



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

原発不明がん (CUP)

2019年第2版 – 2019年1月23日

NCCN.org

監訳：日本臨床腫瘍学会

作成：医療イノベーション推進センター



* David S. Ettinger, MD/Chair †
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer
Center at Johns Hopkins

* Gauri R. Varadhachary, MD/Vice-Chair †
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Daniel W. Bowles, MD †
University of Colorado Cancer Center

Jeremiah Deneve, DO ¶
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Health Science Center

Mihaela Druta, MD ♯
Moffitt Cancer Center

Keith D. Eaton, MD, PhD † ♯
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Center Alliance

Joseph Gibbons, MD ‡
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

David Gierada, MD ☐
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

G. Weldon Gilcrease, MD ✕
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Kelly Godby, MD †
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Angela Jain, MD †
Fox Chase Cancer Center

Christina Kong, MD ≠
Stanford Cancer Institute

Jeremy Kortmansky, MD † ♯
Yale Cancer Center/
Smilow Cancer Hospital

Renato Lenzi, MD ‡
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Sam Lubner, MD †
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Martin C. Mahoney, MD, PhD ♯
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

John Phay, MD ¶
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Asif Rashid, MD ≠
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Kerry Reynolds, MD ‡
Dana-Farber Cancer/Brigham and Women's
Cancer Center | Massachusetts General
Hospital Cancer Center

Leonard Saltz, MD † ♯
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Richard B. Schwab, MD †
UC San Diego Moores Cancer Center

Chanjuan Shi, MD, PhD ≠
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Jeffrey B. Smerage, MD, PhD ‡ †
University of Michigan
Rogel Cancer Center

Marvaretta M. Stevenson, MD †
Duke Cancer Institute

Daphne B. Stewart, MD, MS †
City of Hope Comprehensive
Cancer Center

Harry H. Yoon, MD †
Mayo Clinic Cancer Center

Matthew B. Yurgelun, MD †
Dana-Farber Cancer/Brigham and Women's
Cancer Center | Massachusetts General
Hospital Cancer Center

Weining (Ken) Zhen, MD §
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

NCCN

Mary Anne Bergman
Lenora A. Pluchino, PhD

[NCCNガイドライン委員会に関する情報開示](#)

† 腫瘍内科学
¶ 外科学/腫瘍外科学
✕ 消化器病学
§ 放射線腫瘍学/放射線療法
‡ 血液学/血液腫瘍学
♯ 内科学
≠ 病理学
☐ 放射線診断学/インターベンショナル
ラジオロジー
* 考察セクション執筆委員会



[NCCN原発不明がん委員会メンバー ガイドライン更新の要約](#)

[初回評価（OCC-1）](#)

[上皮性の原発不明がん（OCC-2）](#)

[腺癌または分類不明の上皮性悪性腫瘍（OCC-3）](#)

[扁平上皮癌（OCC-11）](#)

[すべての原発不明がんのフォローアップ（OCC-16）](#)

[原発不明がんに対する免疫組織化学的マーカー（OCC-A）](#)

[化学療法の原則と原発不明がんを使用される化学療法レジメン（OCC-B）](#)

[放射線療法の原則（OCC-C）](#)

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちら](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリーを参照。

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network®（NCCN®）は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2019

原発不明がんガイドライン2019年第1版から2019年第2版への更新内容は以下の通りである：

[OCC-A](#)

1 of 5:

- 医師の判断により、広範な免疫組織化学的検査の一部としてTRK蛋白検査を考慮することができる（検査陽性であれば、NGSで確認する）。Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731-739.

[MS-1](#)

- アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察の節が更新された。

原発不明がんガイドライン2019年第1版から2019年第2版への更新内容は以下の通りである：

[MS-1](#)

- アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察の節が更新された。

[OCC-1](#)

初回評価：

- 以下の脚注とともに「MSI/MMR検査」が追加された：「MSI-high/MMR欠損（MSI-H/dMMR）陽性の原発不明がんは患者数が少ない。MMRに対するIHCとMSIに対するPCRは、どちらも同じ生物学的影響を測定する別の検査法である。」

[OCC-9](#)

- 4列目、後腹膜腫瘍の経路、「選択された症例では化学療法を考慮」に対するカテゴリー2Bの指定が削除された。

[OCC-A](#)

1 of 5:

- マーカー「PAX8」に「胸腺」が追加された

4 of 5:

- 中皮腫がCK7陽性に変更され、陰性は削除された
- 卵巣漿液性癌が以下のように変更された：「p53（びまん性の染色像異常）」
 - ▶ 「CDX2」が削除された
 - ▶ 「p16（びまん性の強い染色像）」が新たに追加された
- 「SATB2陰性」が卵巣粘液性癌に移動された

5 of 5:

- 上部消化癌（食道癌および胃癌を含む）の「その他の陽性マーカー」の列から「ポリクローナルCEA」が削除された

[OCC-B 2 of 4](#)

腺癌

- パクリタキセル175~200mg/m²/カルボプラチンAUC=5~6（扁平上皮癌も同様）
- ゲムシタビン1000~1250mg/m²/シスプラチン75+100mg/mm²（扁平上皮癌も同様）
- FOLFIRIが5つの参考文献とともに追加された

初回評価

精査

病理学的診断

転移性悪性腫瘍の疑い^a

- 詳細な病歴と診察；乳房診察、泌尿器診察、婦人科診察、直腸診も必ず行い、以下の情報も参照して注意を払う：
 - ▶ 過去の生検結果または悪性腫瘍の既往歴
 - ▶ 切除病変
 - ▶ 自然退縮する病変
 - ▶ 施行済みの画像検査
- 血算
- 電解質
- 肝機能検査
- クレアチニン
- カルシウム
- 胸部/腹部/骨盤部CT^b
- 便潜血
- 適応があれば、臨床所見に基づく内視鏡検査
- MSI/MMR検査^c

- 生検：
- 最も採取しやすい病変からの針生検（望ましい）および/またはセルブロック法を併用した穿刺吸引細胞診（FNA）
 - 標本の適切性と追加検査（免疫組織化学染色を含む）に関する病理医へのコンサルテーション^d
 - 現時点では、原発巣を推定する手段として腫瘍の遺伝子変異解析や遺伝子発現プロファイリングを解析することは、標準的な診断手順としては推奨されない^e

上皮性；原発部位不明

臨床像（OCC-2）を参照

リンパ腫およびその他の血液悪性腫瘍

NCCN Guidelines Table of Contentsを参照

甲状腺癌

NCCN Guidelines for Thyroid Carcinomaを参照

悪性黒色腫

NCCN悪性黒色腫ガイドラインを参照

肉腫

NCCN Guidelines for Soft Tissue Sarcomaを参照

胚細胞腫瘍

NCCN精巣腫瘍ガイドラインを参照

悪性腫瘍以外の診断

更なる評価と適切なフォローアップ

^a 原発不明がんという診断に伴う様々な不確定要素は、多くの患者にとって大きな心理社会的苦痛につながり、提示された治療法の許容をより困難にする。こうした苦痛を軽減するには、原発不明がんの自然経過とその予後について共感的な態度で患者と話し合うとともに、患者を直接担当する腫瘍科チームと各専門科が共同で支援とカウンセリングを行っていくことが有用となりうる。

NCCN Guidelines for Distress Managementを参照

^b CT/MRIによる画像検査は、禁忌がない限り静注造影剤を用いて施行すべきである。

^c MSI-high/MMR欠損（MSI-H/dMMR）陽性の原発不明がんは患者数が少ない。MMRに対するIHCとMSIに対するPCRは、どちらも同じ生物学的影響を測定する別の検査法である。

^d 原発不明がんに対する免疫組織化学的マーカー（OCC-A）を参照

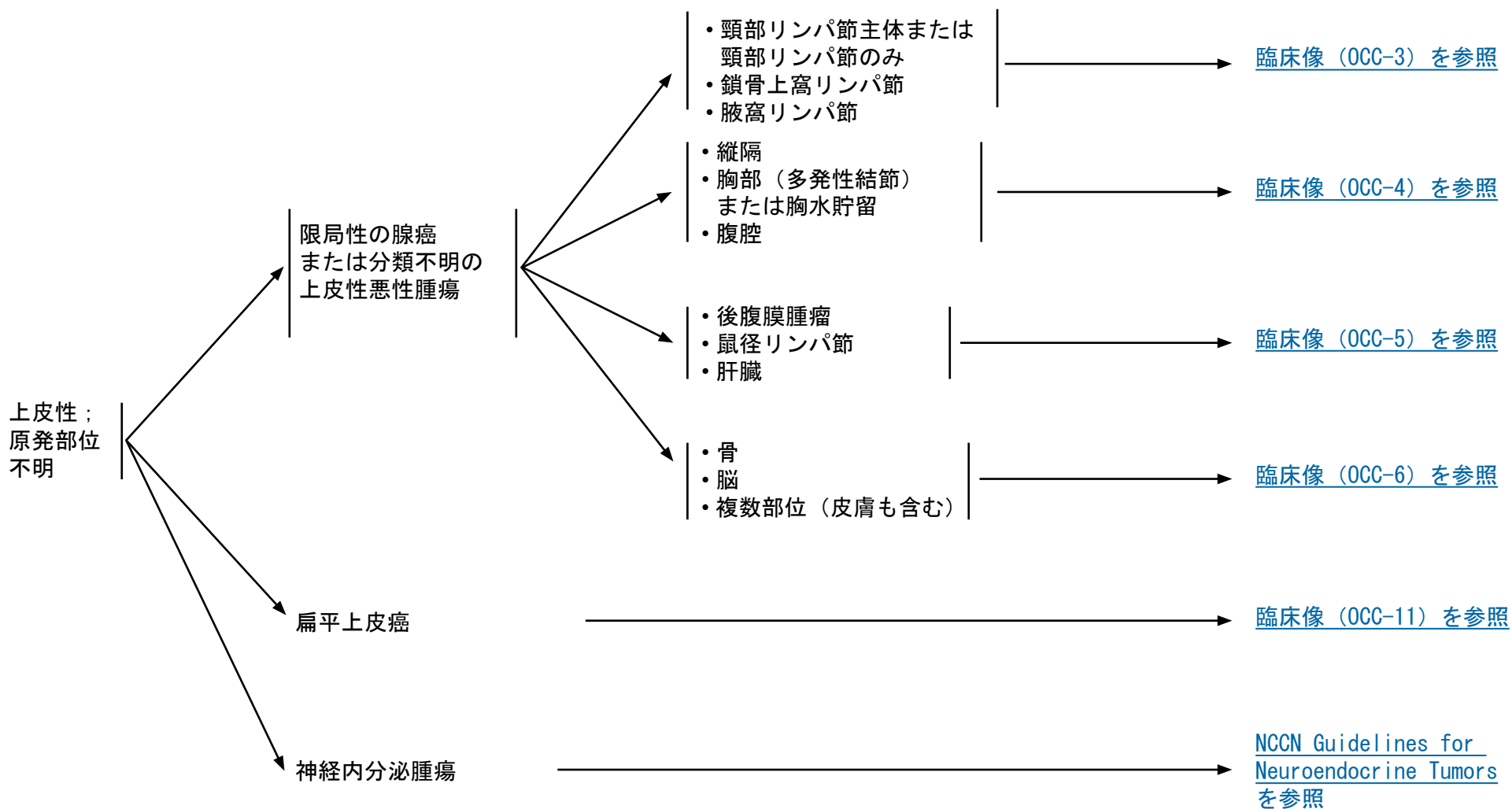
^e 診断上は有益となる可能性があるが、必ずしも臨床的に有益となるわけではない。遺伝子発現プロファイリングはカテゴリ3の推奨である。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

病理学的診断

臨床像



注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

臨床像

追加精査^f

限局性の腺癌
または分類不明の
上皮性悪性腫瘍

頸部リンパ節主体または
頸部リンパ節のみ

→ [NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers/Occult Primaryを参照](#)

鎖骨上窩リンパ節

男性および女性：
・頸部/胸部/腹部/骨盤部CT^b（未施行の場合）
・内視鏡検査（臨床的に適応がある場合）
女性：
・マンモグラフィー；乳癌の診断には至らないものの、乳癌を示唆する病理組織学的所見が認められる場合は、乳腺MRI^bおよび/または乳腺超音波検査の適応となる
・適切な免疫組織化学的検査^g
男性：
・40歳以上：前立腺特異抗原（PSA）

腋窩リンパ節

男性および女性：
・頸部/胸部/腹部CT^b（未施行の場合）
女性：
・マンモグラフィー；乳癌の診断には至らないものの、乳癌を示唆する病理組織学的所見が認められる場合は、乳腺MRI^bおよび/または乳腺超音波検査の適応となる
・適切な免疫組織化学的検査^g
男性：
・40歳以上：PSA

→ [精査所見に応じた管理（OCC-7）を参照](#)

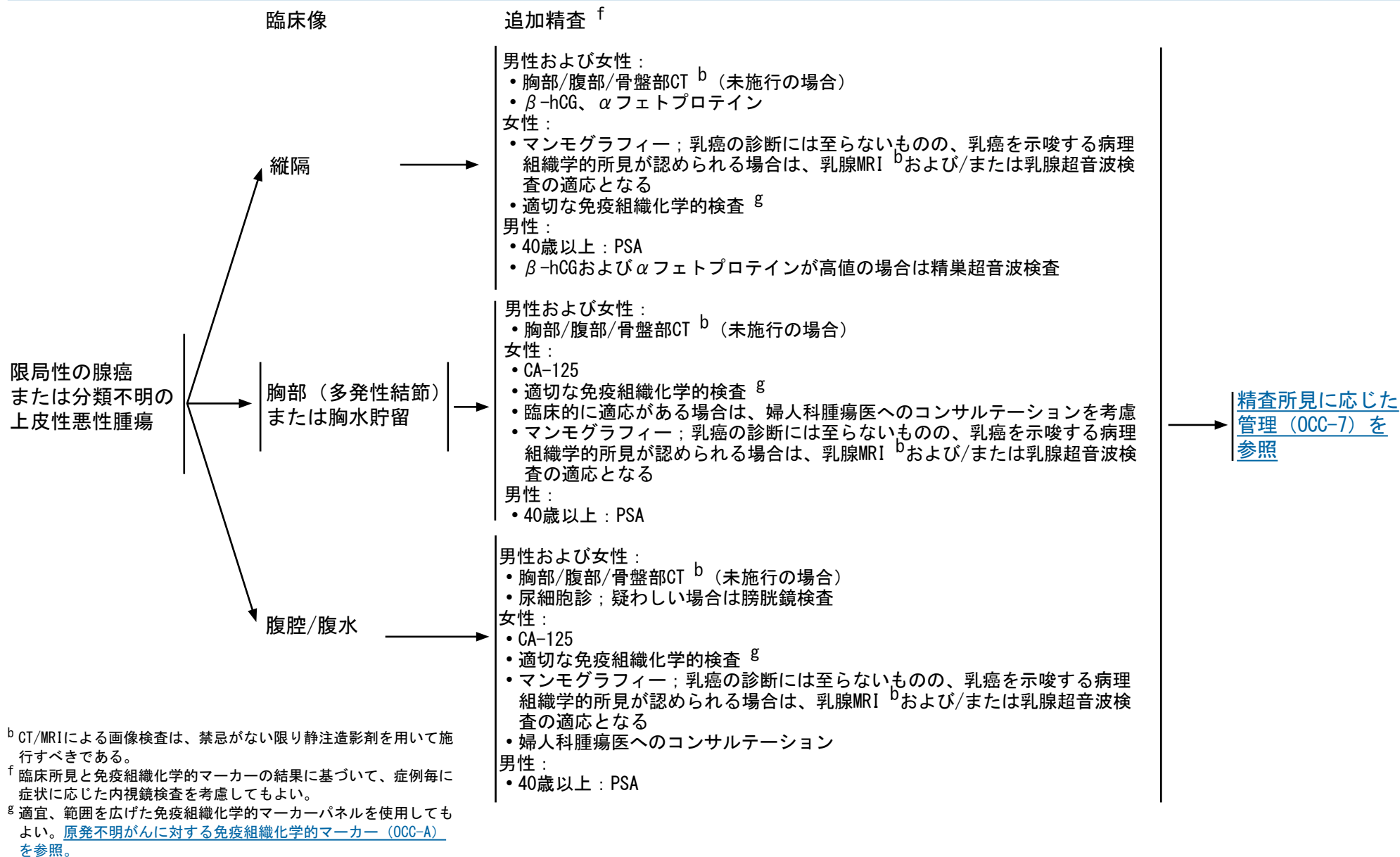
^b CT/MRIによる画像検査は、禁忌がない限り静注造影剤を用いて施行すべきである。

^f 臨床所見と免疫組織化学的マーカーの結果に基づいて、症例毎に症状に応じた内視鏡検査を考慮してもよい。

^g 適宜、範囲を広げた免疫組織化学的マーカーパネルを使用してもよい。[原発不明がんに対する免疫組織化学的マーカー（OCC-A）を参照。](#)

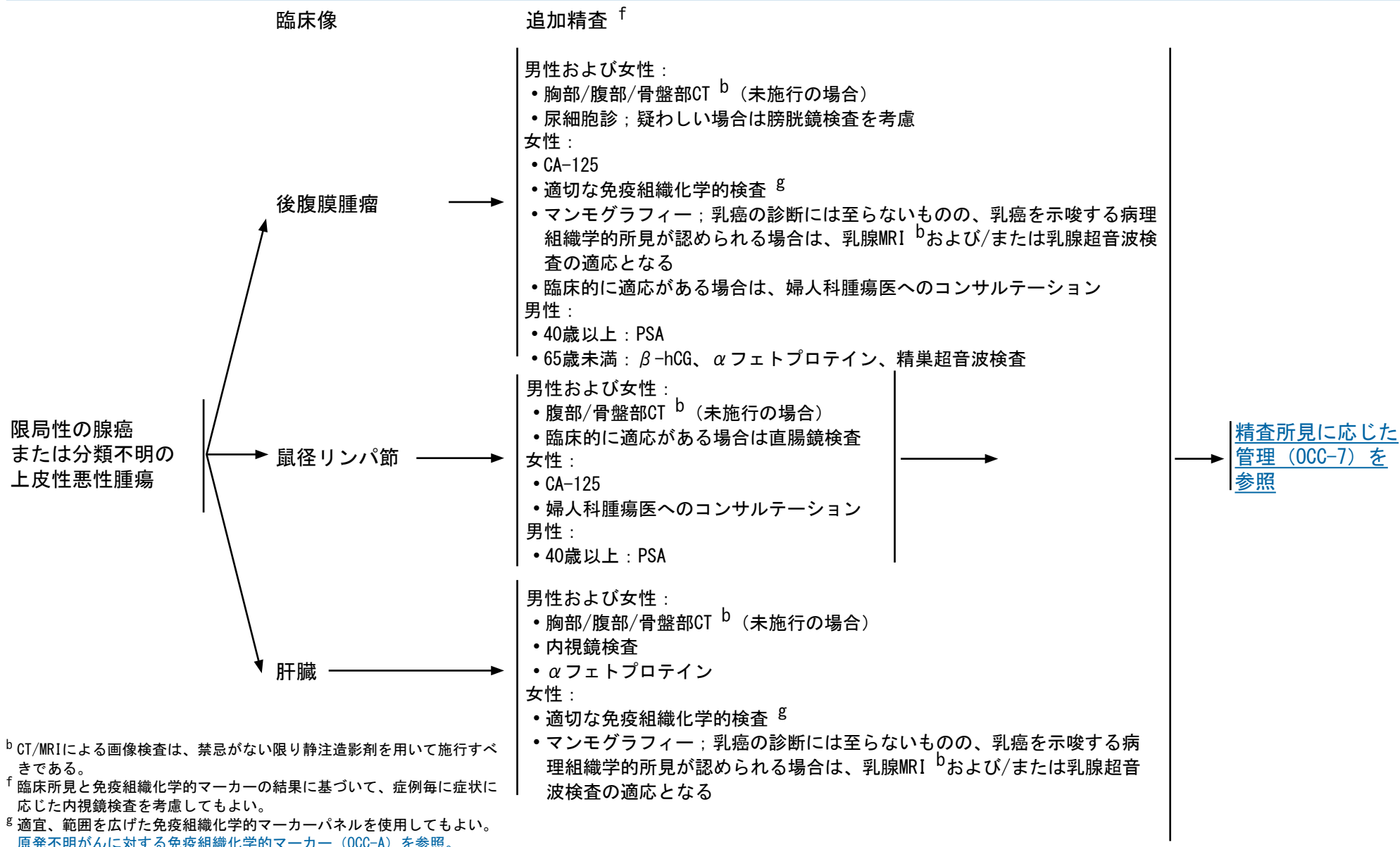
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



