原発不明がん診療ガイドライン

改訂第 2.1 版　2023 年 2 月

日本臨床腫瘍学会

原発不明がん診療ガイドライン改訂第 2.1 版

作成ワーキンググループ

委員長

向井 博文	国立がん研究センター東病院	腫瘍内科

委員

安藤 正志	愛知県がんセンター	薬物療法部
江﨑 泰斗	九州がんセンター	消化管・腫瘍内科
加藤 俊介	順天堂大学大学院医学研究科	臨床腫瘍学
草場 仁志	浜の町病院	腫瘍内科
高橋 俊二	がん研究会有明病院	綜合腫瘍科
津田 均	防衛医科大学校	病態病理学

（五十音順）

評価委員

北野 敦子	聖路加国際病院	腫瘍内科
酒井 リカ	神奈川県立がんセンター	血液・腫瘍内科
下井 辰徳	国立がんセンター中央病院	腫瘍内科

（五十音順）

「原発不明がん診療ガイドライン第2.1版」の利益相反事項の開示

本ガイダンスは、日本医学会が定めた「 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス（平成29年3月） 」に準拠した上で作成された。報告対象とする企業等（以下、報告対象企業等とする）は、医薬品・医療機器メーカー等医療関係企業一般並びに医療関係研究機関等の企業・組織・団体とし、医学研究等に研究資金を提供する活動もしくは医学・医療に関わる活動をしている法人・団体等も含めた。

＜利益相反事項開示項目＞ 該当する場合具体的な企業名（団体名）を記載、該当しない場合は"該当なし"と記載する。

■COI自己申告項目

1．本務以外に団体の職員、顧問職等の報酬として、年間100万円以上受領している報告対象企業名
2．株の保有と、その株式から得られた利益として、年間100万円以上受領している報告対象企業名
3．特許権使用料の報酬として、年間100万円以上受領している報告対象企業名
4．会議の出席（発表、助言など）に対する講演料や日当として、年間50万円以上受領している報告対象企業名
5．パンフレット、座談会記事等に対する原稿料として、年間50万円以上受領している報告対象企業名
6．年間１00万円以上の研究費（産学共同研究、受諾研究、治験など）を受領している報告対象企業名
7．年間100万円以上の奨学（奨励）寄附金を受領している、または、寄付講座に属している場合の報告対象企業名
8．訴訟等に際して顧問料及び謝礼として年間100万円以上受領している報告対象企業名
9．年間5万円以上の旅行、贈答品などの報告対象企業名

下記に本ガイダンスの作成にあたった委員の利益相反状態を開示します。

氏名（所属機関）		利益相反開示項目				
		開示項目1	開示項目2	開示項目3	開示項目4	開示項目5
		開示項目6	開示項目7	開示項目8	開示項目9	
作成委員	向井 博文(国立がん研究センター東病院)	該当なし	該当なし	該当なし	ファイザー株式会社、大鵬薬品工業株式会社	該当なし
		MSD株式会社、日本イーライリリー株式会社、ファイザー株式会社	該当なし	該当なし	該当なし	
	安藤 正志(愛知県がんセンター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	江﨑 泰斗(九州がんセンター)	該当なし	該当なし	該当なし	中外製薬株式会社	該当なし
		ノバルティスファーマ株式会社、小野薬品工業株式会社、第一三共株式会社、MSD株式会社、アステラス製薬株式会社、パレクセル・インターナショナル株式会社、アステラス・アムジェン・バイオファーマ、IQVIA、クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン株式会社、ファイザー株式会社	該当なし	該当なし	該当なし	
	加藤 俊介(順天堂大学大学院医学研究科)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	草場 仁志(九州大学病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	株式会社ヤクルト本社	該当なし	該当なし	
	高橋 俊二(がん研究会有明病院)	該当なし	該当なし	該当なし	MSD株式会社、中外製薬株式会社	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	津田 均(防衛医科大学校)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
評価委員	北野 敦子(聖路加国際病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		株式会社資生堂	該当なし	該当なし	該当なし	
	酒井 リカ(神奈川県立がんセンター)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
	下井 辰徳 (国立がん研究センター中央病院)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	

※ガイドライン発行から過去3年分の利益相反関連事項を開示しています。
※合併に伴う社名変更などもありますが，企業等との経済的関係が発生した時期において記載しています。

日本臨床腫瘍学会　利益相反管理委員会

予後良好群と不良群

CQ 9	原発不明がんのうち，予後良好群と予後不良群はどのように区別されるか？
推奨文	詳細な病歴聴取，身体所見，血液生化学検査（腫瘍マーカーを含む），画像検査，一般的病理組織学的検査に加え，特殊な免疫組織化学検査，遺伝子・染色体の検査などを行うことにより，確立された治療の適応となる予後良好群の診断が可能である． （推奨度：強，エビデンスレベル：B）
背景・目的	原発不明がんは多種多様ながん種を含んでおり，特定の治療法を有し長期生存が期待できる予後良好な患者群や，特定の治療は有さないが予後良好な臨床像（予後良好因子）を呈する患者群が存在する．ここではそのような予後良好群と予後不良群がどのように区別されるかを，複数のガイドライン，レビューから解説する．
解説	原発不明がんの診断においては，まず転移巣の細胞組織検査により悪性腫瘍の確定を行うとともに，以下のような手順で原発巣を検索する[1), 2), 3)]．①詳細な病歴聴取，②身体所見（頭頸部領域，直腸診，男性は泌尿器科領域，女性は乳房および婦人科領域を含む）③末梢血球数（血液像），血液生化学，一般検尿，便潜血，④胸部 X 線検査，胸・腹部・骨盤 CT，マンモグラフィーや乳房超音波検査（女性），PSA（男性），さらに原発巣が疑われる部位による各種内視鏡検査（鼻腔・咽頭・喉頭内視鏡，気管支鏡，上下部消化管内視鏡検査，膣拡大鏡(コルポスコピー)，膀胱鏡，腹腔鏡など），⑤免疫組織化学による病理組織学的検査[4)]（特に未分化腫瘍の場合），遺伝子・染色体の検査，などが行われる．頚部リンパ節転移や単発の転移巣以外での FDG-PET の有用性は限られており，原発巣検索にとって必須の検査ではない[5), 6)]． これらの一連の検索により，悪性リンパ腫，肉腫，胚細胞腫瘍，悪性黒色腫，前立腺がん，乳がんなど原発巣が同定された症例を除外したのち，特異な臨床像と病理組織学的所見，遺伝子プロファイル解析などから表のような患者群が同定される．これらは，特定の疾患の治療方針で治療が行われる事により，一定の良好な予後が期待できる群である[1), 2), 3)]． 一般的に予後不良といわれる原発不明がんの診療においては，この予後良好群をいかに同定し，適切な局所療法，全身化学療法を行うかが特に重要となる(**表 1**)． 特定の予後良好群以外の原発不明がんでは，低・未分化癌，転移臓器が 1 ヶ所，肝転移を有しない，Performance status0, 1，血清 LDH 正常，血清アルブミン正常などが予後良好因子として上げられており，年齢や全身状態を考慮して全身化学療法が行われる（☞CQ17-1）[1), 2)]． 病理・遺伝学的検査，薬物療法の進歩により，大腸がんの臨床像（肝転移や腹膜病変を主体）を呈し，免疫組織化学にて CK20+/CK7-かつ CDX2＋の場合，大腸内視鏡や *RAS* 遺伝子，*BRAF* 遺伝子，マイクロサテライト不安定性などを検索し，大腸がんに準じた薬物療法（抗がん薬，分子標的薬）を考慮する[7), 8), 9)]．
引用文献	1. Greco AT, Hainsworth. Cancer of Unknown Primary Site. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer; Principles and Practice of Oncology, 10th Ed, DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia, p 1720-37, 2014. 2. Fizazi K1, Greco FA2, Pavlidis N3, Daugaard G4, Oien K5, Pentheroudakis G3; ESMO Guidelines Committee. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v133-8. 3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP] Version 2.2017-Octover 17, 2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf

