



## 원발부위불명암의 진단과 치료

<sup>1</sup>가천대학교 의과대학 길병원 중양내과, <sup>2</sup>단국대학교 의과대학 단국대학교병원 혈액종양내과

김영생<sup>1</sup> · 이순일<sup>2</sup>

### Cancer of Unknown Primary: Diagnosis and Treatment

Young Saing Kim<sup>1</sup> and Soon Il Lee<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon;

<sup>2</sup>Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Dankook University Hospital, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Cancer of unknown primary (CUP) is a heterogenous group of cancers for which the anatomical site of origin is unidentifiable on the basis of standard evaluation and imaging. CUPs account for 2-5% of all malignancies and are characterized by early metastatic dissemination, aggressive clinical course, and poor response to palliative chemotherapy. It is important to identify favorable-risk CUP patients (10-20%), as they harbor chemo-sensitive and potentially curable tumors, and may require long-term disease control. Empirical combination chemotherapy has traditionally been the standard first-line therapy for most patients (80-90%), who do not belong to favorable-risk subsets; however, this approach has only modest benefits, with a median overall survival of < 1 year. Evidence supporting the clinical use of molecular tissue of origin (TOO) tests is still lacking. Two recent randomized clinical trials failed to show the benefit of TOO-based site-specific therapy over empirical chemotherapy. In an era of precision medicine, the use of comprehensive molecular profiling will provide opportunities to identify patient subsets who are susceptible to targeted therapies and immunotherapies. (Korean J Med 2021;96:408-414)

**Keywords:** Neoplasms, unknown primary; Chemotherapy; Molecular targeted therapy

#### 서 론

원발부위불명암(cancer of unknown primary)이란 조직학적

으로 암을 진단하였으나, 현재 사용하고 있는 일반적인 표준 검사 방법을 통해서 암의 원발부위가 밝혀지지 않은 경우를 말한다[1]. 원발부위불명암의 전형적인 소견은 공격적인 진

Received: 2021. 6. 15

Accepted: 2021. 8. 19

Correspondence to Soon Il Lee, M.D., Ph.D.

Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Dankook University Hospital, Dankook University College of Medicine, 201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea

Tel: +82-41-550-7111, Fax: +82-41-556-3256, E-mail: avnrt@hanmail.net

Copyright © 2021 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

행, 초기 전이, 예측할 수 없는 전파양식 등이 있다[2]. 이는 단일 질환이 아니라 규명되지 않은 다양한 원발부위를 가지고 있는 이질적인 종양들의 집합체이다.

원발부위불명암의 국제적 발생 현황은 전체 암 진단의 약 2-5%를 차지하며, 10만 명당 6-16명의 조발생률을 보인다[3,4]. 발생률은 미국의 경우에 1980년대, 유럽 및 호주에서는 1990년대에 최고조에 달한 후 감소 추세를 보이고 있는데, 이는 면역조직화학염색(immunohistochemistry)을 포함한 병리학적 평가 방법의 발전과 영상장비의 개선과 관련이 있다[5]. 2020년에 발표된 중앙암등록본부 자료에 의하면 국내 발생 현황은 2018년에 발생한 신규 243,837건의 암 가운데 원발부위불명암은 남녀를 합쳐서 1,733건으로 전체 암 발생의 0.7%를 차지하였다. 인구 10만 명당 조발생률은 3.4건이었다.

암이 원발부위불명암의 형태로 나타나는 원인은 아직 불분명하다. 한 가설은 전이를 일으킨 후 신체의 방어기전에 의해 원발암이 억제되거나 제거되어 임상적으로 발견되지 않는 것이다[6]. 또다른 가설은 전암 단계 내지는 암 줄기세포가 원발부위에서 이동한 후 원발부위에서 암이 발생되기 이전이나 발생되지 않은 상황에서 새로운 부위에서 암이 발생하는 것이다[7]. 아직까지는 원발부위불명암과 관련된 특정 유전자 표식은 확인되지 않은 상태이다. 본고에서는 원발부위불명암의 진단과 치료에 대해 살펴보고자 한다.