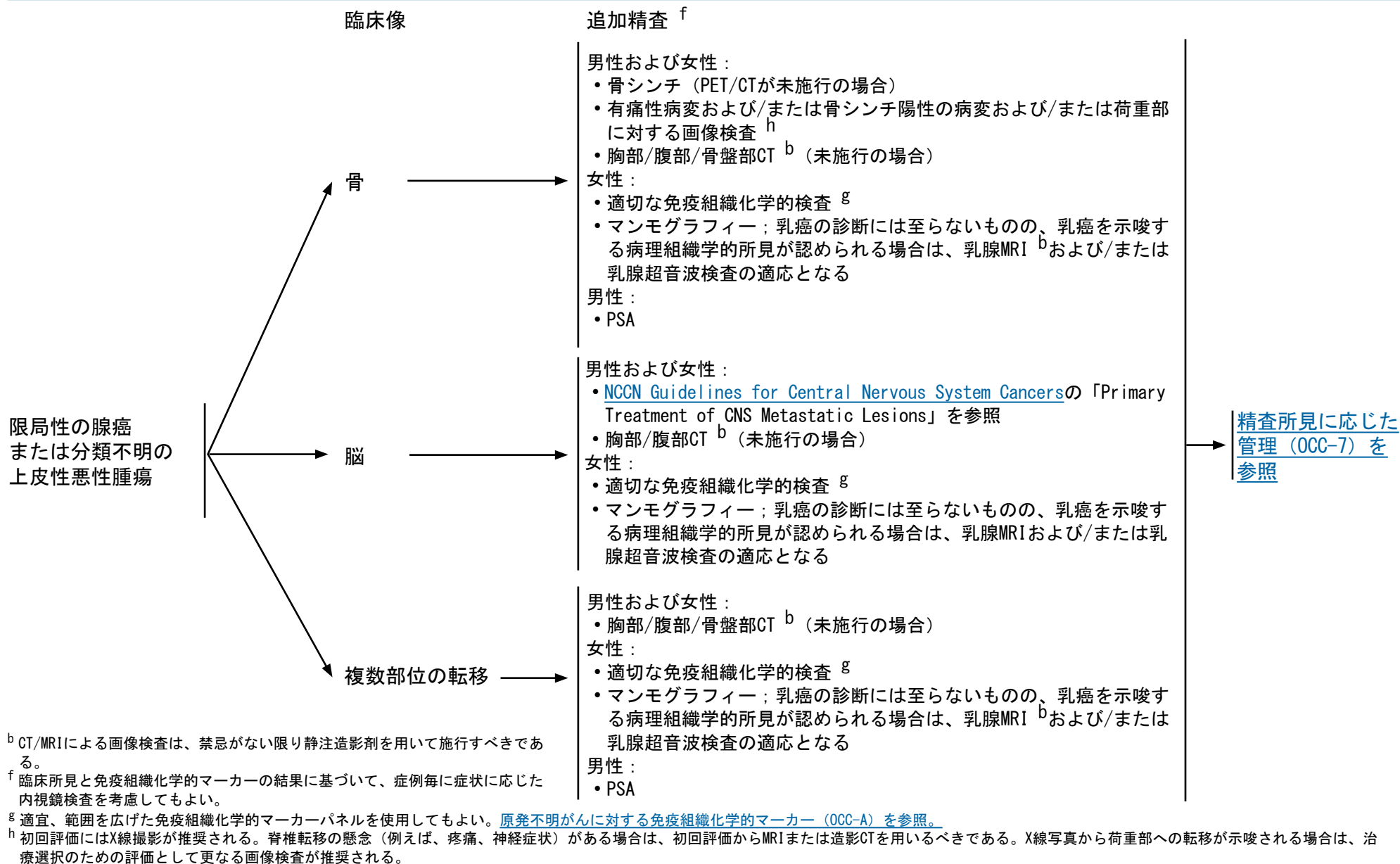
^b CT/MRIによる画像検査は、禁忌がない限り静注造影剤を用いて施行すべきである。

^f 臨床所見と免疫組織化学的マーカーの結果に基づいて、症例毎に症状に応じた内視鏡検査を考慮してもよい。

^g 適宜、範囲を広げた免疫組織化学的マーカーパネルを使用してもよい。
[原発不明がんに対する免疫組織化学的マーカー（OCC-A）を参照。](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。



注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

精査所見

精査所見に応じた管理

原発巣を特定

疾患別のNCCNガイドラインに従って治療
[NCCN Guidelines Table of Contents](#)

限局性の腺癌
または分類不明の
上皮性悪性腫瘍^a

• 頭頸部
• 鎖骨上窩
• 腋窩
• 縦隔

[精査所見に応じた管理 \(OCC-8\) を参照](#)

• 肺結節
• 胸水貯留
• 腹腔
• 後腹膜腫瘍

[精査所見に応じた管理 \(OCC-9\) を参照](#)

• 鼠径リンパ節
• 肝臓
• 骨
• 脳

[精査所見に応じた管理 \(OCC-10\) を参照](#)

播種性転移^a

• 症状の管理
• 臨床試験への参加が望ましい
• 各症例の状況に応じて化学療法を考慮ⁱ
• 個別化アプローチ^j

^a 原発不明がんという診断に伴う様々な不確定要素は、多くの患者にとって大きな心理社会的苦痛につながり、提示された治療法の許容をより困難にする。こうした苦痛を軽減するには、原発不明がんの自然経過とその予後について共感的な態度で患者と話し合うとともに、患者を直接担当する腫瘍科チームと各専門科が共同で支援とカウンセリングを行っていくことが有用となりうる。[NCCN Guidelines for Distress Management](#)を参照

ⁱ 化学療法の原則と原発不明がん使用される化学療法レジメン (OCC-B) を参照。

^j 治療における個別化アプローチ (specialized approach) については、[考察](#)を参照。

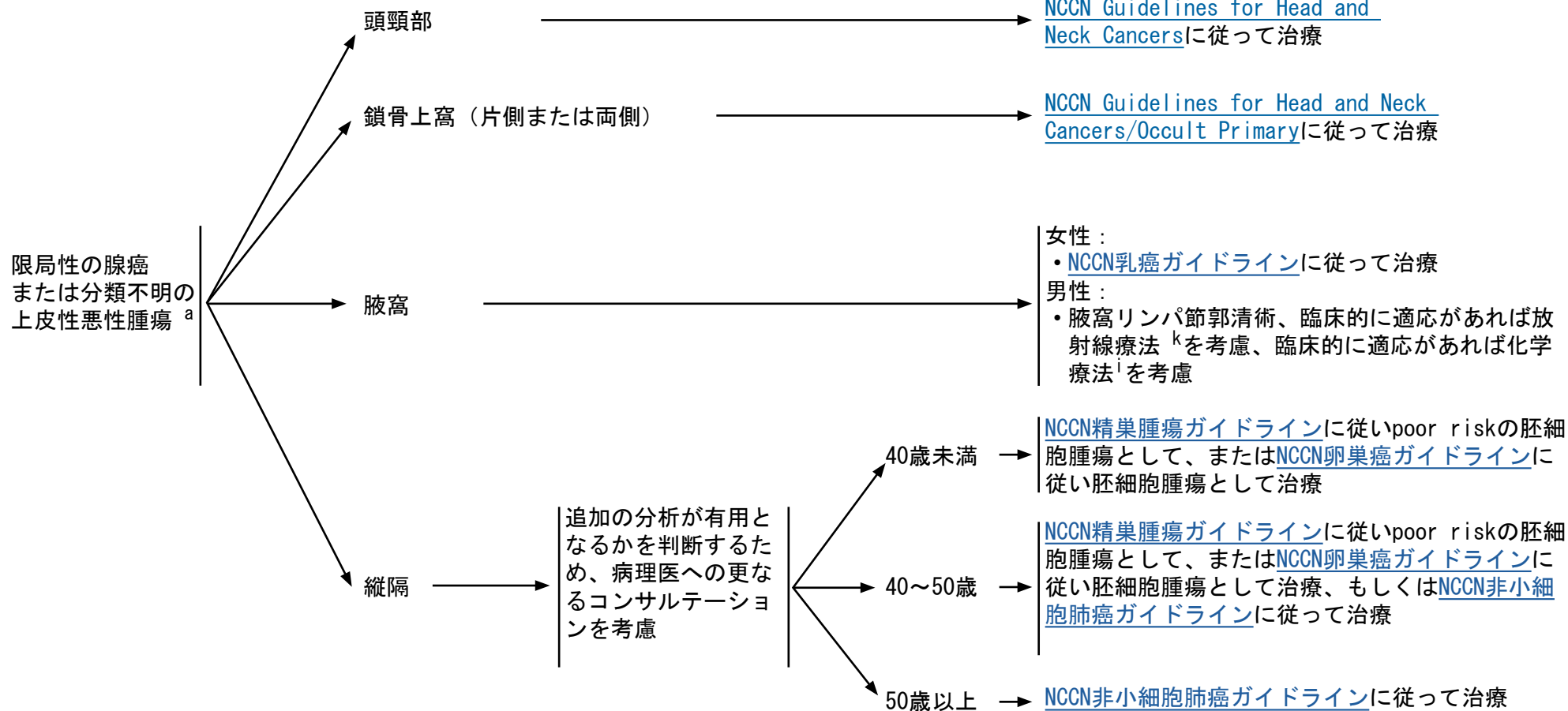
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[フォローアップ
\(OCC-16\) を参照](#)

臨床像

精査所見に応じた管理



^a 原発不明がんという診断に伴う様々な不確定要素は、多くの患者にとって大きな心理社会的苦痛につながり、提示された治療法の許容をより困難にする。こうした苦痛を軽減するには、原発不明がんの自然経過とその予後について共感的な態度で患者と話し合うとともに、患者を直接担当する腫瘍科チームと各専門科が共同で支援とカウンセリングを行っていくことが有用となりうる。[NCCN Guidelines for Distress Management](#)を参照。

ⁱ 化学療法の原則と原発不明がんの使用される化学療法レジメン（OCC-B）を参照。

^k 放射線療法の原則（OCC-C）を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

フォローアップ
(OCC-16) を参照

臨床像

精査所見に応じた管理

限局性の腺癌
または分類不明の
上皮性悪性腫瘍^a

肺結節

胸水貯留

腹腔/腹水

後腹膜腫瘤

乳癌マーカー
陽性

その他

組織学的所見が卵巣原発と
矛盾しない

その他

組織学的所見が胚細胞腫瘍
と矛盾しない（男女とも）

組織学的所見から胚細胞腫
瘍が否定される

- ・切除可能な場合は、手術を考慮
- ・臨床試験への参加が望ましい
- ・化学療法を考慮ⁱ
- ・症状の管理
- ・体幹部定位放射線治療（SBRT）^k

[NCCN乳癌ガイドライン](#)に従って治療

- ・臨床試験への参加が望ましい
- ・化学療法を考慮ⁱ
- ・症状の管理

[NCCN卵巣癌ガイドライン](#)に従って治療

- ・臨床試験への参加が望ましい
- ・化学療法を考慮ⁱ
- ・症状の管理

[NCCN精巣腫瘍ガイドライン](#)に従い poor risk の胚細胞腫瘍として、または [NCCN卵巣癌ガイドライン](#)に従い胚細胞腫瘍として治療

- ・手術および/または放射線療法^k
- ・選択された症例では化学療法を考慮ⁱ

^a 原発不明がんという診断に伴う様々な不確定要素は、多くの患者にとって大きな心理社会的苦痛につながり、提示された治療法の許容をより困難にする。こうした苦痛を軽減するには、原発不明がんの自然経過とその予後について共感的な態度で患者と話し合うとともに、患者を直接担当する腫瘍科チームと各専門科が共同で支援とカウンセリングを行っていくことが有用となりうる。[NCCN Guidelines for Distress Management](#)を参照

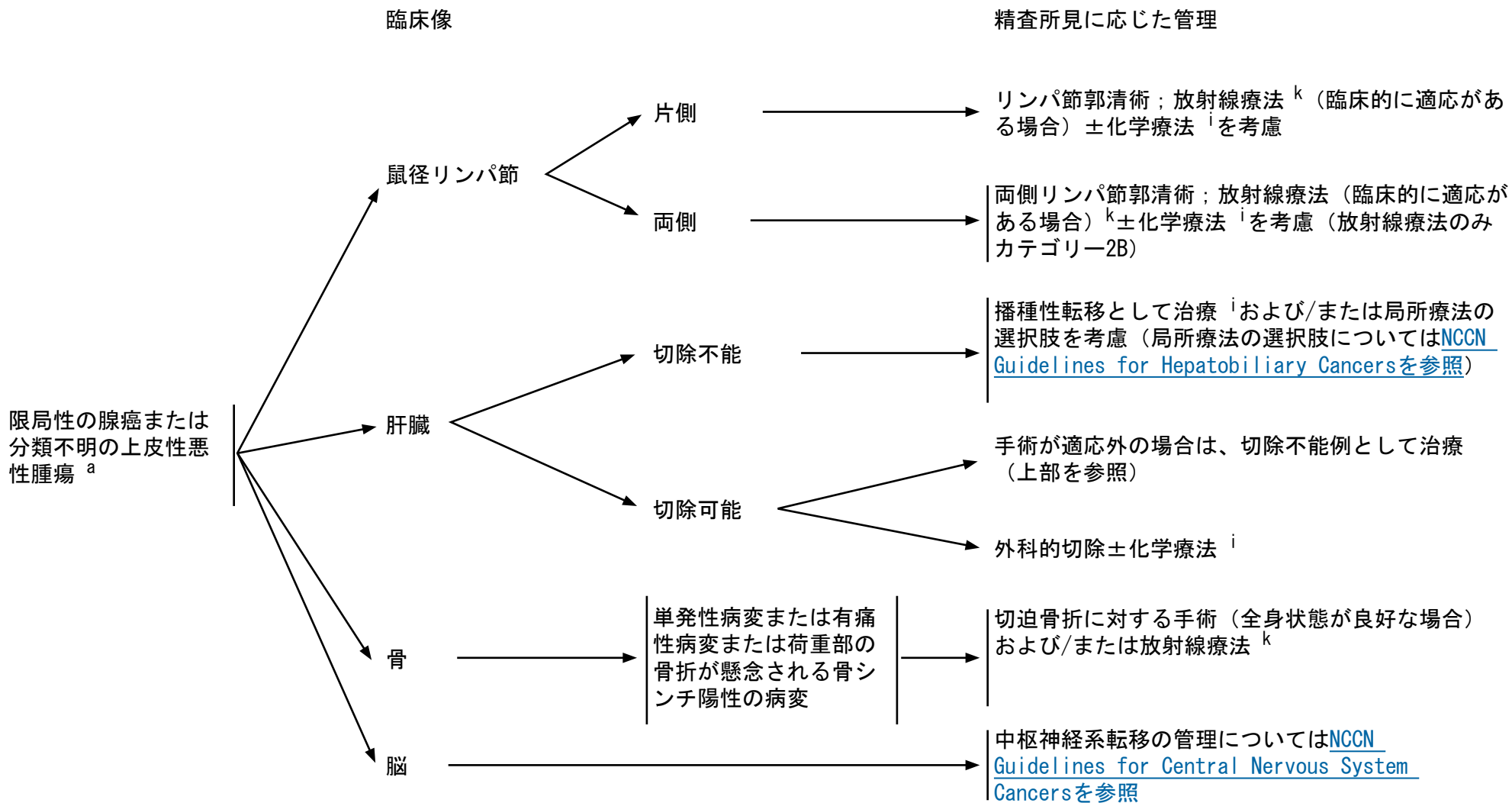
ⁱ 化学療法の原則と原発不明がんの使用される化学療法レジメン（OCC-B）を参照。

^k 放射線療法の原則（OCC-C）を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[フォローアップ](#)
[\(OCC-16\)](#)を参照



^a 原発不明がんという診断に伴う様々な不確定要素は、多くの患者にとって大きな心理社会的苦痛につながり、提示された治療法の許容をより困難にする。こうした苦痛を軽減するには、原発不明がんの自然経過とその予後について共感的な態度で患者と話し合うとともに、患者を直接担当する腫瘍科チームと各専門科が共同で支援とカウンセリングを行っていくことが有用となりうる。[NCCN Guidelines for Distress Management](#)を参照

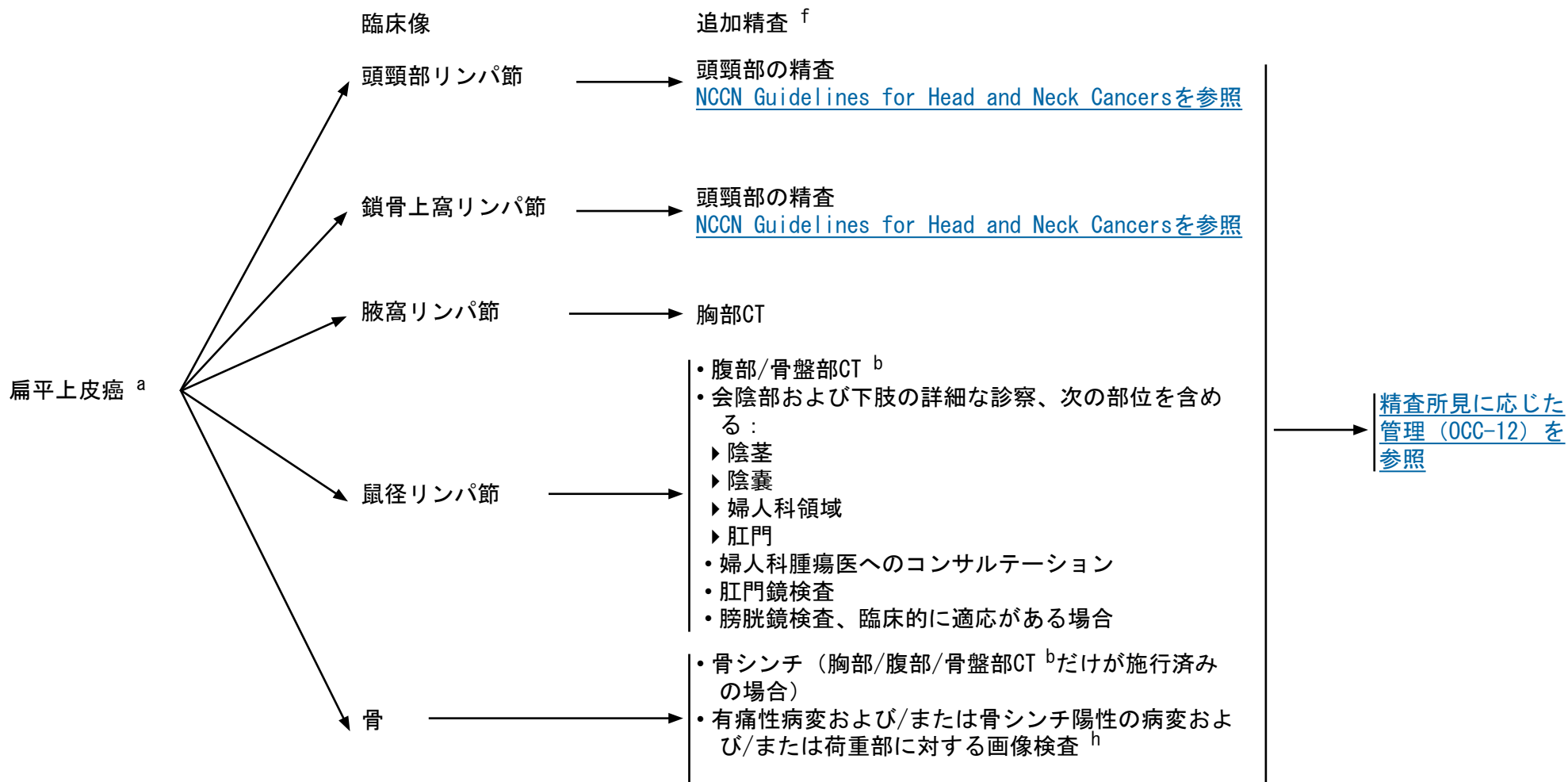
ⁱ 化学療法の原則と原発不明がんの使用される化学療法レジメン（OCC-B）を参照。