4. Oien KA, Dennis JL. Diagnostic work-up of carcinoma of unknown primary: from immunohistochemistry to molecular profiling. Ann Oncol 2012;23:271–277.
5. Moller AK, Loft A, Berthelsen AK et al. A prospective comparison of 18F-FDG PET/CT and CT as diagnostic tools to identify the primary tumor site in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site. Oncologist 2012; 17:1146–1154.
6. Seve P, Billotey C, Broussolle C et al. The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-d-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. Cancer 2007; 109: 292–299.
7. Varadhachary GR, Raber MN, Matamoros A, et al. Carcinoma of unknown primary with a colon cancer-profile changing paradigm and emerging definitions. Lancet Oncol 2008;9:596–599.
8. Varadhachary GR, Karanth S, Qiao W, et al. Carcinoma of unknown primary with gastrointestinal profile: immunohistochemistry and survival data for this favorable subset. Int J Clin Oncol 2014;19:479–484.
9. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon Research Institute. J Clin Oncol 2012; 31:217–223.

表１　原発不明がんの予後良好群とその治療方針

予後良好群	治療方針
腺癌，女性，腋窩リンパ節転移のみ	腋窩リンパ節転移陽性の乳がんに準じた治療（乳房切除あるいは放射線照射/腋窩リンパ節郭清，術前術後化学療法/ホルモン療法）（☞CQ10）
漿液性腺癌，女性，癌性腹膜炎，CA125 上昇，（腹膜がん）	腹膜がんとして，臨床病期Ⅲ期の卵巣がんに準じた治療（外科切除/化学療法）（☞CQ11）
腺癌，男性，PSA 上昇，造骨性骨転移	進行性前立腺がんの治療（内分泌療法）（☞CQ12）
扁平上皮癌，頸部(鎖骨上以外)リンパ節転移	頭頸部がんの治療（外科切除/放射線照射）（☞CQ13）
扁平上皮癌，鼠経リンパ節転移	局所療法（外科切除または放射線療法）（☞CQ14）
低分化（高悪性度）神経内分泌腫瘍	進展型小細胞肺がんの治療（シスプラチンまたはカルボプラチン/エトポシド併用療法，シスプラチン/イリノテカン併用療法）（☞CQ15）
高分化（低悪性度）神経内分泌腫瘍	膵・消化管神経内分泌腫瘍:NETG1, G2 に準じた治療（☞CQ15）

正中線上に病変が分布（縦隔，後腹膜リンパ節，肺転移），50 歳未満の男性，βHCG/αFP の上昇（性腺外胚細胞腫瘍）	免疫組織化学（PLAP，OCT4）などで確認し，Poor リスクの性腺外胚細胞腫瘍の治療（シスプラチン併用療法：BEP） （☞CQ16）
肝転移や腹膜病変主体，免疫組織化学にて CK20＋，CK7-，CDX2＋	大腸内視鏡，*RAS* 遺伝子，*BRAF* 遺伝子，マイクロサテライト不安定性などを検索し，大腸がんに準じた薬物療法（抗がん薬、分子標的薬）

