

## 전이성 골종양에서 원발병소의 진단

연세대학교 의과대학 정형외과학교실

신규호\* · 서기원 · 장준섭

— Abstract —

### Diagnostic Strategy of Primary Site in Metastatic Bone Tumor

Kyoo-Ho Shin, M.D.\* , Ki Won Suh, M.D., Jun Seop Jahng, M.D.

*Department of Orthopaedic Surgery, Yonsei University, College of Medicine Seoul, Korea*

We carried out a prospective study of the effectiveness of a diagnostic strategy in thirty consecutively seen patients who had skeletal metastasis. The diagnostic strategy consisted of the recording of a medical history, physical examination, routine laboratory analysis, plain radiography of the involved bone and chest, whole-body technetium-99m-phosphonate bone scintigraphy, abdominal ultrasound, computed tomography of the chest, abdomen and pelvis, fiberbronchoscopy and fibergastroscopy. After this evaluation, a biopsy of the most accessible osseous lesion was done in twenty four patients. On the basis of our diagnostic strategy, we were able to identify the primary site of the malignant tumor in nineteen patients(63%). The laboratory values were non-specific in all patients. The history and physical examination revealed the occult primary site of the malignant tumor in one patient(3.3%) who had carcinoma of the breast. Plain radiographs of the chest established the diagnosis of carcinoma of the lung in three patients(9.9%). Computed tomography of the chest identified an additional three primary carcinoma of the lung(9.9%). Fiberbronchoscopy identified an additional one primary carcinoma of the lung(3.3%). Abdominal ultrasound established the diagnosis in three patients(9.9%). Computed tomography of the abdomen and pelvis established the diagnosis in four patients(13.2%). Fibergastroscopy established the diagnosis in two patients(6.6%). Examination of the biopsy tissue established the diagnosis in one patient(3.3%). So we recommend to perform plain radiographs of chest, abdominal ultrasound, chest C-T, abdomino-pelvic C-T, fiber-

---

\* 통신저자 : 신 규 호  
서울시 서대문구 신촌동 134번지  
연세대학교 의과대학 정형외과학교실

\* 본 논문의 요지는 제 11차 골종양학회 추계학술대회에서 구연되었음

bronchoscopy, fibergastroscopy sequentially.

**Key Words** : Bone / Metastasis / Unknown origin.

## 서 론

전이성 골종양은 악성 골종양 중 가장 빈도가 높으며<sup>1)</sup> 유방암과 전립선암은 가장 흔히 골로 전이가 되는 암으로 알려져 있으나 원발병소가 알려지지 않은 전이성 골종양에서의 원발병소는 폐암이나 신장암이 가장 많은것으로 알려져 있다<sup>2,3,8,12,13)</sup>. 일반적으로 전이성 종양 환자의 3-4%에서 원발병소를 찾지 못하며<sup>3,4,7,8,11,13)</sup> 이러한 환자들의 10-15%에서 골격 침범이 있는 것으로 알려져 있다<sup>2,3,8,13)</sup>. 40세 이상의 환자에서 증상을 동반한 골 파괴 병변을 보이는 경우에 전이성 골종양으로 진단되는 예가 매우 흔하여 원발병소를 찾기 위한 합리적인 진단 방법이 필요하다. 본 연구는 원발성 미확인 전이성 골종양을 가진 환자에서 원발병소를 찾기 위한 합리적인 접근 방법과 그 유용성을 알아 보고자 하였다.

## 연구대상 및 연구방법

1993년 9월부터 1996년 12월까지 연세대학교 부속 신촌 세브란스병원 정형외과에 동통을 호소하며 방사선학적으로 경계가 불분명한 골 파괴 병변이 있어 입원한 환자중 악성종양에 대한 과거력이 없었던 30례의 환자를 대상으로 하였다. 총 30례중 남자가 21례, 여자가 9례이었으며 연령은 27세에서 76세였고 평균연령은 55세이었다. 연령별 분포는 50-59세 사이가 12례로 가장 많았으며 40세 이하도 4례 있었다. 입원 당시 방사선 소견상 골 파괴 병변을 보였던 부위는 척추가 13례로 가장 많았고 이중 요추가 8례, 흉추 3례, 천골 2례 였으며 골반골 6례, 대퇴골 5례, 상완골 2례, 고관절 3례, 견갑골 1례였다. 원발병소를 찾기 위한 진단 방법으로 과거력과 신체검사를 실시하였는데 신체검사는 주로 유방과 갑상선 및 복부에 대해 실시하였다. 일반 혈액화학검사는 혈구 세포수 검사, 적혈구 침강속도, 전해질, 간 효소, 알칼리성 포스파타제, 그리고 혈청 단백 전기영동을 실시하였으며 혈청단백 전기영동상