^k 放射線療法の原則（OCC-C）を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

フォローアップ
(OCC-16) を参照



^a 原発不明がんという診断に伴う様々な不確定要素は、多くの患者にとって大きな心理社会的苦痛につながり、提示された治療法の許容をより困難にする。こうした苦痛を軽減するには、原発不明がんの自然経過とその予後について共感的な態度で患者と話し合うとともに、患者を直接担当する腫瘍科チームと各専門科が共同で支援とカウンセリングを行っていくことが有用となりうる。[NCCN Guidelines for Distress Management](#)を参照

^b CT/MRIによる画像検査は、禁忌がない限り静注造影剤を用いて施行すべきである。

^f 臨床所見と免疫組織化学的マーカーの結果に基づいて、症例毎に症状に応じた内視鏡検査を考慮してもよい。

^h 初回評価にはX線撮影が推奨される。脊椎転移の懸念（例えば、疼痛、神経症状）がある場合は、初回評価からMRIまたは造影CTを用いるべきである。X線写真から荷重部への転移が示唆される場合は、治療選択のための評価として更なる画像検査が推奨される。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

精査所見

精査所見に応じた管理

原発巣を特定

疾患別のNCCNガイドラインに従って治療
[NCCN Guidelines Table of Contents](#)

特定部位の
扁平上皮癌^a

・頭頸部
・鎖骨上窩
・腋窩

[部位別の管理（OCC-13）を参照](#)

・縦隔
・多発性肺結節
・胸水貯留

[胸部病変の管理（OCC-14）を参照](#)

・鼠径部
・骨
・脳

[部位別の管理（OCC-15）を参照](#)

播種性転移^a

・症状の管理
・臨床試験への参加が望ましい
・各症例の状況に応じて化学療法を考慮ⁱ

^a 原発不明がんという診断に伴う様々な不確定要素は、多くの患者にとって大きな心理社会的苦痛につながり、提示された治療法の許容をより困難にする。こうした苦痛を軽減するには、原発不明がんの自然経過とその予後について共感的な態度で患者と話し合うとともに、患者を直接担当する腫瘍科チームと各専門科が共同で支援とカウンセリングを行っていくことが有用となりうる。[NCCN Guidelines for Distress Management](#)を参照

ⁱ [化学療法の原則と原発不明がんの使用される化学療法レジメン（OCC-B）を参照。](#)

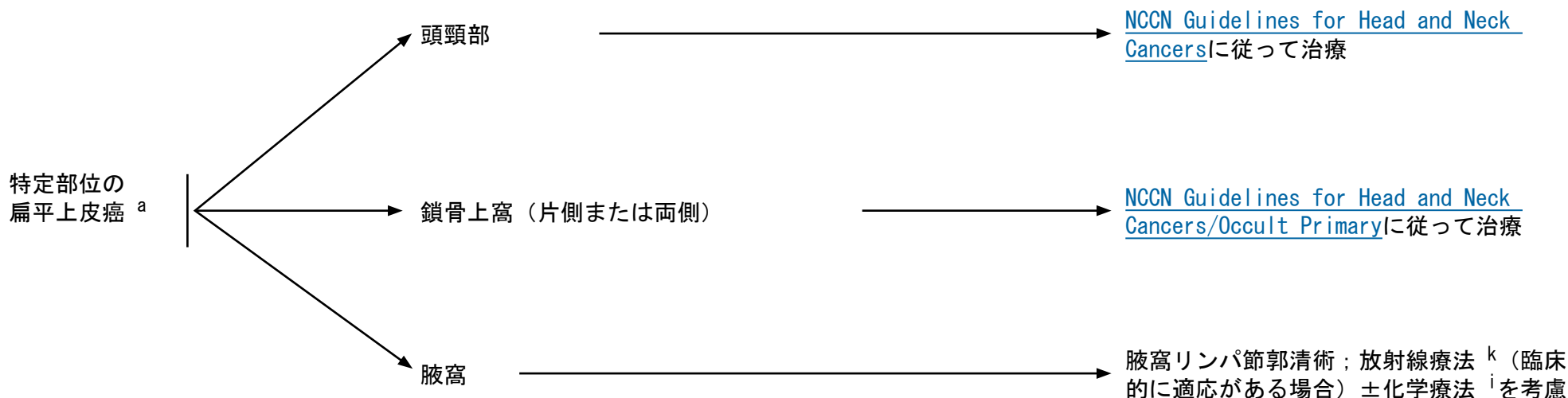
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[フォローアップ
（OCC-16）を参照](#)

臨床像

精査所見に応じた管理



^a 原発不明がんという診断に伴う様々な不確定要素は、多くの患者にとって大きな心理社会的苦痛につながり、提示された治療法の許容をより困難にする。こうした苦痛を軽減するには、原発不明がんの自然経過とその予後について共感的な態度で患者と話し合うとともに、患者を直接担当する腫瘍科チームと各専門科が共同で支援とカウンセリングを行っていくことが有用となりうる。[NCCN Guidelines for Distress Management](#)を参照

ⁱ 化学療法の原則と原発不明がんの使用される化学療法レジメン（OCC-B）を参照。

^k 放射線療法の原則（OCC-C）を参照。

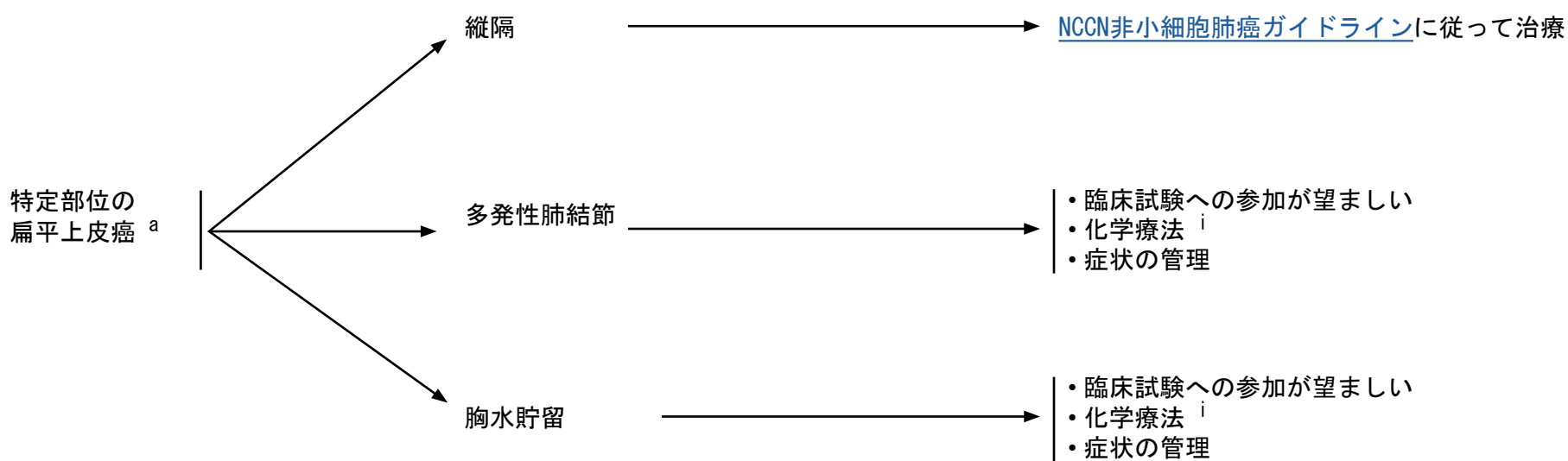
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[フォローアップ](#)
(OCC-16)を参照

臨床像

精査所見に応じた管理



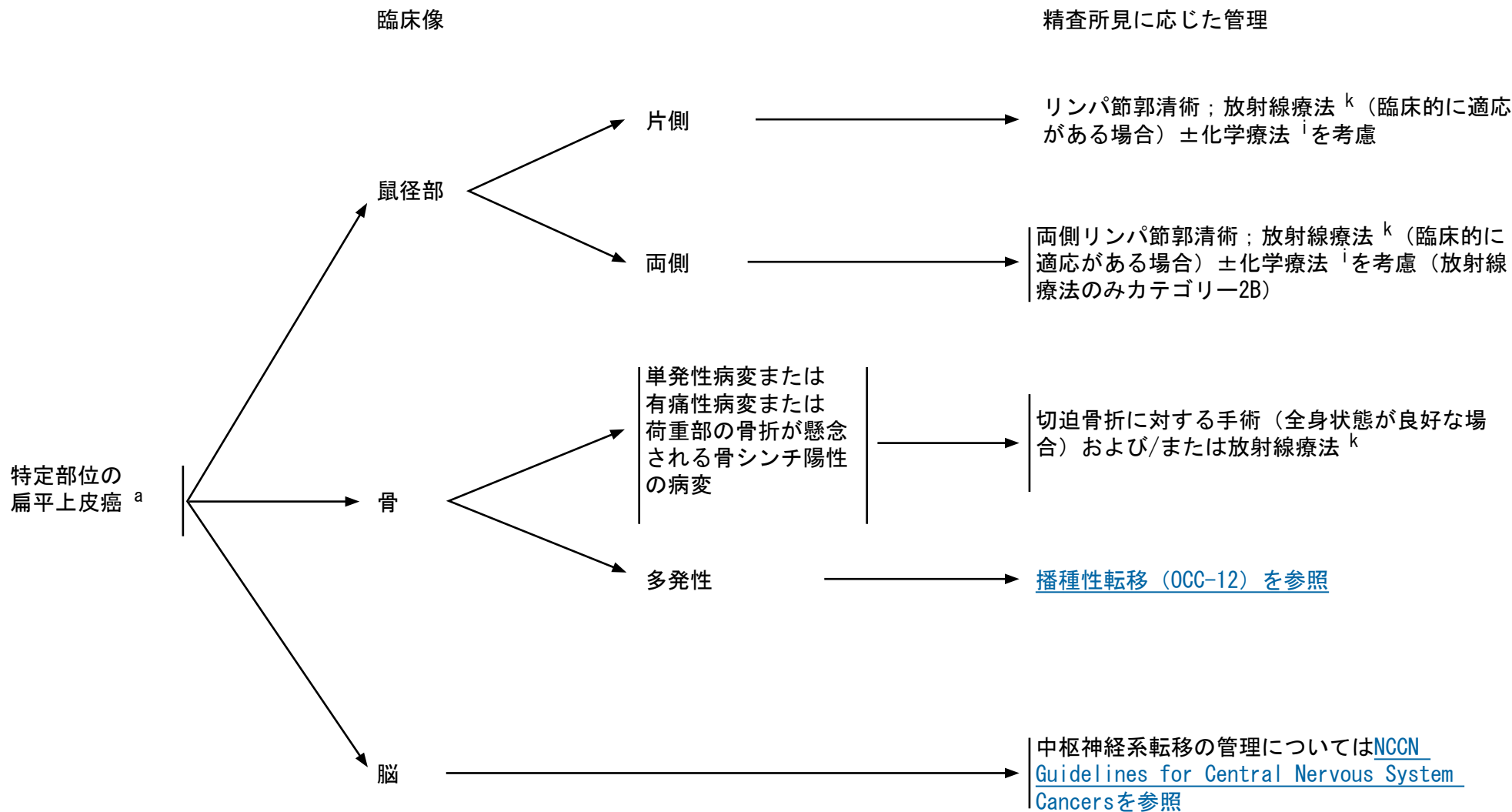
^a 原発不明がんという診断に伴う様々な不確定要素は、多くの患者にとって大きな心理社会的苦痛につながり、提示された治療法の許容をより困難にする。こうした苦痛を軽減するには、原発不明がんの自然経過とその予後について共感的な態度で患者と話し合うとともに、患者を直接担当する腫瘍科チームと各専門科が共同で支援とカウンセリングを行っていくことが有用となりうる。[NCCN Guidelines for Distress Management](#)を参照

ⁱ [化学療法の原則と原発不明がん使用される化学療法レジメン（OCC-B）を参照。](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

フォローアップ
(OCC-16) を参照



^a 原発不明がんという診断に伴う様々な不確定要素は、多くの患者にとって大きな心理社会的苦痛につながり、提示された治療法の許容をより困難にする。こうした苦痛を軽減するには、原発不明がんの自然経過とその予後について共感的な態度で患者と話し合うとともに、患者を直接担当する腫瘍科チームと各専門科が共同で支援とカウンセリングを行っていくことが有用となりうる。NCCN Guidelines for Distress Managementを参照。

ⁱ 化学療法の原則と原発不明がんの使用される化学療法レジメン（OCC-B）を参照。

^k 放射線療法の原則（OCC-C）を参照。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

フォローアップ
（OCC-16）を参照

すべての原発不明がんのフォローアップ（積極的治療を行わない場合）

- 疾患の活動性が高い症例または寛解中の限局例であっても、臨床的な必要性に応じてフォローアップの頻度を決定すべきである。
 - ▶ 病歴と診察
 - ▶ 症候に応じた診断検査
- 疾患の活動性が高い根治不能例については、心理社会的支援、症状管理、終末期に関する話し合い、緩和ケアおよびホスピスケアについて漏れなく検討し、必要に応じて実施すべきである。
- [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)、[NCCN Guidelines for Distress Management](#)および[NCCN Guidelines for Survivorship](#)を参照こと。

[原発不明がんの目次に戻る](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

原発不明がんに対する免疫組織化学的マーカー：

原発不明がんに対する免疫組織化学的マーカーは、原発巣を同定する上での参考情報とすることができるが、すべてが高い特異度や感度を備えているわけではない。多数の免疫組織化学的マーカーの使用は避けること。精査には病理医との連携が不可欠である。

腫瘍特異的マーカーとその染色パターン^{1,2}

マーカー	腫瘍	染色パターン
アルギナーゼ-1	肝細胞癌	核/細胞質
カルレチニン	中皮腫、性索間質性、副腎皮質	核/細胞質
CDX2	大腸、その他の消化管、膵胆道系	核
D2-40	中皮腫、リンパ管内皮細胞マーカー	膜
ER/PR	乳腺、卵巣、子宮内膜	核
GATA3	乳腺、膀胱、唾液腺	核
GCDFP-15	乳腺	細胞質
グリピカン3	肝細胞癌	膜/毛細胆管側/細胞質
HepPar-1	肝細胞癌	細胞質
インヒビン	性索間質性、副腎皮質	細胞質
マンモグロビン	乳腺	細胞質
Melan-A	副腎皮質、悪性黒色腫	細胞質
Napsin A	肺	細胞質
NKX3-1	前立腺	核
PAP	前立腺	細胞質
PAX8	甲状腺、腎臓、卵巣、子宮内膜、子宮頸部、胸腺	核
PSA	前立腺	細胞質
RCCマーカー	腎臓	膜
SF-1	副腎皮質、性索間質性	核
SATB2	大腸、その他の消化管	核
サイログロブリン	甲状腺	細胞質
TTF-1	肺、甲状腺	核
ウロプラキンIII	尿路上皮	膜
ビリン	消化管（刷子縁を有する上皮）	頂端側
WT1	卵巣漿液性、中皮腫、ウィルムス	核

¹ ER/PR=エストロゲン受容体/プロゲステロン受容体；GCDFP-15=gross cystic disease fluid protein 15；HepPar-1=hepatocyte paraffin 1；RCC=腎細胞癌；PAP=前立腺酸性ホスファターゼ；PSA=前立腺特異抗原；SF-1=steroidogenic factor-1；TTF-1=甲状腺転写因子1。以下から転載：Bahrami A, Truong L, Ro J. Undifferentiated tumor: true identity by immunohistochemistry. Arch Pathol Lab Med 2008;132:326-348 with permission from Archives of Pathology & Laboratory Medicine. Copyright 2008 College of American Pathologists.

² 医師の判断により、広範な免疫組織化学的検査の一部としてTRK蛋白検査を考慮することができる（検査陽性であれば、NGSで確認する）。Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731-739.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

原発不明がんに対する免疫組織化学的マーカー
未分化パネル：最も可能性の高い細胞系譜を判定するため²

マーカー*	最も可能性の高い細胞系譜
汎ケラチン（AE1/AE3およびCAM5.2）	上皮性悪性腫瘍
CK5/6、p63/p40	扁平上皮癌
S100、SOX10	悪性黒色腫
LCA± CD20± CD3±	リンパ腫
OCT3/4± SALL4±	胚細胞腫瘍
WT1、カルレチニン、メソテリン、D2-40	中皮腫

* これらのマーカーは、すべてが高い特異度や感度を備えているわけではなく、他の腫瘍で認められることもある。

² Conner JR, Hornick JL. Metastatic carcinoma of unknown primary: diagnostic approach using immunohistochemistry. Adv Anat Pathol 2015;22(3):149-167.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

原発不明がんに対してよく用いられる免疫組織化学的マーカー²

腫瘍の部位または種類	サイトケラチン7 (CK7) および サイトケラチン20 (CK20)	その他の陽性マーカー	その他の有用なマーカー
副腎皮質癌	CK7陰性/CK20陰性	SF-1 Melan-A インヒビン	
乳癌	CK7陽性/CK20陰性	GATA3 GCDFP-15 (BRST2) 陽性・陰性 マンモグロビン陽性・陰性	ER/PR陽性・陰性
子宮頸部腺癌	CK7陽性/CK20陰性	p16陽性 (びまん性の強染色) PAX8陽性・陰性	ビメンチン陰性 ER/PR陽性・陰性 ヒトパピローマウイルスのin situハイブリダイゼーション
子宮内膜腺癌	CK7陽性/CK20陰性	ビメンチン PAX8	ER/PR陽性・陰性 p16陰性 (びまん性の強染色で子宮頸癌および子宮体部漿液性癌と鑑別する)
肝細胞癌	CK7陽性・陰性/CK20陽性・陰性、 通常はCK7陰性/CK20陰性	アルギナーゼ-1 HepPar-1 グリピカン3 CD10およびポリクローナル CEA陽性・陰性 (細管周囲パターン)	MOC31陰性 (肝内胆管癌との鑑別目的) アルブミンのin situハイブリダイゼーション 陰性 (肝内胆管癌も同様)
下部消化管癌 (小腸癌、虫垂癌および大腸癌を含む)	CK7陽性・陰性/CK20陽性	CDX2 ビリン SATB2	

² Conner JR, Hornick JL. Metastatic carcinoma of unknown primary: diagnostic approach using immunohistochemistry. Adv Anat Pathol 2015;22 (3):149-167.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

