16,17}. A metastização óssea é mais frequente nos adenocarcinomas, nomeadamente da próstata, mama, rim, tiróide e pulmão, variando as imagens (escleróticas, osteolíticas ou mistas) consoante o tumor primário. Numa revisão da literatura encontramos uma série de 220 doentes com o diagnóstico de metástases de origem desconhecida, dos quais só em 5 a forma de apresentação foi a de metástases ósseas¹⁸.

Após as primeiras descrições de respostas completas e remissões longas pós quimioterapia em doentes com metástases de carcinoma mal diferenciado, Hainsworth e col. definiram critérios de identificação de doentes com síndrome de carcinoma de células germinativas extra-gonadal⁹ que, com maior probabilidade, responderiam à terapêutica com cisplatina: idade inferior a 50 anos, tumor envolvendo preferencialmente estruturas medianas (mediastino, retroperitoneu) ou nódulos pulmonares múltiplos, níveis elevados de α -fetoproteína, gonadotrofina, ou ambas, curta duração dos sintomas e rápido crescimento tumoral e tumor sensível a quimioterapia ou radioterapia prévia^{2,5}. Inicialmente Hainsworth e col., nos doentes com mais do que um critério, instituíam quimioterapia utilizando cisplatina, vinblastina e bleomicina (regime de Einhorn)²⁵, ou cisplatina associado a etoposido. Um paciente jovem com um carcinoma mal diferenciado localizado no mediastino ou retroperitoneu poucas dúvidas coloca quanto à opção terapêutica. No entanto, são raros os doentes que preenchem os critérios desta síndrome e é difícil prever no grupo de doentes com carcinoma mal diferenciado de origem desconhecida os que poderão responder à tera-

pêutica com cisplatina. Durante 12 anos, Hainsworth e col. trataram todos os doentes com o diagnóstico de carcinoma mal diferenciado com regimes contendo cisplatina, (incluindo doentes sem critério clínico sugestivo de tumor de células germinativas), para definirem subgrupos de tumores sensíveis à terapêutica e, reavaliando o estudo histológico com as técnicas de diagnóstico mais recentes, poderem determinar a origem dos tumores neste grupo heterogéneo. Nesta série, de 220 doentes, 62% foram sensíveis à terapêutica, com 26% de respostas completas e 16% de sobrevida aos 12 anos¹⁷. Dos tumores que responderam alguns foram identificados como linfomas não Hodgkin, tumores neuroendócrinos mal diferenciados e melanoma^{2,17}. Recentemente, reconheceu-se que os timomas malignos são sensíveis a terapêuticas com cisplatina, e é provável que alguns doentes com carcinomas mal diferenciados localizados no mediastino tenham este tipo de tumor. Apesar dos vários regimes terapêuticos com cisplatina terem respostas idênticas, a combinação de cisplatina, etoposídeo e bleomicina tem comparativamente menor toxicidade do que a associação cisplatina, vinblastina e bleomicina, sendo portanto a mais recomendada^{2,4,5,10,18,25}.

Os factores com significado prognóstico favorável na resposta à terapêutica são: localização tumoral predominante no mediastino, retroperitôneo ou gânglios linfáti-

cos, tumor limitado a uma ou duas localizações metastáticas, história tabágica negativa, e idade mais jovem. Outros factores têm sido analisados, nomeadamente o sexo, diagnóstico histológico por microscopia óptica e níveis de HCG e AFP, não tendo sido demonstrado qualquer significado relativamente à previsão da resposta ou sobrevida.