CQ 16	50 歳未満の男性で正中線上に病変が分布する低・未分化がんである原発不明がんに対する治療は？
推奨文	胚細胞腫瘍や悪性リンパ腫を含む造血系腫瘍の検索を十分に行う．原発巣が不明で免疫組織化学検査等で腫瘍組織が胚細胞腫瘍であることが示唆される場合には，胚細胞腫瘍に準じてシスプラチンを含む化学療法を行うことを推奨する． （推奨度：強 ，エビデンスレベル：C）
背景・目的	①50 歳未満の男性，②体の中心線上に分布する病変で，③病理組織学的に低・未分化がんと診断され，免疫組織化学検査などで胚細胞腫瘍が示唆される場合は予後良好群の一つとして知られている．このような場合，治療の方針はどうあるべきなのかを検証した．
解説	鎖骨上や縦隔，後腹膜あるいは多発肺転移など体の中心線上に分布する腫瘍（②）を認めた場合，胚細胞腫瘍や悪性リンパ腫，神経内分泌腫瘍や肉腫など様々な疾患が鑑別にあがる．最も重要なのは治癒が可能な患者群を見逃さないことであり，迅速，かつ確実に，胚細胞腫瘍や造血系腫瘍（特に悪性リンパ腫）を除外することが重要である[1]．そのため積極的に腫瘍生検による病理組織学的検索を行うと同時に，特に 50 歳以下の場合（①）には原発巣検索の一環として hCG，および AFP を測定し，精巣腫瘤の有無を超音波検査により確認する．病変の分布の評価には胸部・腹部・骨盤部 CT が有用である[11),12)]． 胚細胞腫瘍では腫瘍組織の免疫組織化学検査で，胎盤性アルカリフォスファターゼ，OCT3/4，SALL4 などが陽性となることが多い．近年では病理組織学的診断や遺伝子検査などの精度が向上し，原発が同定される割合が増えてきていることから，早期に専門施設に相談することが勧められる(☞総論参照)． 上記検査の結果，性腺あるいは性腺外の胚細胞腫瘍(germ cell tumor: GCT)の診断が確定した場合には，シスプラチンを含む化学療法および外科切除を中心とする集学的治療を行う[2]．治療によって妊孕性の低下が予測される場合には，予め治療前に患者の挙児希望の有無について確認し，精子(卵子)凍結など生殖医療につき生殖医療専門医と連携することも勧められる[2]． 1. 性腺外胚細胞腫瘍(extragonadal germ cell tumor: EGCT) 性腺外より発生した性腺原発の胚細胞腫瘍と同様の組織型を呈する腫瘍で，全胚細胞腫瘍全体の 2～5%を占める．好発年齢は 20～35 歳で，90%以上は男性である．発生部位は，縦隔が最多（50～70%）で，後腹膜(30～40%)がこれに続く．化学療法の感受性が高く，化学療法および外科切除を中心とする集学的治療により治癒が可能である．放射線治療については，感受性は高いものの，縦隔原発性腺外セミノーマに対して初回治療として放射線治療を受けた症例は化学療法を受けた症例よりも予後不良であったことから，初回治療としては勧められない[2]． ただし，治療後の EGCT 635 例(うち 53%は縦隔原発)のコホート研究では，診断からの中央値 5 年時点で，4.1%に精巣腫瘍を発症し，異時性精巣腫瘍の 10 年累計発症リスクは 10.3%であった．EGCT 治療終了後の異時性精巣腫瘍の発生する可能性と同様，原発不明がんとされた患者の中にも，異時性に原発が明らかとなる可能性があることに注意する(☞CQ21 参照)． これとは別に，①，②を満たすが病理学的に胚細胞腫瘍の診断が確定しない症例のうち，③低分化あるいは未分化がんとされる集団のなかにも，EGCT のように④放射線治療あるいは化学療法の奏効率が高いものがある．Extragonadal germ cell cancer syndrome[3]とも呼ばれ，可能であればシスプラチンを含む化学療法を少なくとも 1～2 コース行い，奏効した経過をもって臨床的に区別される．5～15%前後で⑤ hCG あるいは AFP の上昇があり，25%に 12 番染色体の異常も認められる[4]．Hainsworth らの報告によると，①～⑤のいずれかを満たす原発不明低

	分化がん患者 220 名中，胚細胞腫瘍に有効なシスプラチンを含んだ治療，PVeB 療法（シスプラチン・ビンブラスチン・ブレオマイシン）あるいは BEP 療法（ブレオマイシン・エトポシド・シスプラチン）を行った結果，奏効率は 63%，完全寛解率は 26%であった．生存期間中央値は 12 ヶ月であり，16%の患者は最低 5 年以上無再発生存していた[5]． その他，病変が主に正中線上に病変が分布する低・未分化がんで，下記に示す NUT midline carcinoma と体細胞型悪性腫瘍を伴う奇形腫は，化学療法の感受性が低く，予後不良である．そのため，化学療法抵抗性の経過の場合には，限局していれば外科切除や放射線療法，あるいは早期からサポーティブケアの導入を考慮することも重要である． 2. NUT midline carcinoma (NMC) 代表的なものでは t(15;19)(q13.2;p13.1)転座による BRD4-NUT 融合がん遺伝子によって起こり[6]，形態学的には一部扁平上皮成分を伴う低分化がんで，単一形の様相を呈する．正中線上に病変が分布するなど EGCT と似た特徴を持つが，0～78 歳と幅広い年齢に発症し，化学療法抵抗性で，生存期間中央値は 28 週～6.7 ヶ月と非常に悪性度の高いがんである[7,8]．57%は胸郭(主に縦隔)，35%は頭頸部で見つかることもある．頭頸部癌，非小細胞肺癌，悪性リンパ腫，肉腫に準じた治療の報告も散見されるがこれまでのところ有効なものはなく，限局していれば外科切除や放射線療法を初期に行うことが最も有効とされる[8]． 30%以下に NUT(精巣にある核タンパク)転座の variant も見つかっているが，Haack らによると NUT のモノクローナル抗体によって感度 87%，特異度 100%で診断される[9]．ヒストンアセチルトランスフェラーゼ活性を抑える影響で細胞不死化と上皮への分化を阻害するとも考えられており，HDAC 阻害薬である Vorinostat[10]や，BRD3･BRD4 ブロモドメイン阻害薬（BET 阻害薬)[11]の効果も検証されている． 3. 体細胞型悪性腫瘍を伴う奇形腫(teratoma with somatic-type malignancy) 奇形腫の成分から胚細胞以外の悪性腫瘍（がん，肉腫など）が発生した腫瘍を示す[12]．まれに，奇形腫以外の胚細胞腫瘍からも発生する．肉腫成分は，横紋筋肉腫，平滑筋肉腫などが多い．上皮成分は腺癌が多い． 男性胚細胞腫瘍全体の 2～6%とまれな腫瘍で，多くは 20～40 歳の若年男性に好発する．縦隔原発は 25～30%で，縦隔奇形腫の 10-20%に認められ，縦隔臓器や肺などへ浸潤しやすいほか，多くの症例で肺，リンパ節，骨，脳，肝，脾などに転移を認める[13,14]．予後は非常に不良で平均生存期間中央値は 9 カ月である．胚細胞腫瘍に準じた治療は効果が期待できず，化学療法後の完全切除例で少数の生存が認められるのみである．予後不良因子としては高度な局所浸潤，転移，不完全切除などがあげられる．
引用文献	1. Oncology NCPGi. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]). In. 2017. 2. 日本泌尿器科学会. 精巣腫瘍診療ガイドライン. In. 2015. 3. 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. 4. Motzer RJ, Rodriguez E, Reuter VE et al. Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site. J Clin Oncol 1995; 13: 274-282.

5. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of a 12-year experience. J Clin Oncol 1992; 10: 912-922.
6. French CA. Pathogenesis of NUT midline carcinoma. Annu Rev Pathol 2012; 7: 247-265.
7. French CA, Kutok JL, Faquin WC et al. Midline carcinoma of children and young adults with NUT rearrangement. J Clin Oncol 2004; 22: 4135-4139.
8. Bauer DE, Mitchell CM, Strait KM et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of NUT midline carcinoma. Clin Cancer Res 2012; 18: 5773-5779.
9. Haack H, Johnson LA, Fry CJ et al. Diagnosis of NUT midline carcinoma using a NUT-specific monoclonal antibody. Am J Surg Pathol 2009; 33: 984-991.
10. Schwartz BE, Hofer MD, Lemieux ME et al. Differentiation of NUT midline carcinoma by epigenomic reprogramming. Cancer Res 2011; 71: 2686-2696.
11. Parikh SA, French CA, Costello BA et al. NUT midline carcinoma: an aggressive intrathoracic neoplasm. J Thorac Oncol 2013; 8: 1335-1338.
12. Moch H, Humphreg PA, Ulbright TM, et al. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization 2016; 217-262.
13. Ahmed T, Bosl GJ, Hajdu SI. Teratoma with malignant transformation in germ cell tumors in men. Cancer 1985; 56: 860-863.
14. Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V et al. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. J Urol 1998; 159: 133-138.

予後不良群の治療

CQ 17-1	1 次治療としてどのような化学療法レジメンが推奨されるか？
推奨文	予後不良群と考えられる原発不明がん患者に対し，1 次化学療法としてプラチナ製剤を含む併用療法を行うことを推奨する． （推奨度：弱　，エビデンスレベル：C）
背景・目的	病変の局在や臨床的・病理学的特徴に基づいて「予後良好群」と判断される場合，推定される原発腫瘍に対する標準治療を行うことが推奨される．一方，上記に該当しない「予後不良群」に対する治療は薬物療法（化学療法）が主体となるが，これまで緩和ケア（BSC）との比較試験を含め，化学療法の有効性を問う大規模な比較第Ⅲ相試験の報告はない．標準治療を推奨することは困難であるが，エビデンスに基づいた臨床的に有効性の高いと考えられる治療法を提案するため本 CQ を設定した．
解説	原発不明がんに対する化学療法レジメンはこれまで数多く報告されてきた．1980 年代の研究では，5-FU やシスプラチンなどをベースとしたレジメンがよく用いられ，小規模ながら第Ⅲ相試験も行われている．マイトマイシン C＋ドキソルビシンにシスプラチン併用すると生存期間が短縮したという報告[1)]がある一方，マイトマイシン C 単独に対してシスプラチン＋エピルビシンを上乗せすることにより生存期間が延長したという報告もある[2)]． 1990 年代後半になりパクリタキセル，ドセタキセル，イリノテカン，ゲムシタビンやビノレルビンなど，多くのがん腫に幅広く効果を示す抗がん薬が出現した．原発不明がんの予後不良群に対する臨床試験も，これらの薬剤とプラチナ製剤を併用した２剤あるいは３剤以上の併用療法に関する第Ⅱ相試験が次々と行われた[3)-13)]．2000 年以降に行われた１次治療の報告を**表 1** に示す．シスプラチンベースのレジメンについての報告が多いが，外来でもより簡便に投与できるカルボプラチンとの併用療法も多く報告されている．一方で，ゲムシタビンをベースとしたレジメンなど，プラチナ製剤を含まないノンプラチナレジメンも近年報告されるようになってきた．2009 年に Huebner らはカルボプラチン＋パクリタキセル併用療法とノンプラチナレジメンであるゲムシタビン＋ビノレルビンの併用療法の比較第Ⅱ相試験（N=92）を報告しており，OS でカルボプラチン＋パクリタキセル併用（PC）療法が 11 ヶ月，ゲムシタビン＋ビノレルビン併用療法で 7 ヶ月とノンプラチナレジメンが劣っている結果であった[5)]．奏効率はプラチナ製剤を含まないレジメンでは 10%台，プラチナレジメンでは 30～40%と高い傾向が認められる．OS についても，ノンプラチナレジメンでは 7～8 ヶ月程度であるが，プラチナ製剤を含むレジメンでは 8～11 ヶ月，長いもので 16～17 ヶ月の報告もある．国内では，CBDCA＋CPT-11 療法，CDDP＋DTX 療法，CDDP＋S-1 療法の第Ⅱ相試験が行われており，生存期間中央値は 12 ヶ月程度である[7),9),11)]． プラチナ製剤とタキサン製剤の併用療法は，多くの文献で生存期間中央値は 10 ヶ月以上と報告されており，現在予後不良群の原発不明がん患者に対し実地医療で最も頻用されるレジメンとなっているが，2012 年の Amela らによるシステマティックレビューでは，標準治療として推奨できる特定のレジメンはないと結論されている[14)]．一方，2013 年に Lee らはシステマティックレビューに加えプラチ