原発不明がんに対してよく用いられる免疫組織化学的マーカー²

腫瘍の部位または種類	サイトケラチン7 (CK7) および サイトケラチン20 (CK20)	その他の陽性マーカー	その他の有用なマーカー
肺腺癌	CK7陽性/CK20陰性	TTF1 NapsinA	
中皮腫	CK7陽性/CK20陰性	カルレチニン WT1 CK5/6 D2-40 メソテリン	p63陰性 CEA陰性 MOC31陰性 BerEP4陰性 TTF-1陰性（肺腺癌との鑑別が目的）
神経内分泌癌 （小細胞癌を含む）	CK7陽性・陰性/CK20陽性・陰性 （メルケル細胞癌では「点状」パターン）	クロモグラニン シナプトフィジン CD56	TTF1陽性・陰性 CDX-2陽性・陰性 核分裂数および/またはKi-67（悪性度診断用）
非セミノーマ胚細胞腫瘍	CK7陰性/CK20陰性	SALL4 OCT3/4陽性・陰性	CD30 グリピカン3 PLAP（垂型診断用）
卵巣粘液性癌	CK7陽性/CK20陽性・陰性	PAX8陽性・陰性 CDX2陽性・陰性	SATB2陰性
卵巣漿液性癌	CK7陽性/CK20陰性	PAX8 WT1	p53（異常） p16（びまん性の強い染色像）
膵胆管癌 （肝内胆管癌を含む）	CK7陽性/CK20陽性・陰性	CDX2陽性・陰性 CK19	SMAD4欠損陽性・陰性（膵癌、肝外胆管癌および大腸癌） アルブミンのin situハイブリダイゼーション陰性（肝内胆管癌も同様）
前立腺癌	CK7陰性/CK20陰性	PSA PSAP NKX3-1 P501S (Prostein) ERG陽性・陰性	

² Conner JR, Hornick JL. Metastatic carcinoma of unknown primary: diagnostic approach using immunohistochemistry. Adv Anat Pathol 2015;22(3):149-167.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

原発不明がんに対してよく用いられる免疫組織化学的マーカー²

腫瘍の部位または種類	サイトケラチン7 (CK7) および サイトケラチン20 (CK20)	その他の陽性マーカー	その他の有用なマーカー
腎細胞癌	CK7陽性・陰性/CK20陰性	PAX2 PAX8 炭酸脱水酵素IX (CA9) 陽性・陰性 EMA陽性・陰性 ビメンチン陽性・陰性 CD10陽性・陰性 (膜)	
唾液腺癌	CK7陽性/CK20陰性	CK5/6 p63	GATA3 AR
扁平上皮癌	CK7陰性/CK20陰性	CK5/6 p63またはp40 34 β E12	p16 (びまん性の強染色) および/または ヒトパピローマウイルスのin situハイブリダイゼーション (HPV関連癌)
甲状腺癌 (濾胞癌または乳頭癌)	CK7陽性/CK20陰性	TTF1 PAX8 CK19陽性・陰性	サイログロブリン
甲状腺癌 (髄様癌)	CK7陽性/CK20陰性	TTF1 PAX8 CK19陽性・陰性	カルシトニン、シナプトフィジン、クロモグラニンおよびモノクローナルCEA
尿路上皮癌	CK7陽性/CK20陽性・陰性	GATA3 p63またはp40 CK5/6陽性・陰性 34 β E12 S100P ウロプラキンII	
上部消化管癌 (食道癌および胃癌を含む)	CK7陽性/CK20陽性・陰性	CDX-2陽性・陰性 ビリン陽性・陰性	

² Conner JR, Hornick JL. Metastatic carcinoma of unknown primary: diagnostic approach using immunohistochemistry. Adv Anat Pathol 2015;22(3):149-167.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

化学療法原則

- 症状を有する(PS 1～2)の患者および無症状(PS 0)であるが腫瘍の進行が速い症例では、化学療法を考慮すること。
- 化学療法レジメン(以下のページおよびその他のもの)は、腫瘍の組織型に応じて選択すること。

ECOGパフォーマンスステータス(PS)

グレード

- 0 最大限に活動でき、制限を受けることなく、発症前とまったく同様に振舞える。
- 1 肉体労働には制限があるが、歩行可能であり、軽労働や座業（軽い家事や事務など）はできる。
- 2 歩行や身の回りのことはできるが、労働作業は一切できない。覚醒している時間の50%以上は起床している。
- 3 身の回りでもできることが限られ、覚醒している時間の50%以上を臥床しているか座っている。
- 4 常に介助が必要で、身の回りのことが何もできない。常に臥床するか座っている。

Adapted from Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649-655.

神経内分泌腫瘍

低分化型（高悪性度または退形成性）または小細胞癌については、[NCCN小細胞肺癌ガイドラインを参照のこと](#)。

高分化型神経内分泌腫瘍については、[NCCN Guidelines for Neuroendocrine Tumors](#)の「Carcinoid Tumors」を参照のこと。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

原発不明がんにおける化学療法レジメン

腺癌

パクリタキセル+カルボプラチン

パクリタキセル175~200 mg/m²、静注、1日目
カルボプラチンAUC=5~6、静注、1日目
以上のサイクルを3週毎に繰り返す¹

パクリタキセル+カルボプラチン+エトポシド

パクリタキセル175~200 mg/m²、静注、1日目
カルボプラチンAUC=5~6、静注、1日目
エトポシド50mg/日内服と100mg/日内服を交互に、1~10日目
以上のサイクルを3週毎に繰り返す²

ドセタキセル+カルボプラチン

ドセタキセル65mg/m²、静注、1日目
カルボプラチンAUC=5~6、静注、1日目
以上のサイクルを3週毎に繰り返す³

ゲムシタビン+シスプラチン

ゲムシタビン1000~1250mg/m²、静注、1および8日目
シスプラチン75mg/m²、静注、1日目
以上のサイクルを3週毎に繰り返す⁴

ゲムシタビン+ドセタキセル

ゲムシタビン1000mg/m²、静注、1および8日目
ドセタキセル75mg/m²、静注、8日目
以上のサイクルを3週毎に繰り返す⁵

CapeOX

オキサリプラチン130mg/m²、静注、1日目
カペシタビン 850~1000mg/m²を1日2回内服、1~14日目
以上のサイクルを3週毎に繰り返す⁶

mFOLFOX6

オキサリプラチン85mg/m²、静注、1日目
ロイコボリン400mg/m²、静注、1日目
フルオロウラシル400mg/m²を1日目に急速静注後、
1200mg/m²/日を2日間（合計2400mg/m²を46~48時間）かけて持続静注
以上のサイクルを2週毎に繰り返す^{6,7}

ドセタキセル+シスプラチン

ドセタキセル75mg/m²、静注、1日目
シスプラチン75mg/m²、静注、1日目
以上のサイクルを3週毎に繰り返す⁸

イリノテカン+カルボプラチン

イリノテカン60mg/m²、静注、1、8および15日目
カルボプラチンAUC=5~6、静注、1日目
以上のサイクルを4週毎に繰り返す⁹

イリノテカン+ゲムシタビン

イリノテカン100mg/m²、静注、1および8日目
ゲムシタビン1000mg/m²、静注、1および8日目
以上のサイクルを3週毎に繰り返す¹⁰

FOLFIRI

イリノテカン180mg/m²、静注、1日目
ロイコボリン*400mg/m²をイリノテカンの投与時間に合わせて1日目に静注
フルオロウラシル400mg/m²を1日目に急速静注後、
1200mg/m²/日を2日間（合計2400mg/m²を46~48時間）かけて持続静注
2週毎に繰り返す^{11,12,13,14,15}

*ロイコボリン400mg/m² は1-ロイコボリン200mg/m² に相当する。 .

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[OCC-B 4 of 4の参考文献を参照](#)

原発不明がんにおける化学療法レジメン

扁平上皮癌

パクリタキセル+カルボプラチン

パクリタキセル175~200mg/m²、静注、1日目
カルボプラチンAUC=5~6、静注、1日目
以上のサイクルを3週毎に繰り返す¹

シスプラチン+ゲムシタビン

シスプラチン75mg/m²、静注、1日目
ゲムシタビン1000~1250mg/m²、静注、1および8日目
以上のサイクルを3週毎に繰り返す⁴

mFOLFFOX6

オキサリプラチン85mg/m²、静注、1日目
ロイコボリン400mg/m²、静注、1日目
フルオロウラシル400mg/m²を1日目に急速静注後、
1200mg/m²/日を2日間（合計2400mg/m²を46~48時間）かけて持続静注
以上のサイクルを2週毎に繰り返す^{6,7}

ドセタキセル+シスプラチン+フルオロウラシル

ドセタキセル75mg/m²、静注、1日目
シスプラチン75mg/m²、静注、1日目
フルオロウラシル750mg/m²/日、持続静注、1~5日目
以上のサイクルを3週毎に繰り返す¹⁶

パクリタキセル+シスプラチン

パクリタキセル175mg/m²、静注、1日目
シスプラチン60mg/m²、静注、1日目
以上のサイクルを3週毎に繰り返す¹⁸

ドセタキセル+カルボプラチン

ドセタキセル75mg/m²、静注、1日目
カルボプラチンAUC=5~6、静注、1日目
以上のサイクルを3週毎に繰り返す¹⁶

ドセタキセル+シスプラチン

ドセタキセル60mg/m²、静注、1日目
シスプラチン75mg/m²、静注、1日目
以上のサイクルを3週毎に繰り返す¹⁹

または

ドセタキセル+シスプラチン

ドセタキセル75mg/m²、静注、1日目
シスプラチン75mg/m²、静注、1日目
以上のサイクルを3週毎に繰り返す⁸

シスプラチン+フルオロウラシル

シスプラチン20mg/m²、静注、1~5日目
フルオロウラシル700mg/m²/日、持続静注、1~5日目
以上のサイクルを4週毎に繰り返す¹⁷

[OCC-B 4 of 4の参考文献
を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

原発不明がんの使用される化学療法レジメンの参考文献

- ¹Briasoulis 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;18:3101-7.
- ²Greco F, Burris, H, Erland J, et al. Carcinoma of unknown primary site: Long term follow-up after treatment with paclitaxel, carboplatin, and etoposide. *Cancer* 2000;89:2655-2660.
- ³Greco F, Erland J, Morrissey H, et al. Carcinoma of unknown primary site: Phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. *Ann Oncol* 2000;11:211-215.
- ⁴Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E, et al. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: Results of the randomised GEFCAP 02 trial. *Eur J Cancer* 2012;48(5):721-727.
- ⁵Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. *Cancer* 2004;100(6):1257-1261.
- ⁶Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-12.
- ⁷Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393-399.
- ⁸Demirci 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.
- ⁹Yonemori K, Ando M, Yunokawa M, et al. Irinotecan plus carboplatin for patients with carcinoma of unknown primary site. *Br J Cancer* 2009;100(1):50-55.
- ¹⁰Hainsworth 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;16(1):70-75.
- ¹¹Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a french intergroup study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-3526.
- ¹²Sebbagh S, Roux J, Dreyer C, et al. Efficacy of a sequential treatment strategy with GEMOX-based followed by FOLFIRI-based chemotherapy in advanced biliary tract cancers. *Acta Oncol* 2016;55:9-10.
- ¹³Zaniboni A, Aitini E, Barni S, et al. FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a GISCAD multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:1641-1645.
- ¹⁴Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786.
- ¹⁵Hainsworth JD, Schnabel CA, Erlander MG, et al. A retrospective study of treatment outcomes in patients with carcinoma of unknown primary site and a colorectal cancer molecular profile. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:112-118.
- ¹⁵Pantheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP, et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicentre Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Acta Oncol* 2008;47(6):1148-1155.
- ¹⁶Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(7):498-506.
- ¹⁷Kusaba H, Shibata Y, Arita S, et al. Infusional 5-fluorouracil and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. *Med Oncol* 2007;24(2):259-264.
- ¹⁸Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(11):681-685.
- ¹⁹Mukai 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;33(1):32-35.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

放射線療法の原則

一般原則

限局例

- ・限局例には根治的放射線療法を考慮すること。
- ▶ 照射レジメン：数が限られた（1～3個）転移および肺転移には、体幹部定位放射線治療（stereotactic ablative radiotherapy：SABR）を考慮すること（48～60Gy/4～5回）。

術後補助療法

- ・病変が節外進展のあるリンパ節1つまでに限局している場合とリンパ節郭清が不十分で陽性リンパ節が複数認められる場合には、リンパ節郭清後に術後補助放射線療法を考慮すること。
- ▶ 照射レジメン：鎖骨上、腋窩または鼠径リンパ節の単発性転移例では、リンパ節領域に対して合計45Gyを1回線量1.8～2.0Gyで照射し、さらに場合により5～9Gyを追加照射することが推奨される。

緩和療法

- ・病状のある患者には緩和放射線療法を考慮すること。
- ▶ 疼痛コントロールが不良な患者および病的骨折または脊髄圧迫が切迫している患者には、緩和療法として少分割放射線療法を施行することができる。
- ▶ 照射レジメン：何種類かの少分割放射線療法が考慮可能であるが、典型的には8Gyを1回、20Gyを4～5回、または30Gyを10回で照射するものが最も頻用されている。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。
臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

考察

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3：いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

目次

概要	MS-2
文献検索の基準とガイドライン更新の方法	MS-2
疫学	MS-3
臨床像および予後	MS-3
病理学	MS-4
免疫組織化学的検査	MS-4
分子プロファイリング	MS-5
原発組織の分子生物学的癌分類アッセイ	MS-5
次世代シーケンス法による遺伝子変異検査	MS-5
分子プロファイリングの臨床的有用性の評価	MS-6
初回評価	MS-6

画像検査	MS-6
精査	MS-8
乳腺原発が疑われる場合の精査	MS-8
胚細胞腫瘍が疑われる場合の精査	MS-9
卵巣原発が疑われる場合の精査	MS-9
前立腺原発が疑われる場合の精査	MS-9
限局した腺癌または分類不明の上皮性悪性腫瘍に対する追加精査 ...	MS-9
扁平上皮癌に対する精査	MS-9
神経内分泌腫瘍に対する精査	MS-10
管理	MS-10
心理社会的苦痛	MS-10
支持療法	MS-10
精査所見に応じた治療	MS-10
腺癌	MS-10
扁平上皮癌	MS-11
神経内分泌腫瘍	MS-12
化学療法	MS-12
腺癌	MS-12
扁平上皮癌	MS-15
神経内分泌腫瘍	MS-16
放射線療法	MS-16
局所療法の選択肢	MS-17
個別化アプローチ (specialized approach)	MS-17
フォローアップ	MS-17
参考文献	MS-18

概要

原発不明がん（occult primary tumor または cancer unknown primary [CUP]）とは、転移性悪性腫瘍であることが組織学的に確認されている腫瘍のうち、標準治療前の評価期間中に原発巣を同定できないものと定義される^{1,2}。これらの不均一な腫瘍の臨床像は多様であり、患者の大半は予後不良である。原発不明がんの特徴としては、早期から播種を起こす、進行が速い、転移パターンの予測が困難などが挙げられる³。生存期間中央値は約 8～12 カ月であり、以下で検討するいくつかの予後因子に応じて異なる。予後良好群の原発不明がん患者における全生存期間（OS）の中央値は 12～36 カ月である⁴。

本ガイドラインでは、次に示す 2 つの病理学的診断に該当する上皮性原発不明がん患者に対する評価、精査、管理およびフォローアップについて推奨を提示している。

- 腺癌または分類不明の上皮性悪性腫瘍（癌腫 NOS）
- 扁平上皮癌

原発不明の神経内分泌腫瘍に関する推奨については、[NCCN Guidelines for Neuroendocrine and Adrenal Tumors](#) を参照のこと。

NCCN 原発不明がんガイドラインでは、病変の存在部位と患者の性別に基づいて診断的検査の項目を提案している。扁平上皮癌については、最も多くみられる臨床像の部位として、頭頸部リンパ節、鎖骨上窩リンパ節、鼠径リンパ節および骨に重点を置いている。腺癌については 12 パターンの臨床像を扱っており、それぞれの部位について診断的検査の項目を提案している。前述の病理学的診断について、後に原発巣が同定された際には、その原発部位に応じた部位別の NCCN 診療ガイドラインの推奨に基づいて治療を行っている

べきである（[部位別の NCCN 癌治療ガイドラインの一覧](#) [www.NCCN.org で入手可能] を参照のこと）。

診療アルゴリズムの管理部分では、腺癌の播種例と限局例および特定部位の扁平上皮癌に対する治療に重点を置いている。当委員会は、可能な限り患者を適切な臨床試験に登録させるよう奨励している。原発不明がんでは、大半の患者が全身治療である化学療法に抵抗性を示し、症状の緩和が得られるのみで、長期生存率が有意に改善されることはない。特に播種性転移を来した患者では、治療目標は症状の管理と可能な限りの QOL の向上となる。しかしながら、原発不明がんでも特定の臨床像を示す場合は、比較的予後良好となることが報告されている⁵。特殊な病理学的検査によって、このような化学療法に反応しやすい症例を同定することが可能である。そうして選択された患者群では、至適な奏効率および生存率を達成するべく治療選択肢を個別化すべきである。

文献検索の基準とガイドライン更新の方法

NCCN 原発不明がんガイドラインの本版の更新に先立ち、「occult primary」または「cancer of unknown primary」または「cancer of unknown origin」を検索語とし、重要文献を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデックス化されているため選択した⁶。

得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込んだ。採用する論文の種類は、臨床試験、第 I 相臨床試験、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験、第 IV 相臨床試験、ガイドライン、ランダム化比較試験、メタアナリシス、系統的レビュー、バリデーション研究とした。

本版の考察の節には、これら PubMed 上の重要論文に加えて、当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して検討した追加の情報源（例えば、印刷版掲載前の電子出版物、会議抄録）から収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低水準のエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。

[NCCN ガイドラインの策定および更新](#)の完全な詳細については、www.NCCN.org で閲覧することができる。

疫学

原発不明がんの発生頻度は、男女間ではほぼ同等であり、診断時年齢の平均は 60 歳である^{2,7}。原発不明がんは全腫瘍の 3～5%を占め、先進国では 10 番目に診断頻度が高い腫瘍である²。米国で 2019 年に原発不明がんと診断される症例数は 31,480 例と推定されており、これは米国におけるすべてのがんの約 2%に相当する⁸。しかしながら、2019 年の原発不明がんによる死亡数は 45,140 例に達すると推定されている。この数値の矛盾は、死亡診断書に記載される原死因の記録が特異性を欠いていること、症例数の推定値が実際より少ないこと、またはその両方が原因と考えられている⁸。1973～2008 年の SEER データベース解析から、原発不明がんと診断されるがんの割合は次第に減少しつつあることが明らかにされた⁹。残念ながら、この期間において生存期間中央値の改善は認められなかった。

Swedish Family-Cancer Database の解析に基づく 2010 年に発表された研究により、原発不明がんは遺伝学的基盤が存在する可能性のあることが明らかにされた¹⁰。この解析では原発不明がん症例の 2.8%が家族性（すなわち親と子の両方が原発不明がんと診断されていた）であった。さらに、原発不明がんには家系内での肺癌、腎癌、大腸癌の発生との関連が認められており、それらの癌種がしばしば原発不明がん患者の原発巣に一致する可能性が示唆された¹⁰。

まれではあるが、疾患の自然経過において、当初不明であった原発巣が明らかになることもある。20～50%の患者では、剖検後も原発巣が同定されないままに終わる^{7,11,12}。

臨床像および予後

原発不明がんの半数以上の患者では複数の部位に病変が認められる¹³。病変部位として最も頻度が高いのは、肝臓、肺、骨およびリンパ節である^{13,14}。特定の転移パターンから原発巣をある程度予想することは可能であるが、原発不明がんはあらゆる部位に転移する可能性がある。したがって、判明している転移巣のパターンだけで原発巣を同定しようとしてはならない。