Os doentes com metástases de origem desconhecida são um desafio diagnóstico e terapêutico para o médico. Dado que neste grupo se incluem tumores que podem ser curados ou responder à quimioterapia é fundamental que na avaliação destes doentes se faça uma utilização adequada dos meios de que actualmente dispomos para tentar chegar a um diagnóstico ou, pelo menos, identificar os doentes que podem beneficiar da terapêutica. É desanimador que sejamos por vezes confrontados com situações em que, perante o nosso desejo urgente de intervir, a atitude mais correcta para o doente seja “não fazer nada”, protegendo acima de tudo a qualidade de vida. A esperança reside na melhor compreensão e conhecimento dos factores envolvidos na carcinogénese, alterações genéticas e biologia tumoral, em conjugação com o desenvolvimento constante de novas técnicas diagnósticas, que permitam um diagnóstico mais preciso e uma orientação terapêutica dirigida neste grupo heterogéneo de tumores.

Bibliografia

- Haskell CH, Cochran AJ, Barsky SH, Steckel RJ. Metastasis of unknown origin. *Current Problems in Cancer* 1988; 12(1): 1-58.
- Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In Vicent DeVita Jr, Samuel Hellman, Steven Rosenberg (eds): *Cancer Principles & Practice of Oncology*. JB Lippincott, Philadelphia, 1993: 2072-2093.
- Nystrom JS, Van Egmond EM, Leonard RJ. Appropriated therapy for metastatic cancer of unknown origin. *Adv Oncol* 1989; 5: 13-19.
- Simon AM, Bartucci EJ. The search for the primary tumor in patients with skeletal metastasis of unknown origin. *Cancer* 1986; 58: 1088-1095.
- Ultman JE, Philips TL. Cancer of unknown primary site. In Vicent DeVita Jr, Samuel Hellman, Steven Rosenberg (eds): *Cancer Principles & Practice of Oncology*. JB Lippincott, Philadelphia, 1989.
- Greco FA, Vaughn WK, Hainsworth JD. Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: Recognition of a treatable syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 104: 547-553.
- Hainsworth JD, Greco FA. When the primary site is unknown: Issues in diagnosis and management. *Adv Oncol* 1989; 5: 20-26.
- Simon MA, Bartucci EJ. The search for the primary tumor in patients with skeletal metastasis of unknown origin. *Cancer* 1986; 58: 1088-1095.
- Mackay B, Ordonez NG. Tumors of unknown origin: The role of the pathologist. *Adv Oncol* 1989; 5: 13-19.
- Berman CG, Clark RA. Diagnostic imaging in cancer. *Primary Care* 1992; 19(4): 677-712.
- Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer* 1986; 57: 120-124.
- Perchalski JE, Hall KL, Dewar MA. Metastasis of unknown origin. *Primary Care* 1992; 19(4): 747-757.
- LeChevalier T, Cvitkovic E, Caille P, Harvey J, Contesso G, Spielmann M., Rouesse J. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2035-2039.
- Bradley C, Selby P. In search of the unknown primary: some may benefit from treatment. *BMJ* 1992; 304: 1065-1066.
- Bitran JD, Ultman JE. Malignancies of undetermined primary origin. *Disease-a-Month* 1992 (April).
- Steckel RJ, Kagan AR. Evaluation of the unknown primary neoplasm. *Radiol Clin North Am* 1982; 3: 601-605.
- Hainsworth JD, Greco FA. Poorly differentiated carcinoma and germ cell tumors. *Hemat/Oncol Clin North Am* 1991; 6: 1223-1231.
- Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: A newly recognized clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1988; 109:364-371
- McMillan JH, Levine E, Stephens RH. Computed tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma from unknown primary site: a retrospective study. *Radiology* 1982; 143:143-146.
- Frost P, Levin B. Clinical implications of metastatic process. *Lancet* 1992; i: 1458-1461
- Seleznick MJ. Tumor markers. *Primary Care* 1992; 4:715-723.
- Bartlett NL, Freiha FS, Torti FM. Serum markers in germ cell neoplasms. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1991; 6:1245-1260.
- Williams SD, Birch R, Einhorn LH et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine and etoposide. *New Engl J Med* 1987; 316: 1435-1440.
- Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers. *Ann Intern Med* 1991; 115:623-638.
- Einhorn LH, Donohue JP. Cis-diamminedichloroplatinium, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977; 87: 293-298.