다발성 골수종으로 진단된 예는 제외하였다. 검사는 흉부 방사선사진을 먼저 시행하고 다음으로 복부 초음파를 실시하여 의심되는 원발병소를 발견할 수 없는 경우에 흉부 전산화 단층 촬영, 복부-골반 전산화 단층 촬영의 순으로 실시하였으며 위와 같은 방법으로 원발병소를 찾을 수 없는 경우에는 기관지 내시경이나 소화기 내시경 등을 실시하였다. 흉부 전산화 단층 촬영을 실시한 23례중 13례에서 HRCT를 추가로 실시하였고 총 30례의 환자중 6례를 제외한 24례의 환자에서 접근이 가능한 부위에서 생검을 실시하였으며 생검을 실시하지 않은 6례중 1례는 복부 초음파 및 복부-골반 전산화 단층 촬영으로 난소암을 진단하였으나 생검을 실시하기 전에 사망하였고 나머지 5례는 환자 및 보호자가 생검을 거부한 경우였다.

## 결 과

30례중 19례(63%)에서 원발병소를 찾을 수 있었고, 11례(37%)에서는 원발병소를 찾을 수 없었다. 원발병소를 확인할 수 있었던 19례(63%)중 폐 7례(23%), 신장 5례(16.7%), 위 2례(6.6%), 간 1례(3.3%), 전립선 1례(3.3%), 유방 1례(3.3%), 난소 1례(3.3%), 방광 1례(3.3%) 등이었다. 일반 혈액 화학 검사상 간효소 수치가 증가된 경우가 30례중 12례, 알칼리성 포스파타제가 증가된 경우도 30례중 12례였으나 의의가 없었으며 신체검사로 1례에서 유방에 종양을 발견할 수 있었다. 원발병소로 가장 많은 부위였던 폐는 7례로, 단순 흉부 방사선 사진으로 3례, 흉부 방사선 사진상 음성이었으나 흉부 전산화 단층 촬영으로 3례, 흉부 방사선 사진 및 전산화 단층 촬영상 모두 음성이었으나 기관지 내시경으로 1례에서 찾을 수 있었다. 복부 초음파만으로 3례에서 원발병소를 찾을 수 있었고 복부-골반 전산화 단층 촬영으로 4례에서 원발병소를 찾을 수 있었다. 우리 나라의 초발부위별 암발생율을 보면 남자는 위암, 간암, 폐암순이며 여자는 위암, 자궁경부암, 폐암순으로 남 녀 모두에서 위암이 가장 많은

암으로 알려져 있어 4례에서 소화기 내시경을 실시하고 조직검사를 통하여 그중 2례에서 위암을 진단할 수 있었다. 생검은 원발병소를 확진하고 후에 항암치료를 하는데 도움을 줄 수 있어 30례중 환자나 보호자가 거부하지 않은 24례에서 실시하였으며 그중 1례에서 전립선으로부터 전이된 선암이 의심되어 전립선 생검을 실시하여 원발병소로 전립선암을 확진할 수 있었다. 생검을 실시한 24례중 선암이 5례, 편평 상피암이 4례, 투명 세포암이 2례, 미분화성 또는 불량분화 세포암이 13례의 분포를 보였다. 30례의 환자중 추시 관찰이 가능하였던 26례에서 평균 9개월의 짧은 생존기간을 보였으며 최종 추시 결과 생존중인 환자는 4례이었다 (Table 1). 30례의 환자중 방사선 치료만을 받은 환자가 12례, 항암 화학요법만을 받은 환자가 3례, 수술만을 받은 환자가 2례, 방사선 치료와 수술을 병행한 환자가 3례, 방사선 치료와 항암 화학 요법을 병행한 환자가 2례였고 아무런 치료도 받지 않은 환자가 8례였다.