	ナレジメンおよびタキサンレジメンに関し５つのRCTのメタアナリシスを行っており，タキサン系薬剤を含むレジメンにおいて生存のベネフィットがやや良好である可能性が示された．しかしながら，プラチナレジメンとノンプラチナレジメンの比較では，重要な予後因子で調整すると有意差は見られなかった[15]． 海外では３剤併用レジメン（カルボプラチン＋パクリタキセル＋エトポシドなど）についても多くの臨床試験が行われているが，骨髄抑制など毒性は２剤併用レジメンより強く，奏効率や生存期間をみる限り，魅力的なレジメンとは考えにくい[8]． 分子標的薬については，Hainsworth らは，１次または２次治療としてベバシズマブ＋エルロチニブ併用療法の第Ⅱ相試験において，奏効率 10%，生存期間中央値 7.4 ヶ月と報告している．その後同じグループが行ったパクリタキセル＋カルボプラチンにベバシズマブ＋エルロチニブを併用したレジメンの第Ⅱ相試験では，奏効率 53%，無増悪生存期間中央値 8 ヶ月，生存期間中央値 12.6 ヶ月と良好な有効性が報告され，忍容性も良好であった[6]．しかしながら他の分子標的薬に関する検討はほとんど行われておらず，一貫したデータとは言いがたい． 一方、一次治療での免疫療法の報告は殆どないが、本邦の Nivolumab 第２相試験において未治療患者 11 例が治療され、奏効率 18.2%(2/11)、Disease control rate 54.5%(6/11)とされている[16]。 今までに実施されたプラチナ製剤を中心とした併用化学療法の第 II 相試験の結果より，原発不明がんの予後不良群に対する経験的治療として，プラチナ製剤併用療法（タキサン系，ゲムシタビンなど）を施行することは許容できると考えられる．また，プラチナ製剤の使用が困難な症例では，ノンプラチナレジメンも考慮される．しかしながら，同じ薬剤であっても投与量や投与方法が異なる個々のレジメンについて優劣をつけるのは難しい． なお，原発不明がんの予後不良群においては，化学療法が予後を改善し患者のベネフィットにつながるかについて BSC との比較試験が行われておらず，いまだ明確ではない．したがって，予後不良因子を有する症例では特に，BSC も治療の選択肢となりうると考えられる．治療導入の際は、治療の益と害について十分な説明を行い、患者と医療者の協働意思決定をすることが望ましい。今後，原発不明がんの予後不良群に対して遺伝子発現解析等による原発巣推定に基づいた治療の開発が進むことが期待される．
引用文献	1. Eagan RT, Therneau TM, Rubin J, et al. Lack of value for cisplatin added to mitomycin-doxorubicin combination chemotherapy for carcinoma of unknown primary site. A randomized trial. Am J Clin Oncol. 1987 Feb;10(1):82-85. 2. Falkson CI, Cohen GL. Mitomycin C, epirubicin and cisplatin versus mitomycin C alone as therapy for carcinoma of unknown primary origin. Oncology. 1998 Mar-Apr;55(2):116-121. 3. Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2000 Sep;18(17):3101-3107. 4. Culine S, Lortholary A, Voigt JJ, et al. Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a

randomized phase II study--trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). J Clin Oncol. 2003 Sep 15;21(18):3479-3482.
5. Huebner G, Link H, Kohne CH, et al. Paclitaxel and carboplatin vs gemcitabine and vinorelbine in patients with adeno- or undifferentiated carcinoma of unknown primary: a randomised prospective phase II trial. Br J Cancer. 2009 Jan 13;100(1):44-49.
6. Hainsworth JD, Spigel DR, Thompson DS, et al. Paclitaxel/carboplatin plus bevacizumab/erlotinib in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site. Oncologist. 2009 Dec;14(12):1189-1197.
7. Yonemori K, Ando M, Yunokawa M, et al. Irinotecan plus carboplatin for patients with carcinoma of unknown primary site. Br J Cancer. 2009 Jan 13;100(1):50-55.
8. Hainsworth JD, Spigel DR, Clark BL, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus gemcitabine/irinotecan in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site: a randomized, phase III Sarah Cannon Oncology Research Consortium Trial. Cancer J. 2010 Jan-Feb;16(1):70-75.
9. Mukai H, Katsumata N, Ando M, et al. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. Am J Clin Oncol. 2010 Feb;33(1):32-35.
10. Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E, et al. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: results of the randomised GEFCAPI 02 trial. Eur J Cancer. 2012 Mar;48(5):721-727.
11. Tsuya A, Kurata T, Tamiya A, et al. A phase II study of cisplatin /S-1 in patients with carcinomas of unknown primary site. Invest New Drugs. 2013 Dec;31(6):1568-1572.
12. Demirci U, Coskun U, Karaca H, et al. Docetaxel and cisplatin in first line treatment of patients with unknown primary cancer: a multicenter study of the Anatolian Society of Medical Oncology. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(4):1581-1584.
13. Shin DY, Choi YH, Lee HR, et al. A phase II trial of modified FOLFOX6 as first-line therapy for adenocarcinoma of an unknown primary site. Cancer Chemother Pharmacol. 2016 Jan;77(1):163-168.
14. Amela EY, Lauridant-Philippin G, Cousin S, et al. Management of ""unfavourable"" carcinoma of unknown primary site: Synthesis of recent literature. Crit Rev Oncol Hematol 2012;84:213-223.
15. Lee J, Hahn S, Kim DW, et al. Evaluation of survival benefits by platinums and taxanes for an unfavourable subset of carcinoma of unknown primary: a systematic review and meta-analysis. Br J Cancer 2013;108:39-48
16. Tanizaki J, Yonemori K, Akiyoshi K, et al. Open-label phase II study of the efficacy of nivolumab for cancer of unknown primary. Ann Oncol. 2022 Feb;33(2):216-226.