## 본 론

### 진단

#### 일반적 고려사항

원발부위불명암은 정의상 전이암이고 대개 예후가 불량하지만 적절한 진단 검사와 치료를 통해서 비교적 좋은 예후가 예상되는 일부 환자를 찾아낼 수 있다. 문진과 더불어 머리와 목, 피부, 림프절, 직장, 비뇨생식기, 골반, 유방 검사를 포함하는 철저한 신체 검진을 시행한다. 혈액 검사로는 전혈구, 전해질, 간기능, 신기능, 칼슘, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH)와 소변 검사를 시행한다. 조영제 사용의 금기가 없는 경우 조영증강 흉부, 복부, 골반의 전산화단층촬영을 시행한다. 조직학적으로 선암종이면서 액와부림프절에 국한된 전이가 있는 여성에서 유방조영술과 유방초음파 검사에서 이상이 없는 경우 유방 자기공명영상 촬영을 시행한다. 양전자방출단층촬영은 미국 종합 암 네트워크(National

Comprehensive Cancer Network, NCCN)와 유럽종양학회(European Society for Medical Oncology, ESMO)의 지침에서 일반적인 검사로 권장되지 않고 있다. 제한적 적응증은 단일 부위 전이 환자에서 완치 목적의 치료를 계획하는 경우[8]와 경부림프절에 국한된 전이를 보이는 편평상피세포암종 환자이다. 경부림프절에 국한된 전이에서 양전자방출단층촬영 검사는 조직 검사 부위의 결정에 도움을 주고 질병의 정도를 판단하며, 방사선 치료 계획을 용이하게 하고 치료 후 추적 관찰에 도움을 줄 수 있기 때문이다[9]. 기관지 내시경, 상부 위장관 내시경, 대장내시경과 같은 침습적 검사는 증상이 있거나 영상 검사 또는 조직 검사에서 해당 부위에 암을 시사하는 소견이 있을 경우에 고려한다.

종양표지자 검사는 일반적으로 권유되지 않는데, 예외적으로 남성의 선암환자에서 췌전이가 있는 경우 전립선특이항원(prostate specific antigen, PSA) 검사가 권유된다. 또한 종격동 또는 후복막에 종양이 관찰되면서 병리 소견에서 미분화 또는 저분화 암종인 경우 생식세포종양의 가능성을 고려하여 베타 사람융모성 성선자극호르몬(human chorionic gonadotropin)과 알파태아단백질(alpha-fetoprotein) 검사를 시행한다.

#### 병리 진단

조직검체는 조직병리학적 검사와 필요 시 분자유전학적 검사가 가능하도록 중심부 바늘 생검을 통해 충분한 검체를 채취하며, 영상 또는 임상적으로 의심되는 원발부위가 없는 경우에 가장 안전한 위치에서 시행을 한다.

광학현미경에서 원발부위불명암은 고분화/중등도분화 선암(well-differentiated/moderately differentiated adenocarcinoma, 약 60% 차지), 저분화 암종 또는 저분화 선암(poorly differentiated carcinoma or poorly differentiated adenocarcinoma, 약 30%), 저분화 또는 미분화 악성 종양(poorly differentiated or undifferentiated malignant neoplasm, 약 5%), 편평상피세포암(약 5%), 드물게는 신경내분비암이나 육종양, 기저양, 선편평상피세포암과 같은 혼합 종양으로 구분이 된다.

면역조직화학염색은 가장 가능성이 높은 원발부위를 찾아내고 림프종과 생식세포종양과 같이 항산화화학요법에 민감하고 잠재적으로 완치가 가능한 종양을 감별하기 위해 세심히 시행되어야 한다[10]. 면역조직화학염색은 전체 원발부위불명암 중 30% 이하에서 원발부위를 식별하는 데 도움을 줄 수 있다. 일반적으로 시행되는 염색은 케라틴 계열의 CK7과 CK20

로 검사 결과에 따라 추가 염색을 시행하는 데 도움이 될 수 있다. CK7+, CK20-, TTF1+의 염색패턴은 폐암을, CK7+, CK20+, CDX2+는 하부위장관의 종양을 시사하는 소견이다. 추가적으로 시행할 수 있는 마커들로 위암(CDH17), 흑색종(S100, melan-A, HMB45), 육종(vimentin), 림프종(LCA), 신경내분비암(chromogranin, synaptophysin), 전립선암(PSA), 유방암(ER, GCDPF-15, mammaglobin), 신장암(PAX8), 간암(HepPar-1, CD13), 갑상선암(thyroglobulin), 생식세포암(PLAP, OCT4), 요로상피암(uropilin, p63) 등이 있다. 그러나 아직까지는 면역조직화학염색을 수행하는 데 있어 확립된 체계적인 접근법이 없으며, 관찰자 간 및 관찰자 내 해석의 변동성, 조직검체의 이질성과 같은 한계점이 있다. 또한 작은 조직검체 또는 악성삼출액의 경우 면역조직화학염색은 시행이 불가능할 수 있다.