## 고 찰

전이성 골종양은 악성 골종양 중 가장 흔한 종양으로 원발성 골종양에 비해 약 15-25배의 빈도로 발견되며 50대에 가장 호발 하며 골은 몇몇 내부 장기 악성종양의 흔한 전이장소로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 원발병소가 알려진 종양중 유방과 전립선의 악성종양이 골로 가장 전이가 잘되는 것으로 알려져 있으나<sup>5,9,12,13)</sup> 내원당시 원발병소를 알 수 없는 전이성 골종양은 많은 예에서 폐나 신장에서 전이하는 것으로 알려져 있다<sup>9,12,13)</sup>. 전이성 골종양의 발생 부위로는 흉추가 가장 많고, 요추, 골반골, 대퇴골, 늑골 및 두개골의 순서로 호발하며 신장암과 갑상선암은 단발성으로 전이하는 경우가 많으며 풍부한 종양 혈관으로 인해 수술시 많은 출혈을 동반할 수 있다<sup>2,3,8,14)</sup>. 전이성 골종양 환자에서 광범위한 검사에도 불구하고 원발병소를 찾지 못하는 경우가 흔하나<sup>4,5,8,14,15)</sup>, 어떠한 환자를 대상으로 하느냐, 어떠한 진단적 방법을 사용하느냐에 따라 원발병소를 찾을 수 있는 확률이 다르겠지만 과거력 및 신체검사, 일반 혈액화학 검사, 흉부 방사선 촬영, 전신 골주사 검사, 정맥 신우 조영술, 복부 전산화 단층 촬영등을 실시한 Simon 과 Bartucci 등<sup>13)</sup>에 의하면 약 40%에서 원

발병소를 찾을 수 있고, 과거력 및 신체검사, 일반 혈액학 검사, 흉부 방사선 사진, 전신 골주사 검사, 흉부 및 복부-골반 전산화 단층 촬영 등을 실시한 Rougraff 등<sup>12)</sup>에 의하면 85%에서 원발병소를 찾을 수 있었다고 하였으며 이중 폐가 63%로 가장 많았으며 다음은 신장이 10%의 분포를 보였다고 하였다. 본 저자들의 경우에는 63%에서 원발병소를 찾을 수 있었는데 이는 원발병소를 찾지 못한 11례중 3례에서 복부-골반 전산화 단층 촬영을, 2례에서 흉부 전산화 단층 촬영을, 1례에서는 흉부, 복부-골반 전산화 단층 촬영을 실시하지 못한 결과에서 기인한 것으로 생각된다. 상기 11례중 모든 검사를 실시하고도 원발병소를 찾지 못한 5례를 제외한 6례에서 전산화 단층 촬영을 실시하였더라면 더 많은 원발병소를 찾을 수 있었을 것으로 사료되나 30례마다 실시한 진단적 방법이 다르기 때문에 이를 통계적으로 평가할 수는 없었다. 총 30례중 추적관찰이 가능하였던 26례에서 평균 9개월의 짧은 생존기간을 보였고 경제적인 문제 및 여러번의 검사가 환자에게 고통을 줄 수 있다는 점에서 전이성 골종양 환자에서 모든 검사를 일괄적으로 하기 보다는 다음과 같이 진단적 접근을 하는 것이 좋을 것으로 사료된다. 원발병소를 찾은 19례중 3례에서 흉부 방사선 촬영만으로 원발병소를 찾을 수 있었고, 3례에서 복부 초음파 만으로 원발병소를 찾을 수 있었으므로 먼저 전이성 골종양이 의심되는 환자에서 흉부 방사선 사진을 제일 먼저 시행하고 다음으로 복부 초음파를 시행하여 원발병소를 찾을 수 없는 경우에, 폐암이 가장 흔하므로 흉부 전산화 단층 촬영을 시행하고 흉부 전산화 단층 촬영상 음성이면 복부-골반 전산화 단층 촬영을 시행하여 원발병소를 찾을 수 없는 경우에 기관지 내시경, 소화기 내시경 등의 순서로 검사를 진행하는 것이 원발병소를 찾는데 도움이 될 것으로 사료된다. 저자들은 흉부 전산화 단층 촬영을 시행한 23례중 13례에서 HRCT를 추가로 실시하였다. HRCT는 공간적인 해상도와 해부학적 선명도가 우수하여 특히 폐실질의 병변을 찾는 데 Conventional CT보다 더 효과적이나 작은 결절 (small nodule)을 찾는 데는 Conventional CT가 더 효과적인 것으로 알려져 있다. 그러나 미세 결절 (micronodule)이나 림프관성 전이와 같은 병변을 찾는 데는 HRCT가 더욱 효과적인 것으로 알려져 있