原発不明がん患者の 80%は予後不良で、全生存期間の中央値はわずか 6 ヶ月である²。予後不良因子としては、男性、高齢（65 歳以上）、全身状態（PS）不良、複数の併存疾患、複数臓器（肝臓、肺、骨など）への多発性転移を認める腺癌、非乳頭型の悪性腹水（腺癌）、腹膜転移、多発性脳転移（腺癌または扁平上皮癌）、多発性の肺/胸膜病変、あるいは骨病変を有する腺癌などが挙げられる^{2,15,16}。このような患者に対しては、経験的な治療アプローチが推奨されるが、治療が有用である可能性には疑問の余地がある。

予後が比較的良好な 20%の原発不明がん患者として、腫瘍が単発で小さく切除可能と考えられる患者、正中線上に分布するリンパ節の低分化癌の患者、頸部リンパ節に転移した扁平上皮癌患者（原発不明がんの全症例の 2～5%を占める¹⁷）、孤立性の鼠径リンパ節腫大（扁平上皮癌）を認める患者、低分化型神経内分泌（PDNE）癌の患者、腹腔内にみられる乳頭状腺癌の女性患者、腋窩リンパ節にのみ転移した腺癌の女性患者、造骨性骨転移と前立腺特異抗原（PSA）値の上昇（腺癌）を認める男性患者などが挙げられる^{2,15,18}。予後良好因子を有する患者に対しては、局所療法や特異的な化学療法レジメン（例えば、結腸原発が疑われる場合はフルオロウラシル中心の治療法、胚細胞腫瘍が疑われる場合はシスプラチンベースの治療法）といった個別化し

たアプローチが臨床的に有用となる可能性が高く、生存期間の延長につながる可能性もある。さらに、原発不明がん患者 179 例を対象として行われた後ろ向き検討では、PS が良好なほど、血清アルブミン値が高いほど、血清乳酸脱水素酵素（LDH）値が低いほど、化学療法が有益となる可能性が高いことが示唆された¹⁹。

病理学

原発不明がんでは、しばしば複数の染色体異常やいくつかの遺伝子（*EGFR*、*c-kit/PDGFR*、*Ras*、*BCL2*、*HER2*、*p53* など）の過剰発現が認められる²⁰⁻²²。*BCL2* および *p53* の過剰発現は、原発不明がん患者のそれぞれ 40%と 26～53%にみられる²³。また正中線上の組織に発生した原発不明がんの小児および若年成人患者では、染色体転座 *t*(15;19) によって形成される癌遺伝子 *BRD4-NUT* が同定されている^{1,24,25}。そのほかに原発不明がんを高頻度に観察される染色体異常として、血管新生遺伝子の活性化（原発不明がんの 50～89%）、癌遺伝子の過剰発現（10～30%）、上皮間葉転換マーカーの高値（16%）、低酸素関連蛋白の活性化（25%）、細胞内シグナル分子の活性化（20～35%）がある²。

原発不明がんは光学顕微鏡でのルーチン評価によって、大きく 5 つの亜型に分類できる。そのうち最も頻度の高いものは高分化または中分化腺癌（60%）であり、低分化腺癌または未分化癌（25～30%）、扁平上皮癌（5%）、低分化または未分化悪性腫瘍（5%）と続く^{1,2}。さらに今日では、病理組織学的検索での診断方法の向上により原発不明神経内分泌腫瘍も認識されるようになった（1%）²。

原発組織の同定を試みるために、生検標本を免疫組織化学（IHC）法で分析することが多い²⁶⁻²⁹。さらに、原発不明がん患者において原発巣の同定を試みるための遺伝子発現プロファイリング（GEP）アッセイも開発されている³⁰⁻³²。どちらの方法でも、腫瘍の分類における精度は同程度である（約

75%）³³。これまでの GEP に関する報告では、原発巣の同定が患者の予後改善につながるか否かよりも、原発巣の同定が可能かどうかという点にはるかに注目されてきた。このため、GEP は診断上有用である可能性があるものの、臨床的な有用性は実証されていない。そのため当委員会は、原発不明がん患者の精査における標準的な手順として、原発巣の同定を目的とする GEP を現時点で推奨していない。さらに、広く普及した診断ツールである免疫組織化学的検査であれ、GEP であれ、無分別に用いるべきではないと当委員会は考えている。これらの手法については、ともに以下で詳細に考察する。

免疫組織化学的検査

原発不明がんは IHC 法を用いるのは、原発巣と転移巣で腫瘍の発現プロファイルが一致するという前提に基づく方針である^{30,32}。IHC パネルの適中率は、特定の腫瘍を強く示唆するパターンが認識されるにつれて改善していく。しかしながら、IHC 法の限界として、組織の抗原性に影響を及ぼす因子の存在、解釈における観察者間および観察者内変動、組織の不均一性、不十分な生検検体などが挙げられる。それでも、病理医は IHC パネルを適切に実施して解釈することで、検体の約 75%で原発不明がんの原発巣を推定することが可能である（原発不明がんという名称の意味を考えれば、精度判定のための妥当性検証は容易ではない）³³。

IHC 検査は、腫瘍系統、細胞型および病理学的診断について情報をもたらすことで、原発不明がんの特徴を検討するのに有用となる²⁶⁻²⁹。しかしながら、網羅的な（染色対象の数が 10～12 を超える）IHC 検査を施行しても、想定される原発巣を同定する診断精度は向上しないことが示されている³⁴。したがって、個々の患者で多数の IHC マーカーを用いる検査を行うことは避けるべきである。

確実に（理想的には針生検またはセルブロック法を併用した穿刺吸引細胞診 [FNA] によって）十分な組織を採取するには、治療を担当する腫瘍医と病理医のコミュニケーションが重要となる。IHC 法を用いて原発巣を特定する

際には、診断用の材料を温存するために段階的なアプローチが推奨される。IHC 検査の第 1 段階では、細胞系統（癌腫、肉腫、リンパ腫、悪性黒色腫など）を限定するマーカーを用いて組織の系統を同定することができる。IHC 法の第 2 段階では、臓器特異的なマーカーを用いることで、原発巣を推定する手掛かりが得られる³³。臨床医の判断で、広範な IHC 検査の一部として TRK 蛋白検査を考慮することができる³⁵。検査結果が陽性であれば、次世代シーケンス法（NGS）で確認すべきである。さらに一部の患者では、第 3 段階として、ミスマッチ修復（MMR）、RAS、HER2、ALK 再構成など、治療法の決定に関係する情報が得られる腫瘍バイオマーカーの検査が有益となる場合がある。IHC 検査は、画像検査と組み合わせることで、原発不明がんの患者に最善の治療法を選択するために活用されるべきである。画像検査の結果と臨床像から得た知識とを併せることにより、治療選択目的のバイオマーカー検査も有益となる場合がある。

有用な情報が得られる新しい IHC マーカーが登場し続けてきており、原発不明がんの診断に役立つ可能性がある³⁶。推奨される IHC マーカーについては、診療アルゴリズムの「[原発不明がんに対する免疫組織化学的マーカー](#)」を参照のこと。

分子プロファイリング

原発組織の分子生物学的癌分類アッセイ

この 10 年間で、原発不明がんの原発巣を同定するための方法として設計された様々な分子アッセイがいくつかの研究により検討されている（Varadhachary と Raber³² および Hainsworth と Greco³⁷ がレビューを行っている）。それらのアッセイは、転移巣の腫瘍が原発巣の腫瘍と同様の分子プロファイルを示すという仮定に基づいて設計されている。GEP に用いられるアッセイは、メッセンジャー RNA（mRNA）、DNA またはマイクロ RNA（miRNA）を基盤とするプラットフォームを利用している³⁸⁻⁴⁷。腫瘍の種類が判明している検体を用いた妥当性検証では、これらのアッセイの正診率が

概ね 85～90%であることが示された^{32,37}。しかしながら、大半の原発不明がんでは原発部位を確認することが困難であるため、原発不明がんの腫瘍検体に対する GEP アッセイの精度を判定するのは容易ではない。精度判定に用いられた代替尺度は、IHC 検査所見との関連、臨床像/治療に対する反応、原発巣における潜在性病変の外観などである^{32,37}。低分化/未分化癌に対する GEP の精度は IHC 法と同等以上であることが、いくつかの研究によって示唆されている^{34,48}。

次世代シーケンス法による遺伝子変異検査

その他に研究が活発に行われている領域として、原発不明がんのゲノムの特徴を明らかにする NGS がある。NGS によって組織特異的なマーカー以外で治療に有用なバイオマーカーが同定される可能性があるものの、分子遺伝学的検査に基づく原発不明がんに対する分子標的療法の臨床的有益性については、依然として議論がある^{2,32,49-52}。最近行われた 200 症例の原発不明がん標本を対象とした包括的な研究では、ハイブリッドキャプチャー法を基盤とする NGS アッセイを使用することで、原発不明がん標本の 85%において標的治療が可能なゲノム変化が少なくとも 1 つ同定することができた⁵¹。ERBB2、EGFR、BRAF の変異および/または増幅は、腺癌以外の原発不明がん（それぞれ 4%、3%、4%）よりも原発不明腺癌（それぞれ 10%、8%、6%）で発生頻度が高かった。さらに、受容体チロシンキナーゼ（RTK）/Ras シグナル経路の臨床的に重要な変化が、原発不明腺癌では 72%に認められたが、腺癌以外の原発不明がんでは 39%にしか認められなかった。臨床的に重要なゲノム変化の同定は治療選択肢に影響を及ぼす可能性があるため、包括的な GEP の利用は、治療選択肢が限られ予後が不良な原発不明がん患者に対する新たな治療の枠組みを明らかにする上で役立つ可能性がある⁵¹。しかし、分子遺伝学的検査の結果による原発不明がん患者の治療の有効性を評価するには、臨床試験によって更なる前向きデータを収集する必要がある。

分子プロファイリングの臨床的有用性の評価

市販されているいくつかの GEP 検査について、それらで得られる情報が臨床的に意味のある有用性を患者にもたらすか否かを明らかにするべく、前向き臨床研究で評価が行われている⁵³。ある研究では、2つの GEP アッセイ（Talantov らの 10 遺伝子アッセイ⁴³と Ma らの 92 遺伝子アッセイ⁴⁴）で大腸原発と推定された患者 32 例において、大腸癌に用いられるレジメンで化学療法が施行され、IV 期大腸癌患者で想定される程度の治療効果が得られている⁵⁴。原発不明がん患者 289 例を対象とした非ランダム化第 II 相試験では、上述の 92 遺伝子アッセイによる原発巣の同定結果に基づいて治療が行われ、その分析結果が患者の臨床的特徴および治療に対する反応性と概ね一致することが示された⁵³。GEP 検査に基づく治療を受けた患者集団で生存期間中央値が 12.5 ヶ月となり、あらかじめ定義されたヒストリカルコホートの結果より良好であった一方で、主に横隔膜より下の部位で原発不明がんが発見された全身状態良好な患者群でも、これらのレジメンの経験的な使用によって同程度の効果が期待できるであろう。したがって、このような分子アッセイの使用が臨床的に有益となる可能性があるとしても、更なる検討が必要である。市販の GEP 検査間の比較結果も公表されている^{32,37,55}。

前述のように、原発不明がんの精査において分子プロファイリングをルーチンに使用することについては、現時点でこれを推奨するに足る予後データは得られていない。同様に、IHC 検査を盲目的、機械的に利用することを容認するデータも存在しない。これらの検査方法の利用については、より堅固な予後データと比較試験による有効性データが得られるまでは、病理医と臨床腫瘍医が連携して、患者の予後を可能な限り個別化して予想した上で、個別に判断していく必要がある⁵⁵。

初回評価

転移性悪性腫瘍が疑われる患者には、詳細な病歴聴取と身体診察（乳房診察、泌尿器診察、婦人科診察、直腸診を含む）を含めた初回評価を行うべきであり、過去の生検結果や悪性腫瘍の既往歴、切除病変、自然退縮する病変、施行済みの画像検査結果について詳細に検討すべきである。ルーチンの臨床検査（血算、電解質、肝機能検査、カルシウム）、便潜血検査、造影胸部/腹部/骨盤部 CT も推奨される。臨床的に適応がある場合は、初回評価に内視鏡検査を含めることもできる。この時点で特異的な病理学的診断が下せる場合もある（上皮性の原発不明がん〔原発部位不明〕、リンパ腫またはその他の血液悪性腫瘍、悪性黒色腫、肉腫、胚細胞腫瘍など）。さらに臨床像や後に得られた病理組織所見に応じて、その他の診断的検査も施行すべきである。さらに、限局例と播種例とでは治療法が異なる場合があるため、最初に同定された悪性腫瘍が限局性か播種性かを正しく判定できることが重要である。マイクロサテライト不安定性（MSI）/MMR 検査も原発不明がん患者で適応となるが、MSI-high/MMR 欠損（MSI-H/dMMR）の原発不明がんは、概して患者数が少ないということに留意する必要がある。

画像検査

画像検査は原発不明がん患者の集学的な診断評価において不可欠な役割を果たす⁵⁶。CT は、原発不明がん患者の管理において最も多く用いられる画像検査である。PET については、多くの悪性腫瘍の存在診断、病期診断、再病期診断に有用であることが示されており^{57,58}、原発不明がんの一部の状況下ではその施行が正当化されうる。PET にはいくつかの小規模研究において中等度の特異度と高い感度が示されているが、原発不明がんにおける PET の臨床的有用性を明らかにするには、より大規模なランダム化研究を実施する必要がある^{4,56,59}。10 報の研究結果をまとめた Seve らによる包括的なレビュー

では、転移部位が 1 ヶ所のみ原発不明がん患者において根治を目指した治療が計画される場合、PET は価値ある画像検査法になると結論づけられている⁶⁰。頸部リンパ節転移を来した原発不明がん患者 246 例において PET を診断ツールとして検討したメタアナリシスからの累積データにより、原発腫瘍検出率は 44%で、感度は 97%、特異度は 68%であることが実証された⁶¹。

PET の問題点の 1 つは、腫瘍の種類によってはトレーサーである 18F-フルオロデオキシグルコース (FDG) の集積量が非常に少量となるために、異常集積を呈する解剖学的位置の同定精度が限られていたことであった。そのような場合は、PET に CT または MRI を組み合わせることで、より有用な情報を得ることが可能である^{62,63}。いくつかの研究で、PET/CT の併用によって原発不明がん患者の 25~75%で原発巣が同定されたことが報告されている⁶⁴⁻⁷²。原発不明がん症例における PET/CT の使用についてまとめたあるメタアナリシスと系統的レビューによると、11 の研究において全 433 例の 37%で原発腫瘍が検出され、結果を統合した場合の感度および特異度はともに 84%であった⁷³。原発不明がん患者 56 例の前向き研究では、原発巣の検出における PET/CT の感度および精度は、どちらも CT/MRI より有意に高かった (それぞれ 69%および 77%対 41%および 48% ; $P < 0.04$)⁷⁴。PET/CT では、CT 単独より多くの転移を検出することにより、原発不明がんの病期診断の精度も改善することが示されている⁷⁵。これらの結果により、この複合的な画像検査法は原発不明がんの診断において重要な役割を担うと考えられる。ある研究により、PET/CT では従来の CT より多くの原発巣を検出できると示唆されているが (24~40%対 20~27%)⁷⁶、PET/CT を従来の画像検査法と前向きに比較した大規模臨床試験が実施されていないために、PET/CT の厳密な役割は依然として確立されていない。したがって、当委員会はルーチンのスクリーニングへの PET/CT の使用を現時点で推奨していない。しかしながら、特に局所療法を考慮する場合など、一部には PET/CT の施行が正当化される状況も存在する。

最近では、PET/MRI を併用する複合的なスクリーニング法について、原発不明がんの診断における意義がいくつかの研究で検討されている。全身 PET/MRI を全身 PET/CT と比較して診断能を評価した予備的な比較試験において、Ruhlmann らは、どちらのハイブリッド画像診断法も原発不明がん患者における原発巣の検出に関して同等の診断能力があることを明らかにした⁷⁷。さらに、電離放射線 (IR) の被曝量が有意に低いことから、PET/MRI は PET/CT の代替法となる可能性があり、特に治療のモニタリングや長期のサーベイランスに有用となりうる⁷⁷。Sekine らによる前向き研究では、原発不明がん疑いの患者 43 例が原発巣、リンパ節転移、遠隔転移の有無について PET/CT および PET/MRI による評価を受けた⁷⁸。PET/MRI は、原発巣の検出で PET/CT より優れており (感度/特異度、85%/97%対 69%/73% ; $P = 0.02$)、リンパ節転移の検出および遠隔転移の検出では PET/CT と同等であることが判明した (リンパ節 93%/100%対 93%/93% ; $P = 0.157$ 、遠隔転移 100%/97%対 82%/100% ; $P = 0.564$)。また PET/CT は PET/MRI と比べて、FDG の生理的集積を悪性腫瘍と誤判定する傾向が強かった⁷⁸。

最近では、MRI 技術の進歩により、より高感度かつ高精度の技法が登場している。マルチパラメトリック MRI (MPMRI) は、個別の 3 つのパラメータ (T2 強調画像、拡散強調画像、ダイナミック造影画像) からなり、組織の精細な描出とその化学的組成の詳細な可視化が可能であり、熟練した放射線科医による悪性組織と良性組織の鑑別精度を高めることができる。頸部リンパ節転移を有する原発不明がん患者 38 例を対象とした後ろ向き研究では、頸部の原発部位の同定において PET/CT と MPMRI の精度は同程度であったが、MPMRI には患者の電離放射線被曝を回避できるという利点があった⁷⁹。THRIVE (T1 強調高解像度等方性ボリューム検査) は、三次元超高速スポイラグラジエント MRI シーケンスであり、従来の二次元スピンエコー MRI と比較して、より詳細な解剖学的情報が得られるとともに、空間分解能が高く、アーチファクトが低減される。頸部リンパ節転移を有する原発不明がん患者 73 例を対象とした後ろ向き研究では、3D-THRIVE MRI により 72.9%の患者で

原発巣の同定が可能であったのに対して、スピンエコーMRI および造影 CT での検出率はそれぞれ 49.2%と 36.4%であった⁸⁰。3D-THRIVE MRI の診断精度 (71.2%) は、スピンエコーMRI (53.4%) や CT (46.4% ; $P=0.001$) より高いことが明らかにされた。したがって、PET/MRI、MPMRI および 3D-THRIVE MRI は、いずれも電離放射線被曝量が低く、有効性および精度が同等以上であることから、潜伏癌が疑われる場合の精査において PET/CT より望ましい可能性がある。ただし、この主張を裏付けるには、治療成績と患者の生存データを含むランダム化臨床試験からのより強固なデータが必要である。

精査

原発不明がんが疑われる患者は、初回の針生検 (望ましい) および/またはセルブロック法を併用した FNA を受けた後で臨床腫瘍医に紹介されてくるのが一般的である。得られた生検材料について正確な病理学的評価が行われることが最も重要である。したがって、追加の生検材料の採取 (針生検、切開生検、切除生検など) が必要でないかを判断するため、病理医へのコンサルテーションを行う必要がある。通常はまず光学顕微鏡による生検標本の観察を行う。その他の手法としては、電子顕微鏡検査やフローサイトメトリーなどがある。IHC 染色で有用な情報が得られる場合もあるが (上記の「免疫組織化学的検査」を参照)、多数の IHC マーカーを使用する検査は控えるべきである。前述のように、現時点で当委員会は、原発巣を同定するための腫瘍の遺伝子変異検査や遺伝子発現プロファイリングを標準診療として推奨していない。頸部、胸部、腹部および骨盤部の造影 CT が未施行の場合は、患者の臨床像に応じてこれらの CT が適応となりうる。