表 1 2000 年以降に報告された原発不明がん予後不良群の 1 次治療レジメンの成績

分類	文献	Phase	レジメン	N	RR	mPFS (m)	MST (m)
Doublet							
Platinum-containing	Briasoulis (2000)	II	CBDCA + PTX	77 #1	38.7%	NA	13.0
	Voog (2000)	II	CDDP + ETP	22	32.0%		8.0
	Greco (2000a)	II	CDDP + DTX	26	26.0%		8.0
		II	CBDCA + DTX	47	22.0%		8.0
	Dowell (2001)	rII	CBDCA + ETP	17	18.8%	NA	6.5
	Saghatchian (2001)	II	CDDP + ETP → CDDP + ETP + BLM + IFM	30 #2	40.0%		9.4
			CDDP + 5-FU + αIFN	18 #3	44.0%		16.1
	Culine (2002b)	II	DXR + CPA ／ CDDP + ETP	82	39.0%	NA	10.0
	Culine (2003)	rII	CDDP + GEM	39	55.0%	NA	8.0
			CDDP + IRI	40	38.0%	NA	6.0
	Park (2004)	II	CDDP + PTX	37	42.0%	4※	11.0
	El-Rayes (2005)	II	CBDCA + PTX	73 #4	23.0%	NA	6.5
	Pittman (2006)	II	CBDCA + GEM	51	30.5%	4.2	7.8
	Briasoulis (2008a)	II	OX + IRI	47	13.0%	2.7※	9.5
	Pentheroudakis (2008)	II	CBDCA + DTX	23	17.4%	3.1※	5.3
	Yonemori (2009)	II	CBDCA + IRI	45	41.9%	4.8	12.2
	Huebner (2009)	rII	CBDCA + PTX	46	23.8%	6.1	11.0
	Mukai (2010)	II	CDDP + DTX	45	65.1%	5.0	11.8
	Gross-Goupil (2012)	III	CDDP + GEM	27	19.0%	5.0	11.0
	Tsuya (2013)	II	CDDP + S-1	46	41.3%	7.5	17.4
	Demirci (2014)	II	CDDP + DTX	29	37.9%	6.0	16.0
	Shin (2016)	II	OX + 5-FU (FOLFOX6)	23	35.0%	3.0	9.5
Non-platinum	Dowell (2001)	rII	PTX + 5-FU	17	18.8%	NA	8.4
	Hainsworth (2007)	II	Bv+ Er	51 #5	10.0%	3.9	7.4
	Huebner (2009)	rII	GEM + VNR	46	20.0%	3.2	7.0
	Hainsworth (2010)	III	GEM + IRI	105	18.0%	5.3	8.5
	Holtan (2012)	II	GEM + IRI	31	12.0%	NA	7.2
Triplet or more	Parnis *et al* (2000)	II	CDDP + 5-FU + EPI	43	23.0%	NA	5.8
	Greco (2000b)	II	CBDCA + PTX + ETP	71	48.0%		11.0
	Guardiola (2001)	II	CDDP + DTX + CPA (CAP)	22	50.0%	8.8※	10.7
	Macdonald (2002)	II	CDDP + 5-FU + MMC	31	27.0%	3.4※	7.7
	Greco (2002)	II	Carbo – G – P	113	25.0%	6.0	9.0
	Balan˜a (2003)	II	CDDP + GEM + ETP	30	36.6%		7.2
	Piga (2004)	II	CBDCA + DTX + ETP	102	26.5%	4.0	9.0
	Greco (2004)	II	CBDCA + PTX + ETP → GEM + IRI sequential	132	29.7%	5.7	9.1
	Palmeri (2006)	rII	CDDP + GEM + PTX	33	48.5%	7.0※	9.6
			CDDP + GEM + VNR	33	42.3%	7.0※	13.6

	Schneider (2007)	II	CBDCA + GEM +Cape	33	39.4%	6.2	7.6
	Hainsworth (2009)	II	CBDCA + PTX + Bv + Er	49	53.0%	8.0	12.6
	Hainsworth (2010)	III	CBDCA + PTX + ETP	93	18.0%	3.3	7.4
Immune checkpoint	Tanizaki (2022)	II	Nivolumab	11	18.2%	2.8	NR

BLM = ブレオマイシン; Bv = ベバシズマブ;　Cape = カペシタビン; CBDCA = カルボプラチン; CDDP = シスプラチン;　CPA = シクロホスファミド; DTX = ドセタキセル;　DXR = ドキソルビシン;　ETP = エトポシド; EPI = エピルビシン; Er = エルロチニブ; 5-FU = 5-フルオロウラシル; GEM = ゲムシタビン; IFM = イホスファミド; IFN = インターフェロン; IRI = イリノテカン; m = 月; MMC = マイトマイシン C; mPFS = 無増悪生存期間中央値; MST = 生存期間中央値; NA = not available; OX = オキサリプラチン; PTX = パクリタキセル; RR = 奏効割合; S-1 = テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム; VNR = ビノレルビン

#1 予後良好群が含まれる; #2 低分化癌・低分化腺癌; #3 高・中分化癌; #4 Adenocarcinoma; #5 2 次治療以降の症例(37 例)も含まれる

※TTP

CQ 17-2	2 次，あるいは 3 次化学療法実施の意義はあるか？
推奨文	原発不明がんに対し推奨される 2 次化学療法として標準的なレジメンはなく，適応に関しては患者の状態を慎重に判断して検討することを推奨する． 免疫チェックポイント阻害薬治療を行うことを推奨する。 （推奨度：弱，エビデンスレベル：C）
背景・目的	原発不明がんの予後不良群に対する 1 次化学療法としてプラチナ製剤を含むレジメンが頻用されているが，2 次治療以降のコンセンサスは得られていない．1 次化学療法に不応となった後の 2 次化学療法について検討を行った．
解説	予後不良群の原発不明がんに対する 2 次化学療法については，主にプラチナ製剤を中心とした多剤併用療法に対して抵抗性となった患者を対象とした第Ⅱ相試験において 5-FU/ロイコボリン，ゲムシタビン，イリノテカン，ドセタキセルを用いた，単剤あるいは併用療法の治療効果が報告されている [1)-4)]． 5-FU/ロイコボリン療法の有害事象は軽度で忍容性は高かったものの，奏効率は 0%，生存期間中央値は 3 ヶ月であった [1)]．また，ゲムシタビン単剤，あるいはゲムシタビン＋イリノテカン併用療法の奏効率は 8～10%，生存期間中央値は 3～4.5 ヶ月であった [2),3)]．ゲムシタビン＋ドセタキセル併用療法は奏効率 29%，生存期間中央値 8 ヶ月と報告されているが，症例数が 15 人と少ない [4)]． 2007 年に原発不明がん 51 例に対するベバシズマブ＋エルロチニブ併用療法の結果が報告され，奏効率は 10%であったが，病勢コントロール率は 71%，無増悪生存期間中央値は 3.9 ヶ月，生存期間中央値は 7.4 ヶ月であった [5)]．対象患者には，前治療歴がある 37 例以外に未治療例 14 例も含まれていたが，有望な治療法の 1 つとして期待できる可能性がある． 2010 年に，カペシタビン＋オキサリプラチン併用レジメンの第Ⅱ相試験が 2 本報告された．Hainsworth らの報告では奏効率／無増悪生存期間中央値／生存期間中央値がそれぞれ 19%／3.7 ヶ月／9.7 ヶ月 [6)]，Møller らの報告では 13%／2.3 ヶ月／3.9 ヶ月であった [7)]．前者は前治療としてプラチナ製剤＋タキサン製剤が投与された症例が 63%含まれており，後者では adenocarcinoma の症例が 64%，また原発巣が消化管と推定された症例が 76%であった． Ono らは，原発不明がんで 2 次化学療法を行った 27 例の後方視的研究において，プラチナ製剤を含む 1 次化学療法に奏効した症例，また 1 次化学療法後の治療休止期間が 4.5 ヶ月を超える症例では 2 次化学療法にプラチナ製剤を含むレジメンを投与した場合でも奏効する割合が高かったと報告している [8)]．以上より，1 次化学療法で効果を認めた症例においては，2 次化学療法にも奏効する可能性があり，治療を検討してもよいと考えられる． 一方、最近原発不明がんに対する免疫チェックポイント阻害薬の効果が第 2 相試験として報告されている。Tanizaki らは既治療の原発不明がん 45 例に Nivolumab を投与し、奏効率は 22.2%、PFS 4.0 ヶ月、OS 15.9 ヶ月と良好な結果を報告した。バイオマーカーについては、未治療患者も含めた 55 例において、PD-L1 陽性、TMB high の腫瘍で奏効率、PFS、OS が良好な傾向が見られた [9)]。一方、Raghav らは既治療の原発不明がん 25 例に Pembrolizumab を投与し、奏効率は 20%、PFS 4.1 ヶ月、OS 11.3 ヶ月と同様な結果が得られている。PD-L1 陽