**Table 1.** Data on the 30 patients.

Case	Sex/ Age	Physical finding	Presenting Osseous site	Bone scintiscan	Chest radiograph	Chest scan	Abdominal Ultrasound	Pelvic and abdominal scan	Histological Diagnosis	Other Tests	Final Primary site	Treatment	Survival (mo.* from tissue diagnosis)
1	F/72	-	Femur	Femur,rib	S.P.N (Solitary pulmonary nodule) W.N.L	Lung mass	W.N.L	-	Squamous cell ca	-	Lung	RTx	25
2	F/58	-	Spine (Thoracic)	Spine	W.N.L	-	Fatty liver	-	-	F.G.S	Stomach	RTx	2
3	M/56	-	Spine (Lumbar)	Spine,rib Ilium,acetabulum	W.N.L	-	Kidney mass	Kidney mass	Clear cell ca	-	Kidney	AIFL2-4 SSL2-4	-
4	F/27	-	Spine	Skull,clavicle	W.N.L (Lumbar)	-	Ovary	Ovary	-	-	Ovary	-	0
5	M/59	-	Spine (Thoracic)	Spine	W.N.L	-	Diffuse renal disease	Chronic renal disease	mass	-	Uncertain	Total laminectomy, Curettage	-
6	M/61	-	Ilium	Ilium acetabulum	Pulmonary tuberculosis spine,femur	Pulmonary tuberculosis	W.N.L	-	Clear cell ca	-	Uncertain	-	18
7	M/62	-	Spine (Lumbar)	Clavicle, skull" Ilium	Lung mass	Lung mass	-	-	-	-	Lung	RTx	1
8	M/71	-	Ilium	Ilium	Broncho- pneumonia Chronic Bronchitis	Lung mass	-	-	Squamous cell ca	-	Lung	RTx	4
9	M/46	-	Ilium	Ilium	W.N.L	Bronchiectasis	W.N.L	W.N.L	Squamous cell ca	F.B.S	Lung	RTx	4
10	M/54	-	Femur	Femur spine,rib humerus	W.N.L	Lung metastasis	W.N.L	W.N.L	Adenoca from prostate	Transrectal US	Prostate	OR & IF- with IM nail, RTx Hormon Tx	15
11	M/31	-	Femur	Pubis Ilium,acetabulum	W.N.L	W.N.L	Fatty liver	W.N.L	Undifferentiated ca	-	Uncertain	RTx	17
12	F/31	Breast mass,supra- clavicular mass	Ilium	Ilium,acetabulum sacrum, spine	Malignant pleural effusion, Hematogenous lung metastasis	Hematogenous lung metastasis	W.N.L	-	Undifferentiated ca	Mammo- graphy	Breast	Chemo Tx	21 (alive)
13	F/40	-	Ischium	Ischium S-I joint	W.N.L	W.N.L	W.N.L	-	Undifferentiated ca	Barium enema	Uncertain	RTx	-
14	F/72	-	Spine	Spine	W.N.L (Lumbar)	-	W.N.L	Hydrosalphinx ovarian cyst	Undifferentiated ca	U.G.I	Uncertain	RTx	2
15	F/53	-	Ilium	Ilium,aceta- bulum,rib	W.N.L	Benign granuloma	Liver cyst	-	Undifferentiated ca	U.G.I	Uncertain	RTx	12
16	M/64	-	Spine (Lumbar)	Spine, femur	W.N.L	W.N.L	-	Kidney mass	-	-	Kidney	RTx	25(alive)
17	M/65	-	Humerus	Humerus rib	Lung mass	Lung mass	Chronic liver disease, renal cyst	-	Poorly differentiated ca	F.B.S	Lung	Chemo Tx	3