この初回評価によって、原発不明がんとして受診する患者の約 30%で原発巣が同定される。これらの患者には、適切な部位別の NCCN 癌治療ガイドライ

ンに従った治療を行うべきである (部位別の NCCN 癌治療ガイドラインの一覧 [www.NCCN.org で入手可能] を参照のこと)。

残りの患者については、原発巣を検索するために、詳細な病歴と身体所見、臨床像、病理組織学的診断および転移部位に基づいて対象を絞った評価ではなく、多大な労力、時間、費用を費やして初回評価よりも詳細な検査を実施すべきかという点で、依然として非常に大きな論争がある。アルゴリズムでは、それぞれの組織型、部位および性別 (適切な場合) に基づいて提案される検査項目を提示しており、以降でそれぞれ考察していく。原発不明がんが治癒可能なものであるかの判定や、長期生存が期待できる治療可能な疾患であるかの診断のために、追加検査が重要となる場合もある。リンパ腫、乳癌、卵巣癌、甲状腺癌、前立腺癌および胚細胞腫瘍については、現時点で有効な治療法が存在する。

乳腺原発が疑われる場合の精査

腋窩および縦隔リンパ節に腺癌の転移が認められる女性患者では、乳腺原発である可能性が強く示唆される。鎖骨上窩リンパ節、胸部、腹膜、後腹膜、肝臓、骨または脳に腺癌がみられる場合にも、女性では乳腺原発の可能性が考えられる。このような症例については、本ガイドラインではマンモグラフィーの施行を提案している。適切な IHC マーカーの検査も推奨される。マンモグラフィーで乳癌の診断には至らないものの、乳癌を示唆する組織病理学的所見を認める症例では、乳腺の造影 MRI および/または超音波検査を考慮すべきである。マンモグラフィーでは病変の進展度を十分に評価できない場合 (特に乳腺組織密度が高いおよび/または腋窩リンパ節が陽性的の場合) や胸壁の評価が十分にできない場合も、造影 MRI を考慮すべきである⁸¹。乳腺 MRI については、潜在性乳癌の患者における原発巣の同定に有用であることが示されており、さらに乳房切除術の代わりに乳腺腫瘍摘出術が可能となることで、一部の症例においては乳房の温存につながる可能性もある^{82,83}。あ

る報告では、腋窩リンパ節転移で発症した女性患者の約半数において（乳腺組織密度とは無関係に）MRIによって原発巣が同定された⁸⁴。

縦隔内に病変が認められるものの、精査にて乳癌原発であることが確認されない女性患者には、乳癌と非小細胞肺癌（または他に想定される部位の原発腫瘍）との鑑別に追加の分析が有用となるかを判断するため、病理医への更なるコンサルテーションを考慮すべきである。

胚細胞腫瘍が疑われる場合の精査

縦隔リンパ節転移が陽性の腺癌は、50歳未満の男性では精巣原発の胚細胞腫瘍である可能性を示唆し、同様に65歳未満の男性では後腹膜腫瘍の可能性を示唆する。したがって、本ガイドラインでは、これらの患者に対して血清腫瘍マーカーであるβヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-hCG）およびαフェトプロテイン（AFP）の測定を推奨している。β-hCGおよびAFPの血清中濃度上昇が判明した男性患者では、精巣超音波検査が適応となる。

縦隔内に病変を認めるものの、上記の精査で胚細胞腫瘍とは考えにくい男性患者では、精巣腫瘍と非小細胞肺癌との鑑別に追加の分析が有用であるかを判断するため、病理医への更なるコンサルテーションを考慮すべきである。

卵巣原発が疑われる場合の精査

女性で縦隔リンパ節または鼠径リンパ節に腺癌を認める場合は、胸水、腹水または後腹膜腫瘍の有無にかかわらず、胚細胞腫瘍以外の卵巣原発腫瘍が示唆される。これらの場合には卵巣癌マーカーであるCA-125の検査が推奨され、さらに婦人科腫瘍医へのコンサルテーションも推奨される。

前立腺原発が疑われる場合の精査

原発不明腺癌と診断された40歳以上の男性患者については、転移巣が肝臓または脳だけに限定されている症例は例外として、それ以外の全例に対して

PSA値の検査を施行すべきである。さらに、骨転移または複数部位の転移で発症した男性患者には、年齢に関係なくPSA値の評価を行うべきである。

限局した腺癌または分類不明の上皮性悪性腫瘍に対する追加精査

有痛性の骨病変を認める腺癌患者には、骨シンチグラフィ（PET/CTが未施行の場合）と画像検査が推奨される。初回評価にはX線撮影が推奨される。疼痛などの神経症状から脊椎転移が示唆される場合は、初回評価にMRIまたは造影CTを用いるべきである。X線画像で荷重部への転移が示唆される場合は、治療介入の評価のために更なる画像検査が推奨される。後腹膜腫瘍または腹水で発症した患者には、まず尿細胞診を行い、そこで疑わしい所見がみられた場合は膀胱鏡検査を施行するという方針が推奨される。鼠径リンパ節転移が認められた患者については、本ガイドラインでは、男女ともに直腸癌または肛門癌の評価を目的とした直腸鏡検査（臨床的に適応がある場合）を採用している⁸⁵。肝臓内の悪性腫瘍で発症した患者には内視鏡評価が推奨されるほか、鎖骨上窩リンパ節が陽性の患者にも臨床的に適応があれば内視鏡評価が勧められる。ただし、悪性腹水（すなわち腹膜転移）で発症した患者ではルーチンな内視鏡検査は推奨されない。肝臓の転移性腺癌と原発性肝細胞癌（HCC）の鑑別がときに容易でないことから、肝臓の原発不明がんに対する追加精査の一環として、HCCマーカーとしてのAFP検査が推奨される⁸⁶。便潜血検査で陽性所見がみられず、ほかに結腸原発の可能性や癌の転移または癌腫症による腸管病変/閉塞の懸念を示唆する臨床的因子も認められない場合には、大腸内視鏡検査での診断率は低くなることから、本ガイドラインの精査プロセスでは大腸内視鏡検査を標準診療として推奨していない⁸⁷。

扁平上皮癌に対する精査

扁平上皮癌の転移巣は、頭頸部領域のリンパ節と鎖骨上窩、腋窩および鼠径リンパ節で発見される。鼠径リンパ節転移がみられる扁平上皮癌の患者には、

禁忌がなければ、胸部、腹部および骨盤部造影 CT、会陰部および下肢の診察、婦人科腫瘍医へのコンサルテーションならびに肛門鏡検査が推奨される。扁平上皮癌の痛性骨病変または骨シンチ陽性の骨病変には、骨シンチグラフィ（胸部/腹部/骨盤部造影 CT が未施行の場合）と画像検査が推奨される。この状況での画像検査の指示については、「[限局した腺癌または分類不明の上皮性悪性腫瘍に対する追加精査](#)」で前述している。

頭頸部および鎖骨上窩リンパ節で発見された原発不明の病変については、[NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers](#) の Occult Primary に記載された精査に関する推奨事項に従うべきである。

神経内分泌腫瘍に対する精査

神経内分泌腫瘍は、頭頸部、鎖骨上窩リンパ節、肺、鼠径リンパ節、肝臓、骨、脳、皮膚などを含むいくつかの部位に転移する可能性がある。[NCCN Guidelines for Neuroendocrine and Adrenal Tumors](#) の Neuroendocrine Unknown Primary に記載された精査に関する推奨事項に従うべきである。

管理

心理社会的苦痛

原発不明がんという診断に伴う様々な不確かさは、多くの患者にとって大きな心理社会的苦痛につながり、提示された治療法の受容をより困難にする。実際、Hyphantis らが実施した研究により、原発不明がん患者では、原発巣が判明している患者より不安や抑うつなどの精神症状の頻度が高いことが判明している⁸⁸。こうした苦痛を軽減するには、原発不明がんの自然経過とその予後について共感的な態度で患者と話し合うとともに、患者を直接担当する腫瘍科チームと各専門科が協働で支援とカウンセリングを行っていくことが有用となる。更なる情報については、[NCCN Guidelines for Distress Management](#) も参照のこと。

支持療法

疾患の活動性が高く治癒が望めない原発不明がん患者では、心理社会的支援に加えて、しばしば症状管理と緩和ケアを目的とした介入が必要となる。本疾患の自然経過を考慮すれば、臨床経過の早い段階で終末期の対応に関する話し合いを開始すべきである。ホスピスケアも考慮し、状況に応じて活用すべきである。更なる情報については、[NCCN Guidelines for Palliative Care](#) および [NCCN Guidelines for Survivorship](#) も参照のこと。

精査所見に応じた治療

限局した腺癌または癌腫 NOS には、最も可能性の高い部位を原発巣と仮定して治療を行う。

腺癌

鎖骨上窩リンパ節（片側または両側）または頭頸部領域のみに限局した腺癌または癌腫 NOS の患者には、[NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers](#) の Occult Primary のフローチャートに従った治療を行うべきである。一方、組織所見から卵巣原発が否定できない腹腔内腫瘍または腹水貯留のみの腺癌の患者には、[NCCN 卵巣癌ガイドライン](#) に従った治療を行うべきである。組織所見から胚細胞腫瘍が否定できない後腹膜腫瘍のみの腺癌の患者には、[NCCN 精巣腫瘍ガイドライン](#) または [NCCN 卵巣癌ガイドライン](#)（悪性胚細胞腫瘍のフローチャート）に従った治療を行うべきである。腋窩リンパ節転移のみの腺癌の女性患者のほか、乳癌マーカー陽性で胸水貯留のみの女性患者については、[NCCN 乳癌ガイドライン](#) に従った治療を行うべきである。

縦隔内に限局した腺癌は、胚細胞腫瘍か非小細胞肺癌のどちらかに由来したものである可能性が高い。原発巣の特定に更なる分析が有用となるかを判断するため、病理医への更なるコンサルテーションを考慮すべきである。それ以上の診断情報が得られない場合は、患者の診断時年齢に応じて推奨される治療方針が異なってくる。40 歳未満および 40～50 歳の患者は、[NCCN 精巣](#)

腫瘍ガイドラインまたは [NCCN 卵巣癌ガイドライン](#) を用いて poor risk の胚細胞腫瘍として治療すべきである。もしくは、40～50 歳の患者であれば [NCCN 非小細胞肺癌ガイドライン](#) に従って治療することも可能である。50 歳以上の患者には、[NCCN 非小細胞肺癌ガイドライン](#) に従った治療を行うべきである。

その他の部位に発生した原発不明腺癌については、特定の原発部位との関連は認められない。したがって、こうした症例の治療に関する推奨は全身疾患を想定したものとなり、局所療法と全身療法で構成される場合がある。例えば、腋窩リンパ節に限局して腺癌がみられる男性には腋窩リンパ節郭清術が推奨される。さらに、臨床的に適応がある場合は、放射線療法および化学療法も考慮することができる。切除可能な肺結節には手術を考慮すべきである。少数転移 (oligometastasis) の肺結節については、化学療法 (臨床試験の一部としての施行が望ましい) または体幹部定位放射線治療 (SBRT) を単独または手術との併用で考慮することができる。鼠径リンパ節転移に対してはリンパ節郭清術が推奨されるが、臨床的に適応がある場合は、放射線療法と化学療法の併用または放射線療法単独での治療も考慮することができる。両側鼠径リンパ節転移症例に対する放射線療法単独はカテゴリ 2B の推奨であることに注意すべきである⁸⁹。

肝臓内に限局した腺癌の患者には、外科的切除単独もしくは外科的切除と化学療法の併用が推奨される。手術が適応外の場合、患者が手術を拒否する場合、腫瘍が切除不能の場合について、本ガイドラインでは [NCCN Guidelines for Hepatobiliary Cancers](#) の記載と同様、化学療法および/または局所療法を推奨している。

全身状態が良好で荷重部の骨折が懸念される骨病変のある患者には、手術および放射線療法が推奨の治療選択肢となる。全身状態が不良な患者には、手術を行わない放射線療法が推奨される。脳転移が認められる患者には、[NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers](#) の転移性病変に対す

る治療の推奨に従って管理を行うべきである。乳癌マーカー陰性の胸水貯留を認める患者および卵巣原発が否定される腹水/腹腔内腫瘍を認める患者には、化学療法 (臨床試験内が望ましい) を考慮することができる。組織型が胚細胞腫瘍ではない後腹膜腫瘍の症例では、手術および/または放射線療法が推奨され、選択された一部の患者に限り化学療法を考慮する。

播種性転移を認める患者については、臨床試験への参加が望ましい。さらに症状の管理、症例毎の化学療法の検討、ならびに個別化アプローチが推奨される (下記の「*個別化アプローチ (specialized approach)*」を参照)。

扁平上皮癌

特定部位の扁平上皮癌で腋窩または鼠径リンパ節に限局した転移を認める患者では、リンパ節郭清術が推奨される。臨床的に適応がある場合は、放射線療法を単独または化学療法との併用で考慮することもできる (両側鼠径リンパ節転移例における放射線療法単独についてはカテゴリ 2B)⁸⁹。ただし皮膚原発の可能性が高いと予想される場合は、化学療法は推奨されない。

片側または両側の鎖骨上窩リンパ節転移がみられる患者と頭頸部に扁平上皮癌の転移巣がみられる患者には、[NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers](#) に記載の原発不明がんに対する推奨に従って治療を行うべきである。縦隔内に限局した扁平上皮癌の患者には、[NCCN 非小細胞肺癌ガイドライン](#) に従った治療を行うべきである。多発性肺結節または胸水貯留の患者では、臨床試験への参加が望ましい治療選択肢となる。もしくは、この群の患者には化学療法を考慮することも可能である。

全身状態が良好な単発性または疼痛を伴う骨病変の患者では、切迫骨折に対する手術および放射線療法も選択肢の 1 つとなる。全身状態が不良な場合は、放射線療法単独が推奨される。脳転移が認められる患者には、[NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers](#) の転移性病変に関する推奨に従った治療を行うべきである。

播種性転移を認める原発不明扁平上皮癌の患者については、臨床試験への参加が望ましく、さらに症状の管理と個別化した化学療法の検討などが推奨される。

神経内分泌腫瘍

神経内分泌腫瘍の治療については、[NCCN Guidelines for Neuroendocrine Tumors](#) の Neuroendocrine Unknown Primary のフローチャートに従うべきである。

化学療法

原発不明がん患者の生存期間の延長と症状の緩和を達成するべく、これまでに数多くの化学療法レジメンが評価されてきた。原発不明がんに対する治療法を検討した第 II 相試験において、様々なレジメンの有効性が示されている。しかしながら、予後不良の臨床像を呈する原発不明がん患者を対象とした化学療法の試験結果をまとめた 2012 年の系統的レビューでは、標準治療として推奨できる具体的レジメンはないと結論されている⁹⁰。過去の研究では、タキサン系またはプラチナベースのレジメンで治療を受けた原発不明がん患者では、奏効率が約 20%、全生存期間の中央値が 6 カ月という成績が報告されている^{2,91}。2013 年に発表された系統的レビューとメタアナリシスでも概ね同じ結論が得られているが、タキサン系薬剤を含むレジメンがプラチナ製剤を含む多剤併用レジメンより若干優れている可能性が示された⁹²。一般に原発不明がんでは、化学療法の有効性は限定的であり、一方でかなりの毒性が認められる。したがって、本ガイドラインでは、播種性転移を有する患者に対する化学療法について、PS が 1~2 で症状を認める患者か、PS が 0 で症状を認めないが腫瘍の進行が速い患者のみに限定するよう推奨している。使用するレジメンは癌の組織型に応じて選択するべきである。本ガイドラインに掲載されていないレジメンを考慮することも可能である。

腺癌

原発不明の低分化癌および未分化癌は、原発不明の高分化癌および中分化癌と比べて化学療法に対する反応性が異なっている。先に挙げたグループの腫瘍には、シスプラチンベースの多剤併用化学療法が高度に奏効するようである^{93,94}。1990 年代早期の 2 つの研究で報告されたシスプラチンベースの治療による奏効率は 53% (van der Gaast ら⁹⁴) と 63% (Hainsworth ら⁹³) であり、それぞれ 12% と 26% の患者で完全奏効が認められた。ある研究では、性腺外胚細胞腫瘍の特徴を認める患者において、特に高い奏効率が認められた⁹³。別の研究では、未分化癌患者において低分化癌患者よりも高い奏効率が得られた (79% 対 35% ; $P=0.02$)⁹⁴。また原発不明がん患者の一部でもタキサン系薬剤をベースとした化学療法に長期生存との関連が示されており、1 年、2 年、3 年、4 年生存率がそれぞれ 42%、22%、17%、17%、生存期間の中央値が 10 カ月であった⁹⁵。

アルゴリズムでは、各項に記載した第 II 相および/または第 III 相試験の結果に基づき、原発不明腺癌の治療法として以下に示すレジメンを採用している。この一覧に含まれないレジメンを考慮することも可能である。

パクリタキセル+カルボプラチン±エトポシド

複数の第 II 相試験において、原発不明腺癌の治療にパクリタキセル+カルボプラチンとこれらにエトポシドを追加した多剤併用レジメンが有効であることが明らかにされた⁹⁵⁻¹⁰⁰。Hellenic Cooperative Oncology Group の試験では、パクリタキセル+カルボプラチンによって 38.7% の奏効率が得られたことが intent-to-treat (ITT) 解析により判明し、腺癌と未分化癌との間に奏効率の差は認められなかった⁹⁶。German CUP Study Group によるランダム化第 II 相試験では、パクリタキセル+カルボプラチンによってゲムシタビン+ビノレルビンよりも良好な臨床効果が認められた¹⁰⁰。各治療群における全生存期間中央値、1 年生存率および奏効率は、ゲムシタビン+ビノレルビン群の 7.0

ヵ月、29%、20%に対して、パクリタキセル+カルボプラチン群では 11.0 ヲ月、38%、23.8%であった。

ある第 III 相ランダム化試験では、原発不明がん患者に対する一次治療として、パクリタキセル+カルボプラチン+エトポシドが有効であることが明らかにされた⁹⁹。93 例での奏効率は 18%であり、無増悪生存期間および全生存期間の中央値はそれぞれ 3.3 ヲ月および 7.4 ヲ月、2 年生存率は 15%であった。ある第 II 相試験では、パクリタキセル+カルボプラチン+経口エトポシドによる治療を受けた患者の長期追跡により、1 年、2 年、3 年生存率がそれぞれ 48%、20%、14%と報告された⁹⁷。またパクリタキセル+カルボプラチン+エトポシドに続いてゲムシタビン+イリノテカンを投与する逐次併用療法についても、原発不明がん患者において効果を示すことが明らかにされている⁹⁸。しかしながら、生存期間は過去の第 II 相試験で観察されたものと同程度であり、全体的な毒性が他のレジメンよりも強いことが判明した。このため、この逐次併用レジメンは推奨されない。

ドセタキセル+カルボプラチン

Greco らは、シスプラチンまたはカルボプラチンのどちらかとドセタキセルを併用するレジメンが原発不明の腺癌および低分化癌患者において効果を示したことを報告した¹⁰¹。ドセタキセル+シスプラチンの投与を受けた患者の 26%で奏効が認められ、生存期間中央値は 8 ヲ月、1 年生存率は 42%であった。ドセタキセル+カルボプラチン群では、22%の患者で奏効が認められ、生存期間中央値は 8 ヲ月、1 年生存率は 29%であった。各レジメンの忍容性については、ドセタキセル+カルボプラチンの方がドセタキセル+シスプラチンよりも良好であった¹⁰¹。

Hellenic Cooperative Oncology Group による第 II 相試験の報告では、3 週毎に 1 時間のドセタキセル+カルボプラチン投与を行うレジメンが PS 0~2 の原発不明の腺癌または低分化癌患者に対する症状緩和を目的とした治療法として安全かつ有効であることが明らかにされた¹⁰²。無増悪期間の中央値は

5.5 ヲ月、全生存期間の中央値は 16.2 ヲ月であった。生存期間は低リスク群でより良好であった（臓器転移を認める群の 5 ヲ月に対して 23 ヲ月）。良好な予後を示唆する指標として、良好な全身状態と腫瘍量が少ないことが挙げられた。