	性、高度 TIL 浸潤が奏効率と正に相関した[10]。しかし未だエビデンスは不十分であり、今後更なる症例の蓄積とバイオマーカーの探索が重要と考えられる。 ２次化学療法以降の治療に生存ベネフィットがあるかについては，BSC との無作為化比較試験が存在しないため，確立された標準的治療法は存在しないと考える必要があり，適応については慎重に検討すべきである．特に１次化学療法が奏効しなかった患者においては，BSC を選択肢として考慮すべきである．
引用文献	1. Culine S, Ychou M, Fabbro M, et al. 5-fluorouracil and leucovorin as second-line chemotherapy in carcinomas of unknown primary site. Anticancer Res. 2001 Mar-Apr;21(2B):1455-7. 2. Hainsworth JD, Burris HA 3rd, Calvert SW, et al. Gemcitabine in the second-line therapy of patients with carcinoma of unknown primary site: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. Cancer Invest. 2001;19(4):335-9. 3. Hainsworth JD, Spigel DR, Raefsky EL, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and irinotecan in patients with previously treated carcinoma of an unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. Cancer. 2005 Nov 1;104(9):1992-7. 4. Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel after failure of cisplatin-based chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. Anticancer Res. 2003 May-Jun;23(3C):2801-4. 5. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in carcinomas of unknown primary site: the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clin Oncol. 2007 May 1;25(13):1747-52. 6. Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA 3rd, et al. Oxaliplatin and capecitabine in the treatment of patients with recurrent or refractory carcinoma of unknown primary site: a phase 2 trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. Cancer. 2010 May 15;116(10):2448-54. 7. Møller AK, Pedersen KD, Abildgaard J, et al. Capecitabine and oxaliplatin as second-line treatment in patients with carcinoma of unknown primary site. Acta Oncol. 2010 May;49(4):431-5. 8. Ono M, Ando M, Yonemori K, et al. Second-line chemotherapy in patients with primary unknown cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2011 Aug;137(8):1185-91. 9. Tanizaki J, Yonemori K, Akiyoshi K, et al. Open-label phase II study of the efficacy of nivolumab for cancer of unknown primary. Ann Oncol. 2022 Feb;33(2):216-226. 10. Raghav KP, Stephen B, Karp DD, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with advanced cancer of unknown primary (CUP): a phase 2 non-randomized clinical trial. J Immunother Cancer. 2022 May;10(5):e004822.

CQ 17-3	**網羅的な遺伝子検索と遺伝子情報を基にした分子標的治療薬による治療は有用か？**

推奨文	網羅的な遺伝子検索あるいは遺伝子情報を基にした分子標的治療薬を行うだけのエビデンスは現状では不十分であるが、包括的がんゲノムプロファイリング(CGP)検査による遺伝子変異検索により有用な標的が発見される可能性もあることからCGP 検査とそれに基づく分子標的治療は弱く推奨される。 （推奨度：弱，エビデンスレベル：C）
背景・目的	近年，多くの癌腫で分子生物学的研究が進み，ドライバー遺伝子変異の存在が同定され，それに基づく分子標的薬剤の劇的な効果が示されている．原発不明がんもいずれかの部位に原発巣を有するとする観点からすると，同様に遺伝子異常の存在および分子標的薬剤の効果が期待される．
解説	原発不明がんはいずれかの部位に原発巣を有するという考えのもと，原発巣の同定およびそれぞれの原発巣の治療と同様の治療を実施することで予後の改善を図る努力がこれまでなされてきた．遺伝子発現プロファイル(gene expression profile)を検討することで原発巣を推定し，それらに基づく治療において良好な効果が報告されてきた[1),2)]．しかし、遺伝子発現により推定される原発臓器に即した治療と empiric chemotherapy との比較試験において有意な効果の差は認められず、遺伝子発現から推定される臓器特異的な治療が有効とのエビデンスは出ていない[3),4)] 21 世紀になり，分子標的薬剤が台頭し，一部の癌腫の予後が劇的に改善した．ドライバー遺伝子変異と呼ばれる，がんの発生，増殖，転移にかかわる変異の存在が明らかになり，その変異を阻害する分子標的薬剤が標準的治療となっている癌腫が存在している．一部の遺伝子異常（*BRAF*遺伝子変異や *ALK*融合遺伝子）は癌腫を超えて存在していることが知られており，原発不明がんでも存在する可能性が考えられる．まず Tothill らは，16 例の原発不明がん 16 例中 12 例に治療ターゲットとなる変異の存在を報告し、1/3 以上は RAS/PI3K 経路の異常であり，*MET*遺伝子変異は 1 例のみであった[5)]．Pentheroudakis らは，87 例の原発不明がんにおいて遺伝子変異を検討し，11 例 *KRAS*変異，5 例 *BRAF*変異，8 例 *PIK 3 CA* 変異，6 例 *MET*変異，そして 18 例に *CTNNB1* 変異を認めた[6)]．Stella らは原発不明がん症例の *MET*遺伝子変異を検討し、他癌腫では 3%程度でしか検出されない *MET*遺伝子変異が原発不明がんの約 30%に存在することを報告した[7)]． 最近、次世代シーケンス(NGS)技術の発展に伴い、包括的がんゲノムプロファイリング(CGP)検査が本邦でも承認され、さらに circulating tumor DNA(ctDNA)検査をはじめとする liquid biopsy の実用化、また MSI high・*NTRK*融合遺伝子・TMB high のような臓器横断的なゲノム異常に基づく治療薬の開発、承認がすすめられている。原発不明がんでも CGP 検査によるドライバー遺伝子の検索とそれによる分子的標的薬の適応が期待される。組織ベース或いは ctDNA を用いた CGP によって、多くの原発不明がん患者で何らかのドライバー遺伝子が認められると報告されている。Ross らは 200 例の原発不明癌患者の CGP(236 遺伝子変異･増幅･欠失、47 遺伝子転座）を検討し、96%で何らかの遺伝子異常が認められ、*TP53*(55%), *KRAS*(20%), *CDKN2A*(19%), *MYC*(12%), *ARID1A*(11%), *MCL1*(10%), *PIK3CA*(9%), *ERBB2*(8%)等が比較的高頻度に見られた[8)]。一方 Kato らは 442 例の原発不明がん患者において ctDNA を用いた CGP 検査（54-70 遺伝子）を行い、80%の患者に何らかの遺伝子異常が認められ、*TP53* 関連遺伝子