최근 다양한 암종에서 유전자 발현 프로파일링이 시행되고 있고, 그 결과 특정 종양 유형에서는 유전자 발현 양상이 뚜렷한 차이가 있다는 것을 알게 되었다. 원발부위가 알려진 암의 일반적인 유전자 발현을 원발부위불명암의 유전자 발현 양상과 비교 분석하여 원발부위를 유추해 낼 수가 있다[11]. 역전사 효소 중합효소 연쇄 반응 또는 마이크로어레이 기술을 이용한 원발부위 추정을 위한 유전자 발현 프로파일링 방법이 상업적으로 개발되어 있다(예: CancerTYPE ID [Biotheranostics], Tissue Of Origin [Cancer Genetics]). 이러한 분석 방법을 이용하면 40종류 이상의 암종과 하위 유형을 식별할 수 있다. 원발부위불

명암은 해부학적 원발부위가 일반적으로 확인되지 않기 때문에 이러한 진단 방법의 정확성을 입증하기가 어렵지만, 전향적 맹검 연구에서 유전자 발현 프로파일링을 통한 원발부위 예측의 정확도는 79-89%로 면역조직화학염색보다 우수한 것으로 보고되었다[12,13].

**치료**

원발부위불명암은 임상병리학적 소견에 따라 개별화된 치료가 필요하다. 원발부위불명암 환자의 약 10-20%는 더 좋은 예후를 보이는 환자군으로 원발부위가 알려진 전이암과 유사하게 치료할 수 있다(Table 1) [14]. 예를 들어, 경부에 국한되거나 여성에서 액와부에 국한된 림프절 전이는 원발부위불명암 가운데 중요한 환자군으로 각각 두경부암이나 유방암에서 시행되는 국소 치료 방법을 적용할 수 있다. 이러한 좋은 예후를 가진 원발부위불명암 환자는 항암화학요법에 높은 반응을 보이거나 잠재적으로 완치가 가능한 경우가 있으며 적절한 다학제적인 치료를 통해 장기적으로 질병을 조절할 수 있다. 반면, 대부분의 환자(80-90%)는 표 1에 제시한 좋은 예후군에 속하지 않는다. 이러한 불량한 예후군은 치료 반응이 낮고, 중앙 생존 기간이 대개 1년 미만(6-10개월)으로 그 예후가 불량하다. 환자 예측모델에서 미동부종양협동연구그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)

**Table 1. Therapy for patients with favorable-risk**

Subtype	Proposed treatment	Potential equivalent tumor
Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma	Platinum/etoposide chemotherapy	Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma with a known primary site
Peritoneal carcinomatosis of a serous papillary histological type in females	Optimal surgical debulking followed by platinum/taxane chemotherapy	Ovarian cancer, primary peritoneal cancer
Isolated axillary nodal metastases in females	Axillary nodal dissection, mastectomy or breast irradiation and adjuvant chemohormonotherapy	Breast cancer
Squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes	Neck dissection and/or chemoradiation	Head and neck squamous cell cancer
Cancer with a colorectal IHC (CK20+, CDX2+, CK7-)	Systemic treatment used for colorectal cancer	Metastatic colorectal cancer
Single metastatic deposit from unknown primary	Resection and/or RT ± systemic therapy	Single metastasis
Men with bone metastases or IHC/serum PSA expression	Androgen deprivation therapy	Prostate cancer

IHC, immunohistochemistry; RT, radiotherapy; PSA, prostate specific antigen.

신체 활동도가 2-3으로 저하된 경우와 혈청 LDH 상승, 이 두 가지가 중요한 예후인자로 확인이 되었다. 불량한 예후인자 두 가지 중 하나라도 있는 경우 중앙 생존 기간은 약 3.9개월 이었고, 두 가지 모두 없는 경우는 11.7개월로 유의한 생존 기간의 차이를 보였다[15]. ESMO 지침에서는 두 가지 불량한 예후인자가 없으면 복합화학요법을 시행하고, 그렇지 않은 경우에는 최적의 지지요법과 항암화학요법 사이에 결정이 필요하다고 제안하고 있다[14]. 불량한 예후군에서 양호한 신체 활동도를 가지고 있는 경우의 주된 치료 방법은 경험적 항암화학요법이다. 다양한 항암화학요법들이 여러 2상 임상시험을 통해서 평가되었으나 우월함이 입증된 단일 항암화학요법은 없었다[16]. NCCN과 ESMO의 지침에서 제안하는 경험적 항암화학요법들은 표 2에 제시되어 있다.