18	M/54	-	Hip shoulder	Hip shoulder iliu, femur	pulmonary tuberculosis	Lung mass	GB stones	-	-	-	Lung	-	6
19	M/40	-	Sacrum rib	Spine Sacrum	W.N.L.	W.N.L.	Metastatic liver mass	Metastatic liver mass	Poorly differentiated ca	Barium enema F.G.S	Uncertain	-	6
20	M/54	-	Sacrum	Sacrum Spine	W.N.L.	-	W.N.L.	W.N.L.	Undifferentiated ca	-	Uncertain	-	3
21	M/59	-	Greater trochanter	Greater trochanter, rib	Lung mass	Lung mass	-	-	Adenoca	-	Lung	RTx	4
22	M/58	-	Humerus	Humerus rib	Old pulmonary tuberculosis	Old pulmonary tbc	-	Liver mass	Undifferentiated ca	-	Liver	-	6
23	M/38	-	Spine (lumbar)	Spine (Lumbar & cervical)	W.N.L.	W.N.L.	-	Kidney mass	Adenoca	-	Kidney	Chemo Tx	4(alive)
24	M/41	-	Hip	Femoral head pubis	W.N.L.	W.N.L.	-	W.N.L.	Adenoca	F.G.S	Stomach	Chemo Tx	2
25	M/51	-	Hip	Ilium, T-spine rib, prox femur	W.N.L.	W.N.L.	W.N.L.	W.N.L.	Undifferentiated ca	-	Uncertain	RTx Chemo Tx	30
26	F/61	-	Spine (lumbar)	Spine (lumbar)	W.N.L.	W.N.L.	-	W.N.L.	Squamous cell ca	F.G.S	Uncertain	RTx SSI	16(alive)
27	M/49	-	Humerus Femur	Humerus Femur	W.N.L.	Broncho- pneumonia	Multiple liver mets	Multiple liver mets	Undifferentiated ca	-	Uncertain	RTx OR & IF with endermail(humerus), DHS(femur)	-
28	M/52	-	Spine (T-L)	Spine(T-L) rib, S-1 joint, femur	W.N.L.	-	-	Renal mass	Undifferentiated ca	-	Uncertain	RTx	5
29	F/76	-	Femur Knee	Femur Knee	W.N.L.	Hematogenous lung metastasis	Bladder Tumor	Bladder Tumor	-	-	Bladder	-	1
30	M/56	-	Spine (Lumbar)	Spine (Lumbar)	Lung mets	Hematogenous lung metastasis	-	Renal mass	-	-	Kidney	RTx	6

\* mo. : months

다. 저자들의 경우에도 폐가 23%, 신장이 16.7%의 분포를 보였는데 이는 이러한 기관들이 신체검사상 도달하기 쉽지 않고, 폐나 신장에서의 종양들은 증상이 발현되기 전에 크게 자랄수 있으며 이러한 부위의 종양들은 유방이나 전립선암보다 조기에 전이하기 때문이라고 생각된다<sup>12)</sup>. 유방암은 원발병소를 알 수 없는 전이성 골종양 환자에서 원발병소로 낮은 빈도를 보이기 때문에 유방조영술은 과거력과 신체검사에서 이상소견이 없는 한 진단적 방법으로 사용하지 않았으며 그외 필요한 경우에 기관지 내시경이나 위내시경을 실시하였다. 저자들은 흉부 방사선 사진 및 흉부 전산화 단층 촬영상 음성이었으나 기관지 내시경으로 1례에서 폐암을 진단할 수 있었고 소화기 내시경으로 2례에서 위암을 진단할 수 있었다. 우리 나라에서는 초발부위별 암발생이 위암이 가장 많으므로 상기 검사 방법으로 원발병소를 찾을 수 없는 경우에 소화기 내시경을 추가적으로 실시하는 것이 원발병소를 찾는 데 도움을 줄 것으로 사료된다. 전이성 골종양은 최근 수술적 치료, 항암 화학 요법, 방사선 요법, 면역 요법 및 영상 진단 기술 등의 발달로 인해 점차 생존 기간의 질적 및 양적 향상을 보이고 있다. 전이성 골종양 환자에서 원발병소를 찾아 그에 알맞는 치료를 함으로써 환자의 질적 및 양적 향상을 얻을 수 있기 때문에 전이성 골종양 환자에서 원발병소를 찾기 위한 방법은 매우 중요하다 할 수 있겠다. 치료의 목적은 동통의 완화, 병적 골절의 예방 및 치료, 이환 부위의 기능 회복과 가능 하면 생명 연장에 있다. 치료 방법으로는 수술 및 방사선 치료의 국소적 치료법, 항암 화학 요법, 방사선 동위 원소, 호르몬 요법등의 전신적 치료법, 그리고 물리 치료, 진통제 등을 통한 보존적 요법 등이 있다. 일반적으로 조직생검을 먼저 시행하면 비용절감과 간편한 점 등은 있으나 부작용으로 다음과 같은 점이 있을 수 있다. 첫째 잘못된 조직생검이 후에 사지 보존 술식에 지장을 줄 수 있고, 둘째 신장암에서 전이된 경우는 혈관분포가 많아 생검시 과다 출혈이 있을 수 있어 신장암에서 전이된 것으로 추정될 때에는 생검전에 색전화(embolization)를 실시하거나 침생검을 고려하는 것이 좋을 것으로 사료되며, 셋째 혈청검사등 생화학적 검사에 의해 다발성 골수종을 가진 환자에서 불필요한 생검을 피할 수 있고, 넷째 조직학적 검사