	(37.8%)、MAPK 経路遺伝子(31.2%)、PI3K シグナル遺伝子(18.1%)、細胞周期関連遺伝子(10.4%)等が比較的高頻度であった[9]。 そして症例報告レベルであるが、ドライバー変異(*EGFR, ALK, ROS1* 等）を有する原発不明がん患者に対するこれらの阻害薬の有効性が報告されている[10)11)12)]。 さらに、原発不明がんにおける免疫療法のバイオマーカーについても検討が開始されており、Ross らは 303 例の原発不明がん患者における検討にて PD-L1 high (≥50%) 14%、TMB high 11.6%, MSI high 1%と報告している[13)]。とくに MSI high/TMB high 患者には免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待される。また、*KRAS, MLH1* 遺伝子の異常を伴う原発不明がん患者で MEK 阻害剤+PD-1 抗体の併用が有効であったとの報告もある[9)]。 　これらのバイオマーカー検査に基づく分子標的療法・免疫療法の有効性について確実なエビデンスはない。Kato らは ctDNA による CGP 検査のデータベースから原発不明がん患者を抽出し、遺伝子異常に適合した薬剤が投与された患者の予後が良好であったと報告している[14)]。現在行われている前向き試験の結果が待たれる[13)]。 　このような変異に基づく分子標的薬剤については有用性と害とのバランスが不明なため，行わないよう強く推奨されることが通常であるが，バイオマーカーによっては臓器横断的に分子標的薬剤の効果が期待されること，予後不良群において標準的治療が存在しないこともあり，CGP 検査は推奨される。また，CGP 検査の結果に基づいた分子標的薬剤の効果が期待可能なエビデンスレベルの治療に対しては，当該治療も推奨されうると判断し，弱い推奨とした.
引用文献	1. Varadhachary GR, Talantov D, Raber MN, et al. Molecular profiling of carcinoma of unknown primary and correlation with clinical evaluation. J Clin Oncol. 2008 Sep 20; 26(27): 4442-4448 2. Hainsworth JD1, Rubin MS, Spigel DR, et al. 2) Hainsworth JD1, Rubin MS, Spigel DR, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon. J Clin Oncol. 2013 Jan 10; 31(2): 217-223 3. Fizazi K, Maillard A, Penel et al. A phase 3 trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAPI 04).　Ann Oncol 2019 30 (suppl_5): v851-v934. 4. Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y, et al.　Randomized Phase II Trial Comparing Site-Specific Treatment Based on Gene Expression Profiling With Carboplatin and Paclitaxel for Patients With Cancer of Unknown Primary Site. J Clin Oncol. 2019 Mar 1;37(7):570-579. 5. Tothill RW1, Li J, Mileshkin L, et al. Massively-parallel sequencing assists the diagnosis and guided treatment of cancers of unknown primary. J Pathol. 2013 Dec; 231(4): 413-423 6. Pentheroudakis G1, Kotteas EA, Kotoula V, et al. Mutational profiling of the RAS, PI3K, MET and b-catenin pathways in cancer of unknown primary: a

retrospective study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Clin Exp Metastasis. 2014 Oct; 31(7): 761-769
7. Stella GM1, Benvenuti S, Gramaglia D, et al. MET mutations in cancers of unknown primary origin (CUPs). Hum Mutat. 2011 Jan; 32(1): 44-50
8. Ross JS, Wang K, Gay L, et al. Comprehensive Genomic Profiling of Carcinoma of Unknown Primary Site: New Routes to Targeted Therapies. JAMA Oncol. 2015 Apr;1(1):40-49.
9. Kato S, Krishnamurthy N, Banks KC, et al. Utility of Genomic Analysis In Circulating Tumor DNA from Patients with Carcinoma of Unknown Primary. Cancer Res. 2017 Aug 15;77(16):4238-4246.
10. Tan DS, Montoya J, Ng QS, et al. Molecular profiling for druggable genetic abnormalities in carcinoma of unknown primary. J Clin Oncol. 2013 May 10;31(14):e237-9.
11. Zhao P, Peng L, Wu W, et al. Carcinoma of Unknown Primary with EML4-ALK Fusion Response to ALK Inhibitors. Oncologist. 2019 Apr;24(4):449-454.
12. Taniwaki M, Yamasaki M, Kawata K, et al. ROS1-rearranged putative lung adenocarcinoma presenting as carcinoma of unknown primary site: a case report. Oncotarget. 2018 Oct 16;9(81):35278-35282.
13. Ross JS, Sokol ES, Moch H, et al. Comprehensive Genomic Profiling of Carcinoma of Unknown Primary Origin: Retrospective Molecular Classification Considering the CUPISCO Study Design. Oncologist. 2021 Mar;26(3):e394-e402.
14. Kato S, Weipert C, Gumas S, Okamura R, Lee S, Sicklick JK, Saam J, Kurzrock R. Therapeutic Actionability of Circulating Cell-Free DNA Alterations in Carcinoma of Unknown Primary. JCO Precis Oncol. 2021 Nov 3;5:PO.21.00011.