ゲムシタビン+シスプラチン

French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary が実施したランダム化第 II 相試験（GEFCAPI 01）では、シスプラチンにゲムシタビンまたはイリノテカンを追加する多剤併用レジメンの有効性および毒性が評価された¹⁰³。被験者集団で最も多かった組織型は高分化腺癌であり、転移部位が 1 ヲ所のみであった患者が全体の 1/4 を占めていた。奏効率はゲムシタビン+シスプラチン群で 55%、イリノテカン+シスプラチン群で 38%であった。生存期間の中央値はそれぞれの群で 8 ヲ月と 6 ヲ月であり、どちらのレジメンにも有意な毒性との関連が認められた。GEFCAPI 02 試験では、52 例がシスプラチン単独とシスプラチン+ゲムシタビンのいずれかにランダムに割り付けられた¹⁰⁴。成績は両群間で同程度であったが、併用レジメンの方が良好となる傾向が認められた（併用群とシスプラチン単独群の 1 年生存率はそれぞれ 46%と 35%； $P=0.73$ ）。ただし、毒性はゲムシタビンを追加した場合の方が有意に強かった。

ゲムシタビン+ドセタキセル

ゲムシタビンとドセタキセルで構成されるシスプラチンを含まないレジメンについて、原発不明がん患者の一次治療として有効かつ忍容性良好であることが判明している¹⁰⁵。35 例中、完全奏効が 1 例で、部分奏効が 13 例で認められ、奏効率は 40%であった。無増悪期間の中央値は 2 ヲ月、全生存期間の中央値は 10 ヲ月であった。

フルオロウラシル+ロイコボリン+イリノテカン（FOLFIRI）

フルオロウラシル+ロイコボリン+イリノテカンの併用（FOLFIRI）は、消化器癌の一次および二次治療でよく用いられている¹⁰⁶⁻¹¹⁰。フランス

Intergroup の画期的な第 III 相試験では、進行または転移性胃腺癌患者を対象として FOLFIRI による一次治療がエピルビシン+シスプラチン+フルオロウラシル（ECF）と比較され、FOLFIRI による治療成功期間（time to treatment failure）の中央値が ECF より有意に長かったことが示された（5.1 カ月対 4.2 カ月； $P=0.008$ ）¹⁰⁷。しかしながら、この差は無増悪生存期間の中央値（5.3 カ月対 5.8 カ月； $P=0.96$ ）や全生存期間の中央値（9.5 カ月対 9.7 カ月； $P=0.95$ ）の有意差にはつながらなかった。重要な点として、FOLFIRI の毒性プロファイルは ECF より良好であった（グレード 3～4 の毒性の全体での発現率、69%対 84%； $P<0.001$ ）。FOLFIRI による二次治療についても、転移性胃癌、再発/進行胆道癌、局所進行/転移性膵癌の患者で有効かつ良好な忍容性が示されている^{108,110}。

後ろ向き研究において、分子プロファイリングにより原発部位が大腸と予測され、FOLFIRI を含む大腸癌用レジメンによる治療を受けた原発不明がん患者 32 例が同定された⁵⁴。解析の結果、FOLFIRI などの部位特異的な治療を受けた患者では、原発不明がんの治療に用いられる経験的なレジメンと比べて有意に高い奏効率が示された（50%対 17%； $P=0.0257$ ）。大腸は原発不明がんでも多くみられる原発部位の 1 つであるため^{111,112}、当委員会は、FOLFIRI を原発不明がん患者の一次または二次治療に許容可能な選択肢であると考えている。

カペシタビン+オキサリプラチン（CapeOx）およびフルオロウラシル+ロイコボリン+オキサリプラチン（mFOLFOX6）

カペシタビンとオキサリプラチンの併用（CapeOx）を原発不明がん患者の一次治療¹¹³および二次治療¹¹⁴として検討する第 II 相試験が実施された。このレジメンによる奏効率は 12～19%で、無病生存期間は 2.5～3.7 カ月、全生存期間は 7.5～9.7 カ月であった。CapeOx は有効かつ忍容性良好であり、この患者集団で許容可能な選択肢の 1 つである。

フルオロウラシル+ロイコボリン+オキサリプラチン（FOLFOX）について、原発不明がん患者を対象とした検討はなされていないものの、大腸癌では CapeOx と同等であることが示されている¹¹⁵⁻¹¹⁸。そのため当委員会は、FOLFOX（mFOLFOX6 レジメン^{119,120}）をこれらの患者に対する許容可能な治療選択肢として支持している。

ドセタキセル+シスプラチン

ドセタキセル+シスプラチンの併用療法が原発不明がん患者 29 例のコホートで検討された¹²¹。約半数（51.7%）は高～中分化腺癌で、他に未分化癌（27.6%）および扁平上皮癌（13.8%）の患者も対象とされた。奏効率は 37.9%で、無増悪生存期間および全生存期間の中央値はそれぞれ 6 カ月と 16 カ月であった。

イリノテカン+カルボプラチン

イリノテカン+カルボプラチンの併用レジメンは、化学療法による治療歴がない原発不明がん患者 45 例を対象とした第 II 相試験において評価された。このレジメンで得られた奏効率は 41.9%で、無増悪生存期間の中央値は 4.8 カ月、全生存期間の中央値は 12.2 カ月であった。しかしながら、このレジメンにはグレード 3 以上の白血球減少（21%）、好中球減少（33%）、貧血（25%）、および血小板減少（20%）など、有意な毒性との関連も認められた¹²²。

イリノテカン+ゲムシタビン

パクリタキセル+カルボプラチン+エトポシドとイリノテカン+ゲムシタビンを比較した第 III 相試験では、両レジメンとも同様の成績を示した。イリノテカン+ゲムシタビン群の奏効率は 18%で、2 年生存率は 18%であった。イリノテカン+ゲムシタビン群 105 例の無増悪生存期間および全生存期間の中央値は、それぞれ 5.3 カ月と 8.5 カ月であった⁹⁹。

扁平上皮癌

播種性転移を来した扁平上皮癌の治療には、従来からプラチナベースの多剤併用レジメンが一般的に用いられている。歴史的には、シスプラチン+フルオロウラシルが原発不明扁平上皮癌に対して最も多用されてきた併用レジメンである^{123,124}。全体として、原発不明扁平上皮癌患者を対象に化学療法レジメンを評価した研究はわずかしかない。このため、当委員会は、原発部位が判明している扁平上皮癌患者を対象とする試験と原発不明扁平上皮癌患者を対象とする小規模試験で得られたエビデンスに基づいて、考えられるレジメンの一覧を示している。この一覧に含まれないレジメンを考慮することも可能である。

パクリタキセル+カルボプラチン

パクリタキセル+カルボプラチンの併用レジメンは、非小細胞肺癌、胃癌および食道癌でよく使用されている¹²⁵⁻¹³⁰。原発不明がん患者を対象としてパクリタキセル+カルボプラチンの併用レジメンを評価した Hellenic Cooperative Oncology Group による第 II 相試験（腺癌の項で前述した試験）では、3 例の腫瘍が扁平上皮癌であった⁹⁶。それらの患者の奏効率は 30%で、奏効期間の中央値は 3 ヶ月であった。

シスプラチン+ゲムシタビン

シスプラチン+ゲムシタビンの併用レジメンは、非小細胞肺癌と膀胱癌でよく使用されている^{127,128,131-134}。GEFCAPI 02 試験では、原発不明がん患者 52 例を対象として、シスプラチンとシスプラチン+ゲムシタビンが比較された¹⁰⁴。この試験は登録状況の悪さから早期中止とされたが、ゲムシタビンの追加により全生存期間の改善傾向が認められた（11 ヶ月対 8 ヶ月、信頼区間は重複）。

mFOLFOX6

FOLFOX は、食道および胃の扁平上皮癌の治療に用いられている^{135,136}。当委員会は、腺癌について上述したエビデンスに基づき、原発不明扁平上皮癌に対して考えられるレジメンの 1 つとして mFOLFOX6 を挙げている^{119,120}。

ドセタキセル+シスプラチン+フルオロウラシル

ドセタキセル+シスプラチン+フルオロウラシルの併用レジメンは、胃癌、食道癌および頭頸部癌で使用されている¹³⁷⁻¹⁴⁰。進行頭頸部扁平上皮癌 501 例を対象としたランダム化第 III 相試験では、シスプラチン+フルオロウラシル+ドセタキセルまたはシスプラチン+フルオロウラシルによる化学療法とそれに続いて化学放射線療法が施行された¹³⁸。導入化学療法後の奏効率は、3 剤群と 2 剤群でそれぞれ 72%と 64%であった。

パクリタキセル+シスプラチン

パクリタキセル+シスプラチンの併用レジメンは、食道癌、頭頸部癌および非小細胞肺癌で使用されている^{128,141-144}。進行頭頸部癌患者を対象としたランダム化第 III 相試験では、パクリタキセル+シスプラチンによる治療を受けた患者とシスプラチン+フルオロウラシルによる治療を受けた患者との間に有意差は認められなかった¹⁴³。このレジメンについては、予後不良な臨床像を呈する原発不明がん患者を対象とした第 II 相試験でも評価されている¹⁴⁵。37 例中 3 例が扁平上皮癌であった。このレジメンによる奏効率は 42%、全生存期間中央値は 11 ヶ月（95%信頼区間：8.3~13.5）であった。

ドセタキセル+カルボプラチン

ドセタキセル+カルボプラチンの併用レジメンは、頭頸部癌と非小細胞肺癌で使用されている^{146,147}。ドセタキセルとカルボプラチンの併用については、原発不明の腺癌または低分化癌の患者 47 例を対象とした第 II 相試験で評価されており、奏効率は 32%、全生存期間の中央値は 16.2 ヶ月であった¹⁰²。

ドセタキセル+シスプラチン

ドセタキセル+シスプラチンの併用レジメンは、非小細胞肺癌、食道癌および胃癌で使用されている^{128,146,148-150}。転移性の食道扁平上皮癌の評価可能例 34 例を対象とした多施設共同第 II 相試験において、ドセタキセル+シスプラチンは ITT 集団で 33%の奏効率を示した。無増悪生存期間および全生存期間の中央値はそれぞれ 5.0 カ月と 8.3 カ月であった¹⁴⁹。本レジメンの安全性および有効性は、原発不明がん患者 45 例でも評価されている¹⁵¹。報告された奏効率は 65.1%、全生存期間中央値は 11.8 カ月であった。腫瘍の組織型が扁平上皮癌であったのは 2 例で、両例ともドセタキセル+シスプラチンレジメンで部分奏効が得られた。ドセタキセル+シスプラチンの併用療法は、4 例の扁平上皮癌を含む原発不明がん患者 29 例のコホートでも検討された¹²¹。奏効率は 37.9%で、無増悪生存期間および全生存期間の中央値はそれぞれ 6 カ月と 16 カ月であった。

シスプラチン+フルオロウラシル

この歴史的なレジメンは、転移性の肛門癌、頭頸部癌、食道癌および胃癌の治療に用いられている^{143,152-156}。また原発不明扁平上皮癌患者でも検討されている^{123,124}。Kusaba らは、このレジメンで治療した原発不明がんの自験例のレビューを行い、奏効率 54.5%、全生存期間中央値 10 カ月と報告した¹⁵⁷。

神経内分泌腫瘍

原発不明の神経内分泌癌はまれであり、その臨床像は腫瘍の悪性度と分化度に依存する¹⁵⁸。神経内分泌腫瘍の患者は、腫瘍の悪性度とは関係なく、原発不明がん患者の中では比較的予後良好な集団であり、多剤併用化学療法への反応性が高いことから、少数の患者では長期生存も期待できる¹⁵⁸。

Hainsworth らの研究では、転移性の低分化型神経内分泌癌の未治療患者を対象としてパクリタキセル+カルボプラチン+エトポシドの有効性が評価された¹⁵⁹。それらの患者のうち、原発不明の低分化型神経内分泌癌患者は 62%を占めていた。53%の患者において奏効が認められ、生存期間の中央値は

14.5 カ月、2 年および 3 年生存率はそれぞれ 33%と 24%であった。この試験の結果により、低分化型神経内分泌癌が化学療法に感受性を示し、多剤併用化学療法によって高い奏効率が得られることが明らかにされた。

低分化型神経内分泌腫瘍は、小細胞肺癌用のレジメンに従って治療することも可能である。あるランダム化第 III 相試験 (JCOG 9702) では、治療歴のない小細胞肺癌の高齢または poor-risk 患者において、カルボプラチン+エトポシドの併用レジメンにシスプラチン+エトポシドと同等の有効性が認められた¹⁶⁰。奏効率 (両レジメンとも 73%) と全生存期間中央値 (カルボプラチン+エトポシドでは 10.6 カ月、シスプラチン+エトポシドでは 9.9 カ月) に有意差は認められなかった。

別の研究では、進行の速い低分化型神経内分泌腫瘍 (原発部位が判明しているカルチノイドおよび膵神経内分泌腫瘍) の患者に対する二次または三次治療としてシスプラチン+エトポシドが使用され、それにより有意な反応が認められた¹⁶¹。また、2 つの小規模な症例集積研究において、テモゾロミド (単剤またサリドマイドとの併用) が進行または転移性神経内分泌腫瘍の治療に有効であることも報告されている^{162,163}。

当委員会は、肺神経内分泌腫瘍を除く低分化型 (高悪性度または anaplastic type) または小細胞型の症例については、[NCCN 小細胞肺癌ガイドライン](#)に従って治療することを推奨する。高分化型神経内分泌腫瘍については、[NCCN Guidelines for Neuroendocrine Tumors](#) に従いカルチノイド腫瘍として治療すべきである。

放射線療法

放射線療法は様々な限局性腫瘍に対する治療選択肢であり、特にリンパ節郭清後の追加治療としてよく用いられる。病変が節外進展を伴う単一のリンパ節に限局している症例や、リンパ節郭清が不十分で複数のリンパ節に病変が広がっている患者には、術後補助放射線療法が適切となりうる。一部の限局

例には、根治的放射線療法を考慮してもよい。骨病変、組織型が胚細胞腫瘍ではない後腹膜腫瘍ならびに限局した扁平上皮癌の鎖骨上窩リンパ節病変には、放射線療法単独での治療も考慮することができる。姑息的治療としては、疼痛の症状があり、コントロールが不良な患者および病的骨折または脊髄圧迫の発生が切迫している患者に対して、少分割放射線療法を考慮することができる。

Janssen らによる研究において、頸部リンパ節転移を来した原発不明がん患者 28 例を対象として、個々の症例のリスクに応じて照射範囲を計画し用いた強度変調放射線療法（IMRT）が検討された¹⁶⁴。大半（71%）の患者が同時に全身療法を受けた。このコホートでは、3 年生存率、粘膜病変制御率（mucosal control rate）、頸部病変制御率、無遠隔転移生存率がそれぞれ 76%、100%、93%、88%であった。局所領域再発またはグレード 2 以上の有害事象が認められた患者はいなかった。別の後ろ向き研究では、頸部に転移した原発不明がん患者 260 例を対象として IMRT が評価された。5 年時点の全生存率、所属リンパ節制御率、無遠隔転移生存率はそれぞれ 84%、91%、94%であった¹⁶⁵。しかしながら、7%の患者が慢性の放射線関連嚥下障害と診断された。3 つ目の後ろ向き研究では、頭頸部に転移性の扁平上皮癌がみられる原発不明がん患者 68 例に対し行われた放射線療法が評価された¹⁶⁶。これらの患者には、上咽頭、下咽頭および喉頭の粘膜面を温存するために中咽頭を標的とする放射線療法が施行された。40%の患者が IMRT を、56%が同時化学放射線療法を受けた結果、局所領域制御率は 95.5%、局所領域再発までの期間の中央値は 18 ヶ月であった。放射線療法に関連した毒性としては、グレード 1 の口内乾燥、嚥下障害、頸部の硬直、開口障害などがみられた。これらの研究結果は有望であるが、原発不明がんに対する IMRT ベースの治療アプローチの有効性と安全性をさらに評価するには、大規模なランダム化臨床試験が必要である。

局所療法の選択肢

切除不能の限局性肝病変（腺癌または神経内分泌腫瘍）がある症例では、選択肢として局所療法を考慮することができ、その適応は腫瘍の大きさ、病理所見および臨床像に基づく。局所療法の選択肢に関する推奨については、[NCCN Guidelines for Hepatobiliary Cancers](#) に記載されている。

個別化アプローチ（specialized approach）

播種性転移を来したすべての患者に対して個別化アプローチが考慮される。この用語は個々の患者に合わせたアプローチの重要性を強調したものである。個別化アプローチには、緩和ケア（胸腔穿刺や腹腔穿刺など）、分子標的療法、新しい手法の放射線療法などが含まれる可能性がある。

フォローアップ

疾患の活動性が高い症例と寛解中の限局例については、臨床的な必要性に応じてフォローアップの頻度を決定するべきである。フォローアップとしては、病歴聴取と身体診察を行うとともに、症状がみられる患者には診断を目的とした検査を施行する。

疾患の活動性が高い根治不能例については、心理社会的支援、症状管理、終末期に関する話し合い、緩和ケア、ならびにホスピスケアについて漏れなく検討し、必要に応じて行うべきである（上記の「[心理社会的苦痛および支持療法](#)」を参照）。[NCCN Guidelines for Distress Management](#) と [NCCN Guidelines for Palliative Care](#) も参照のこと。

参考文献

1. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of Unknown Primary Site. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (ed 10th). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:1720-1737.
2. Losa F, Soler G, Casado A, et al. SEOM clinical guideline on unknown primary cancer (2017). Clin Transl Oncol 2018;20:89-96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29230692>.
3. Pavlidis N. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics. Ann Oncol 2003;14 Suppl 3:iii11-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12821533>.
4. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. Lancet 2012;379:1428-1435. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414598>.
5. Hainsworth JD, Lawrence M, Weiss LM. Carcinoma of an unknown primary site In: Pazdur R, Wagman LD, Camphausen C, Hoskins WJ, eds. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach (ed 12): CMPMedica LLC; 2009.
6. Rausei S, Mangano A, Galli F, et al. Quality of life after gastrectomy for cancer evaluated via the EORTC QLQ-C30 and QLQ-STO22 questionnaires: surgical considerations from the analysis of 103 patients. Int J Surg 2013;11 Suppl 1:S104-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24380539>.
7. Bugat R, Bataillard A, Lesimple T, et al. Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site (2002). Br J Cancer 2003;89 Suppl 1:S59-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915904>.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21551>.
9. Urban D, Rao A, Bressel M, et al. Cancer of unknown primary: a population-based analysis of temporal change and socioeconomic disparities. Br J Cancer 2013;109:1318-1324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23860528>.
10. Hemminki K, Ji J, Sundquist J, Shu X. Familial risks in cancer of unknown primary: tracking the primary sites. J Clin Oncol 2011;29:435-440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21189391>.
11. Blaszyk H, Hartmann A, Bjornsson J. Cancer of unknown primary: clinicopathologic correlations. APMIS 2003;111:1089-1094. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678017>.
12. Hillen HF. Unknown primary tumours. Postgrad Med J 2000;76:690-693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11060142>.
13. Buttar A, Lambert L, Liebmann J, Pieters R. Cancers of Unknown Primary. In: Pieters R, Liebmann J, eds. Cancer Concepts: A Guidebook for the Non-Oncologist. Worcester, MA: University of Massachusetts Medical School; 2015.
14. Chorost MI, Lee MC, Yeoh CB, et al. Unknown primary. J Surg Oncol 2004;87:191-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15334635>.
15. Culine S. Prognostic factors in unknown primary cancer. Semin Oncol 2009;36:60-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179189>.
16. Thomassen I, Verhoeven RH, van Gestel YR, et al. Population-based incidence, treatment and survival of patients with peritoneal metastases of unknown origin. Eur J Cancer 2014;50:50-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24011935>.
17. Jerezek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. Cancer Treat Rev 2004;30:153-164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023433>.