로 원발병소를 찾을 수 있는 경우가 본 논문에서와 같이 1례로 적기 때문이며, 다섯째 외과의사와 병리 의사가 조직 생검전에 원발병소가 알려지면 동결절편(frozen section)에 기초한 조직학적 진단을 더 정확하게 내릴 수 있기 때문이다<sup>12)</sup>.

## 요 약

추후 관찰이 가능하였던 26례의 환자들이 평균 9개월의 짧은 생존기간을 보이는 것으로 보아 환자들에게 고통을 적게 주고 효과적인 비용의 검사를, 즉 흉부 방사선 사진, 복부 초음파, 흉부 전산화 단층 촬영, 복부-골반 전산화 단층 촬영, 기관지 내시경, 소화기 내시경 등의 순서로 진단적 접근을 시도하는 것이 원발병소를 찾는 데 도움이 될 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- 1) Baron MG, de la Gandara I, Espinosa E, de Paredes ML, Zamora P and Mondejar JL : Bone metastases as first manifestation of a tumour. *Internat Orthop*, 15: 373-376, 1991.
- 2) Didokar MS, Fanous N, Elias EG and Moore RH : Metastatic carcinomas from occult primary tumors. A study of 254 patients. *Ann Surg*, 186 : 625-630, 1977.
- 3) Holmes FF and Fouts TL.: Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer*, 26: 816-820, 1970.
- 4) Lleander VC, Goldstein G and Horsely JS II : Chemotherapy in the management of metastatic cancer of unknown primary site. *Oncology*, 26 : 265-270, 1972.
- 5) McMillan JH, Levine E and Stephens RH : Computed tomography in the evaluation of adenocarcinoma from an unknown primary site. A retrospective study. *Radiology*, 143 : 143-146, 1982.
- 6) Mirra JM : Metastases. In bone tumors : *Clinical, Radiologic and Pathologic Correlations*, 1499. Edited by JM Mirra. Philadelphia, Lea and Febiger, 1989.
- 7) Moertel CG : Adenocarcinoma of unknown origin [editorial]. *Ann Intern Med*, 91 : 646-647, 1979.
- 8) Moertel CG, Reitemeier RJ, Schutte AJ and Hahn RG : Treatment of the patient with adenocar-

- cinoma of unknown origin. *Cancer*, 30 : 1469-1472, 1972.
- 9) **Nissenblatt MJ** : The CUP syndrome(carcinoma unknown primary). *Cancer Treat Rev* , 8: 211-224, 1981.
  - 10) **Nottebaert M, Exner GU, von Hochstetter AR and Schreiber A.**: Metastatic bone disease from occult carcinoma : a profile. *Internat Orthop* , 13 : 119-123. 1989.
  - 11) **Nystrom JS, Weiner JM, Wolf RM, Bateman JR and Viola MV**: Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. Inadequacy of roentgenographic procedures. *J Am Med Assn* , 241 : 381-383 , 1979.
  - 12) **Rougraff BT, Kneisel JS and Simon MA** : Skeletal metastases of unknown origin. *J Bone Joint Surg*, 75 : 1276-1281, 1993.
  - 13) **Simon MA and Bartucci EJ** : The search for the primary in patients with skeletal metastases of unknown origin. *Cancer*, 58 : 1088-1095, 1986.
  - 14) **Stewart JF, Tattersall MH, Woods RL and Fox RM** : Unknown primary adenocarcinoma : incidence of overinvestigation and natural history. *British Med J* , 1 : 1530-1533, 1979.
  - 15) **Woods RL, Fox RM, Tattersall MH, Levi JA and Brodi GN** : Metastatic adenocarcinomas of unknown primary site : a randomized study of two combination- chemotherapy regimens. *New England J Med*, 303 : 87-89, 1980.