18. Hainsworth JD, Fizazi K. Treatment for patients with unknown primary cancer and favorable prognostic factors. *Semin Oncol* 2009;36:44-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179187>.
19. Chen KW, Liu CJ, Lu HJ, et al. Evaluation of prognostic factors and the role of chemotherapy in unfavorable carcinoma of unknown primary site: a 10-year cohort study. *BMC Res Notes* 2012;5:70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22280526>.
20. van de Wouw AJ, Jansen RLH, Speel EJM, Hillen HFP. The unknown biology of the unknown primary tumour: a literature review. *Ann Oncol* 2003;14:191-196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12562643>.
21. Pavlidis N, Fizazi K. Cancer of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;54:243-250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890271>.
22. Kamposioras K, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Exploring the biology of cancer of unknown primary: breakthroughs and drawbacks. *Eur J Clin Invest* 2013;43:491-500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23480555>.
23. Varadhachary GR. Carcinoma of unknown primary origin. *Gastrointest Cancer Res* 2007;1:229-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19262901>.
24. Stelow EB, French CA. Carcinomas of the upper aerodigestive tract with rearrangement of the nuclear protein of the testis (NUT) gene (NUT midline carcinomas). *Adv Anat Pathol* 2009;16:92-96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19550370>.
25. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15483023>.
26. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry* (ed 3). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
27. Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009;36:8-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179185>.
28. Varadhachary GR, Greco FA. Overview of patient management and future directions in unknown primary carcinoma. *Semin Oncol* 2009;36:75-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179191>.
29. Wick MR. Immunohistochemical approaches to the diagnosis of undifferentiated malignant tumors. *Ann Diagn Pathol* 2008;12:72-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164421>.
30. Bender RA, Erlander MG. Molecular classification of unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009;36:38-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179186>.
31. Monzon FA, Koen TJ. Diagnosis of metastatic neoplasms: molecular approaches for identification of tissue of origin. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:216-224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20121609>.
32. Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. *N Engl J Med* 2014;371:757-765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25140961>.
33. Kandalaf PL, Gown AM. Practical applications in immunohistochemistry: carcinomas of unknown primary site. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:508-523. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457625>.
34. Handorf CR, Kulkarni A, Grenert JP, et al. A multicenter study directly comparing the diagnostic accuracy of gene expression profiling and immunohistochemistry for primary site identification in metastatic tumors. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1067-1075. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23648464>.
35. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*

2018;378:731-739. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.

36. Conner JR, Hornick JL. Metastatic carcinoma of unknown primary: diagnostic approach using immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol* 2015;22:149-167. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844674>.

37. Hainsworth JD, Greco FA. Gene expression profiling in patients with carcinoma of unknown primary site: from translational research to standard of care. *Virchows Arch* 2014;464:393-402. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24487792>.

38. Monzon FA, Dumur CI. Diagnosis of uncertain primary tumors with the Pathwork tissue-of-origin test. *Expert Rev Mol Diagn* 2010;10:17-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20014919>.

39. Monzon FA, Lyons-Weiler M, Buturovic LJ, et al. Multicenter validation of a 1,550-gene expression profile for identification of tumor tissue of origin. *J Clin Oncol* 2009;27:2503-2508. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332734>.

40. Pillai R, Deeter R, Rigl CT, et al. Validation and reproducibility of a microarray-based gene expression test for tumor identification in formalin-fixed, paraffin-embedded specimens. *J Mol Diagn* 2011;13:48-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21227394>.

41. Tothill RW, Shi F, Paiman L, et al. Development and validation of a gene expression tumour classifier for cancer of unknown primary. *Pathology* 2015;47:7-12. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25485653>.

42. Meiri E, Mueller WC, Rosenwald S, et al. A second-generation microRNA-based assay for diagnosing tumor tissue origin. *Oncologist* 2012;17:801-812. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22618571>.

43. Talantov D, Baden J, Jatkoe T, et al. A quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay to identify metastatic

carcinoma tissue of origin. *J Mol Diagn* 2006;8:320-329. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16825504>.

44. Ma X-J, Patel R, Wang X, et al. Molecular classification of human cancers using a 92-gene real-time quantitative polymerase chain reaction assay. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:465-473. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16594740>.

45. Rosenfeld N, Aharonov R, Meiri E, et al. MicroRNAs accurately identify cancer tissue origin. *Nat Biotechnol* 2008;26:462-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362881>.

46. Rosenwald S, Gilad S, Benjamin S, et al. Validation of a microRNA-based qRT-PCR test for accurate identification of tumor tissue origin. *Mod Pathol* 2010;23:814-823. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20348879>.

47. Varadhachary GR, Spector Y, Abbruzzese JL, et al. Prospective gene signature study using microRNA to identify the tissue of origin in patients with carcinoma of unknown primary (CUP). *Clin Cancer Res* 2011;17:4063-4070. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531815>.

48. Weiss LM, Chu P, Schroeder BE, et al. Blinded comparator study of immunohistochemical analysis versus a 92-gene cancer classifier in the diagnosis of the primary site in metastatic tumors. *J Mol Diagn* 2013;15:263-269. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23287002>.

49. Economopoulou P, Mountzios G, Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary origin in the genomic era: elucidating the dark box of cancer. *Cancer Treat Rev* 2015;41:598-604. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033502>.

50. Tothill RW, Li J, Mileskin L, et al. Massively-parallel sequencing assists the diagnosis and guided treatment of cancers of unknown primary. *J Pathol* 2013;231:413-423. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037760>.

51. 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;1:40-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26182302>.
52. Gatalica Z, Millis SZ, Vranic S, et al. Comprehensive tumor profiling identifies numerous biomarkers of drug response in cancers of unknown primary site: analysis of 1806 cases. Oncotarget 2014;5:12440-12447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25415047>.
53. 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 2013;31:217-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23032625>.
54. Hainsworth JD, Schnabel CA, Erlander MG, et al. A retrospective study of treatment outcomes in patients with carcinoma of unknown primary site and a colorectal cancer molecular profile. Clin Colorectal Cancer 2012;11:112-118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000811>.
55. Handorf CR. Gene expression analysis and immunohistochemistry in evaluation of cancer of unknown primary: time for a patient-centered approach. J Natl Compr Canc Netw 2011;9:1415-1420. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157559>.
56. Sheibani S, Kim JJ, Chen B, et al. Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:144-150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23710797>.
57. Chen K, Chen X. Positron emission tomography imaging of cancer biology: current status and future prospects. Semin Oncol 2011;38:70-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21362517>.
58. Demir H, Berk F, Raderer M, et al. The role of nuclear medicine in the diagnosis of cancer of unknown origin. Q J Nucl Med Mol Imaging 2004;48:164-173. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15243411>.
59. Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Mate A, Carreras JL. Meta-analysis of the performance of 18F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. J Nucl Med 2003;44:1301-1314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12902422>.
60. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167760>.
61. Zhu L, Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis. Surg Oncol 2013;22:190-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23849685>.
62. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, et al. NCCN task force: clinical utility of PET in a variety of tumor types. J Natl Compr Canc Netw 2009;7 Suppl 2:1-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19555588>.
63. Townsend DW, Carney JPJ, Yap JT, Hall NC. PET/CT today and tomorrow. J Nucl Med 2004;45 Suppl 1:14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736831>.
64. Breuer N, Behrendt FF, Heinzl A, et al. Prognostic relevance of 18F-FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary. Clin Nucl Med 2013;39:131-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24368527>.
65. Gutzeit A, Antoch G, Kuhl H, et al. Unknown primary tumors: detection with dual-modality PET/CT--initial experience. Radiology

2005;234:227-234. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15564390>.

66. Hu M, Zhao W, Zhang PL, et al. Clinical applications of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in carcinoma of unknown primary. Chin Med J (Engl) 2011;124:1010-1014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542959>.

67. Imperiale A, Rust E, Gabriel S, et al. 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT in patients with neuroendocrine tumors of unknown origin: relation to tumor origin and differentiation. J Nucl Med 2013;55:367-372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24343986>.

68. Nanni C, Rubello D, Castellucci P, et al. Role of 18F-FDG PET-CT imaging for the detection of an unknown primary tumour: preliminary results in 21 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:589-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15726356>.

69. Pelosi E, Pennone M, Deandreis D, et al. Role of whole body positron emission tomography/computed tomography scan with 18F-fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven tumor metastases from unknown primary site. Q J Nucl Med Mol Imaging 2006;50:15-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16557200>.

70. Prowse SJ, Shaw R, Ganeshan D, et al. The added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography in patients with neck lymph node metastases from an unknown primary malignancy. J Laryngol Otol 2013;127:780-787. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23919968>.

71. Tamam MO, Mulazimoglu M, Guveli TK, et al. Prediction of survival and evaluation of diagnostic accuracy whole body 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the detection carcinoma of unknown primary origin. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012;16:2120-2130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280029>.

72. Wang G, Wu Y, Zhang W, et al. Clinical value of whole-body F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with carcinoma of unknown primary. J Med Imaging Radiat Oncol 2013;57:65-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374557>.

73. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2009;19:731-744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18925401>.

74. Lee JR, Kim JS, Roh JL, et al. Detection of occult primary tumors in patients with cervical metastases of unknown primary tumors: comparison of (18)F FDG PET/CT with contrast-enhanced CT or CT/MR imaging-prospective study. Radiology 2015;274:764-771. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25405771>.

75. Wolpert F, Weller M, Berghoff AS, et al. Diagnostic value of (18)F-fluorodesoxyglucose positron emission tomography for patients with brain metastasis from unknown primary site. Eur J Cancer 2018;96:64-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29677642>.

76. Ambrosini V, Nanni C, Rubello D, et al. 18F-FDG PET/CT in the assessment of carcinoma of unknown primary origin. Radiol Med 2006;111:1146-1155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17171520>.

77. Ruhlmann V, Ruhlmann M, Bellendorf A, et al. Hybrid imaging for detection of carcinoma of unknown primary: a preliminary comparison trial of whole-body PET/MRI versus PET/CT. Eur J Radiol 2016;85:1941-1947. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776644>.

78. Sekine T, Barbosa FG, Sah BR, et al. PET/MR outperforms PET/CT in suspected occult tumors. Clin Nucl Med 2017;42:88-95. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27922861>.

79. Godeny M, Lengyel Z, Polony G, et al. Impact of 3T multiparametric MRI and FDG-PET-CT in the evaluation of occult primary cancer with

cervical node metastasis. Cancer Imaging 2016;16:38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27814768>.

80. Yoo MG, Kim J, Bae S, et al. Detection of clinically occult primary tumours in patients with cervical metastases of unknown primary tumours: comparison of three-dimensional THRIVE MRI, two-dimensional spin-echo MRI, and contrast-enhanced CT. Clin Radiol 2018;73:410 e419-410 e415. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29195660>.

81. Bleicher RJ, Morrow M. MRI and breast cancer: role in detection, diagnosis, and staging. Oncology (Williston Park) 2007;21:1521-1528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18077995>.

82. McMahon K, Medoro L, Kennedy D. Breast magnetic resonance imaging: an essential role in malignant axillary lymphadenopathy of unknown origin. Australas Radiol 2005;49:382-389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16174176>.

83. Olson JA, Morris EA, Van Zee KJ, et al. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. Ann Surg Oncol 2000;7:411-415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894136>.

84. Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL, et al. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. Ann Surg Oncol 2005;12:1045-1053. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244803>.

85. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. Cancer 2004;100:1776-1785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15112256>.

86. Swaid F, Downs D, Rosemurgy AS. A practical approach to liver metastasis from unknown primary cancer: what surgeons need to know. Cancer Genet 2016;209:559-566. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27601260>.

87. Saliminejad M, Bemanian S, Ho A, et al. The yield and cost of colonoscopy in patients with metastatic cancer of unknown primary. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:628-633. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23869398>.

88. Hyphantis T, Papadimitriou I, Petrakis D, et al. Psychiatric manifestations, personality traits and health-related quality of life in cancer of unknown primary site. Psychooncology 2013;22:2009-2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23359412>.

89. Guarischi A, Keane TJ, Elhakim T. Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases. Cancer 1987;59:572-577. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3791166>.

90. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503530>.

91. Pentheroudakis G, Stoyianni A, Pavlidis N. Cancer of unknown primary patients with midline nodal distribution: midway between poor and favourable prognosis? Cancer Treat Rev 2011;37:120-126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673701>.

92. Lee J, Hahn S, Kim DW, et al. Evaluation of survival benefits by platinum and taxanes for an unfavourable subset of carcinoma of unknown primary: a systematic review and meta-analysis. Br J Cancer 2013;108:39-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23175147>.

93. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1375284>.

94. van der Gaast A, Verweij J, Henzen-Logmans SC, et al. Carcinoma of unknown primary: identification of a treatable subset? Ann Oncol

1990;1:119-122. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1706613>.

95. Greco FA, Gray J, Burris HA, et al. Taxane-based chemotherapy for patients with carcinoma of unknown primary site. *Cancer J* 2001;7:203-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11419028>.

96. 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;18:3101-3107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963638>.

97. Greco FA, Burris HA, Erland JB, et al. Carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2000;89:2655-2660. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11135228>.

98. Greco FA, Rodriguez GI, Shaffer DW, et al. Carcinoma of unknown primary site: sequential treatment with paclitaxel/carboplatin/etoposide and gemcitabine/irinotecan: a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Oncologist* 2004;9:644-652. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15561808>.

99. 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;16:70-75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20164695>.

100. 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;100:44-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066607>.

101. Greco FA, Erland JB, Morrissey LH, et al. Carcinoma of unknown primary site: phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin.

Ann Oncol 2000;11:211-215. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10761758>.

102. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP, et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicentre Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Acta Oncol* 2008;47:1148-1155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18607872>.

103. Culine S, Lortholary A, Voigt J-J, 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;21:3479-3482. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972523>.

104. 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;48:721-727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22317952>.

105. Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. *Cancer* 2004;100:1257-1261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15022294>.

106. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947725>.

107. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase iii study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French Intergroup (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en

Oncologie) study. J Clin Oncol 2014;32:3520-3526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287828>.

108. Sebbagh S, Roux J, Dreyer C, et al. Efficacy of a sequential treatment strategy with GEMOX-based followed by FOLFIRI-based chemotherapy in advanced biliary tract cancers. Acta Oncol 2016;55:1168-1174. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27333436>.

109. Zaniboni A, Aitini E, Barni S, et al. FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a GISCAD multicenter phase II study. Cancer Chemother Pharmacol 2012;69:1641-1645. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576338>.

110. Maugeri-Sacca M, Pizzuti L, Sergi D, et al. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort. J Exp Clin Cancer Res 2013;32:67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330513>.

111. Varadhachary GR, Raber MN, Matamoros A, Abbruzzese JL. Carcinoma of unknown primary with a colon-cancer profile-changing paradigm and emerging definitions. Lancet Oncol 2008;9:596-599. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18510991>.

112. Varadhachary GR, Talantov D, Raber MN, et al. Molecular profiling of carcinoma of unknown primary and correlation with clinical evaluation. J Clin Oncol 2008;26:4442-4448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18802157>.

113. Schuette K, Folprecht G, Kretschmar A, et al. Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin in patients with adeno- and undifferentiated carcinoma of unknown primary. Onkologie 2009;32:162-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19372710>.

114. 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;116:2448-2454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20209610>.

115. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. Br J Cancer 2011;105:58-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21673685>.

116. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012;13:1225-1233. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168362>.

117. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. Int J Cancer 2011;128:682-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473862>.

118. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. Ann Oncol 2008;19:1720-1726. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550577>.

119. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2006-2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421053>.

120. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2002;87:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177775>.

121. 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;15:1581-1584. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24641371>.

122. Yonemori K, Ando M, Yunokawa M, et al. Irinotecan plus carboplatin for patients with carcinoma of unknown primary site. *Br J Cancer* 2009;100:50-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088717>.

123. Jeremic B, Zivic DJ, Matovic M, Marinkovic J. Cisplatin and 5-fluorouracil as induction chemotherapy followed by radiation therapy in metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary tumor localized to the neck. A phase II study. *J Chemother* 1993;5:262-265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229155>.

124. Khansur T, Allred C, Little D, Anand V. Cisplatin and 5-fluorouracil for metastatic squamous cell carcinoma from unknown primary. *Cancer Invest* 1995;13:263-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7743377>.

125. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:5883-5891. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087941>.

126. Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:37-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576922>.

127. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*

2007;18:317-323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079694>.

128. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784875>.

129. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646630>.

130. van Meerten E, Muller K, Tilanus HW, et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study. *Br J Cancer* 2006;94:1389-1394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670722>.

131. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:122-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10623702>.

132. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-3551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506025>.

133. Dash A, Pettus JAt, Herr HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer* 2008;113:2471-2477. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823036>.

134. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized,

multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18:3068-3077. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001674>.

135. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol 2008;26:1435-1442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349393>.

136. Conroy T, Yataghene Y, Etienne PL, et al. Phase II randomised trial of chemoradiotherapy with FOLFOX4 or cisplatin plus fluorouracil in oesophageal cancer. Br J Cancer 2010;103:1349-1355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20940718>.

137. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst 2009;101:498-506. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19318632>.

138. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med 2007;357:1705-1715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960013>.

139. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006;24:4991-4997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075117>.

140. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med 2007;357:1695-1704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960012>.

141. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with

two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 2000;18:623-631. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10653877>.

142. Garden AS, Harris J, Vokes EE, et al. Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: a randomized phase ii trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. J Clin Oncol 2004;22:2856-2864. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15254053>.

143. Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an Intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2005;23:3562-3567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908667>.

144. Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. Cancer J 2000;6:316-323. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11079171>.

145. Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. Jpn J Clin Oncol 2004;34:681-685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613558>.

146. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol 2003;21:3016-3024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837811>.

147. Samlowski WE, Moon J, Kuebler JP, et al. Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group Phase II study. Cancer Invest 2007;25:182-188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17530488>.

148. Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. J Clin Oncol 2005;23:5660-5667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110025>.

149. Kim JY, Do YR, Park KU, et al. A multi-center phase II study of docetaxel plus cisplatin as first-line therapy in patients with metastatic squamous cell esophageal cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2010;66:31-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19763571>.

150. Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. J Clin Oncol 2007;25:3217-3223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664469>.

151. Mukai H, Katsumata N, Ando M, Watanabe T. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. Am J Clin Oncol 2010;33:32-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786850>.

152. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010;376:687-697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728210>.

153. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, et al. 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. Bull Cancer 1999;86:861-865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10572237>.

154. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric

cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 2009;20:666-673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153121>.

155. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ann Oncol 2009;20:1667-1673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549707>.

156. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008;359:1116-1127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784101>.

157. Kusaba H, Shibata Y, Arita S, et al. Infusional 5-fluorouracil and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. Med Oncol 2007;24:259-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848753>.

158. Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. Semin Oncol 2009;36:52-59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179188>.

159. Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S, Greco FA. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network Study. J Clin Oncol 2006;24:3548-3554. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877720>.

160. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. Br J Cancer 2007;97:162-169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579629>.

161. Fjällskog M-LH, Granberg DPK, Welin SLV, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. Cancer 2001;92:1101-1107. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11571721>.

162. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res 2007;13:2986-2991. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17505000>.

163. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol 2006;24:401-406. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421420>.

164. Janssen S, Glanzmann C, Huber G, Studer G. Individualized IMRT treatment approach for cervical lymph node metastases of unknown primary. Strahlenther Onkol 2014;190:386-393. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24638240>.

165. Kamal M, Mohamed ASR, Fuller CD, et al. Outcomes of patients diagnosed with carcinoma metastatic to the neck from an unknown primary source and treated with intensity-modulated radiation therapy. Cancer 2018;124:1415-1427. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29338089>.

166. Mourad WF, Hu KS, Shasha D, et al. Initial experience with oropharynx-targeted radiation therapy for metastatic squamous cell carcinoma of unknown primary of the head and neck. Anticancer Res 2014;34:243-248. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24403470>.