*원발부위 분석 방법(tissue of origin test)을 이용한 전향적 무작위배정 연구*

일본에서 진행된 다기관 2상 임상시험은 원발부위 검사 결과에 기초하여 경험적 paclitaxel/carboplatin 치료를 하거나

예측된 원발부위에 따른 특정 치료(site specific therapy)를 하는 것을 1:1로 비교하였다. 130명의 환자가 무작위 배정되었으나 29명의 환자에서는 치료가 시행되지 않았고, 101명에서 치료 효과에 대한 분석이 이루어졌다. 예측된 원발 부위는 췌장(26%), 위(23%), 림프종(11%), 요로상피(8%), 자궁경부(7%), 난소(6%)의 빈도 순이었다. 원발부위에 기초한 특정 치료 환자군의 중앙 생존 기간은 9.8개월(95% 신뢰구간 5.7-13.8)로 경험적 paclitaxel/carboplatin 치료군의 12.5개월(95% 신뢰구간 8.9-16.1)과 비교하여 생존 기간을 개선시키지 못하였다. 이 연구의 제한점으로 통계적 검증에 불충분한 환자 등록 수, 충분히 검증되지 않은 마이크로어레이 분석법의 이용, 사용된 특정 치료법이 최적이지 않은 경우 등이 지적되었다[17].

GEFCAPI-04 3상 연구는 경험적 항암요법으로써 gemcitabine/cisplatin 치료를 받거나 유전자 발현 분석에 따른 특정 치료를 받도록 1:1로 무작위배정을 하였다. 이 연구는 CancerTYPE ID (222명)와 Tissue Of Origin (21명) 분석 방법을 이용하였다. 분류된 주된 암종은 췌담도암 19%, 편평상피

**Table 2. Chemotherapy regimens for cancer of unknown primary**

Chemotherapy regimens	NCCN guidelines	ESMO guidelines
Gemcitabine + cisplatin	Adenocarcinoma, squamous cell	Yes
Paclitaxel + carboplatin	Adenocarcinoma, squamous cell	Yes
Docetaxel + carboplatin	Adenocarcinoma, squamous cell	Yes
Capecitabine + oxaliplatin	Adenocarcinoma	Yes
Gemcitabine + irinotecan	Adenocarcinoma	Yes
Etoposide + cisplatin	-	Yes
Irinotecan + oxaliplatin	-	Yes
Fluorouracil + oxaliplatin	Adenocarcinoma, squamous cell	-
Fluorouracil + irinotecan	Adenocarcinoma	-
Fluorouracil + cisplatin	Squamous cell	-
Paclitaxel + cisplatin	Squamous cell	-
Docetaxel + cisplatin	Adenocarcinoma, squamous cell	-
Gemcitabine + docetaxel	Adenocarcinoma	-
Irinotecan + carboplatin	Adenocarcinoma	-
Capecitabine	Adenocarcinoma, squamous cell	-
Fluorouracil	Adenocarcinoma, squamous cell	-
Paclitaxel + carboplatin + etoposide	Adenocarcinoma	-
Fluorouracil + irinotecan + oxaliplatin	Adenocarcinoma	-
Docetaxel + cisplatin + fluorouracil	Squamous cell	-

NCCN, National Comprehensive Cancer Network; ESMO, European Society for Medical Oncology.

세포암 11%, 신장암 8%, 폐암 8% 순이었다. 일차평가변수인 무진행 생존 기간은 두 치료법 간에 차이가 없었으며(위험도 0.95; 95% 신뢰구간 0.72-1.25), 이차평가변수인 전체 생존 기간 또한 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(위험도 0.92; 95% 신뢰구간 0.69-1.23) [18]. 결론적으로 두 연구 모두 추정된 원발부위에 따른 특정 치료의 이득을 입증하지 못하였다. 그러나 신장암과 같은 일부 암에서는 세포독성항암제가 사용되지 않고 치료 방법이 현저히 다르기 때문에 경험적 항암제가 열등한 치료 결과를 초래할 수 있음을 연구 결과 해석에서 고려해야 한다. 향후 임상 연구는 원발부위의 추정이 치료 패러다임에 현저한 영향을 초래할 수 있는 환자를 선별해 내는 데 초점을 두어야 할 것이다.

#### 원발부위불명암에서의 표적 치료의 적용

원발장기 또는 원발부위에 기초한 전통적인 치료 접근 방식 대신에, 공격적인 임상 양상, 비전형적인 조기 전이, 낮은 치료반응과 같이 원발부위불명암이 공유하는 특징을 설명하기 위해 원발부위불명암 고유의 전이유발성 유전자들이 있다고 가정하는 치료 접근방식이 있다[19]. 아직은 충분히 입증되지는 않았으나 정밀의학 접근 방식으로써 유발 돌연변이(driver mutation)를 파악하여 치료하는 방식이 시도되고 있다. 최근 포괄적인 분자 프로파일링(comprehensive molecular profiling)의 역할이 빠르게 진화하고 있으며, 그 사용이 증가함에 따라 다양한 암종에서 발생빈도가 낮은 돌연변이에 대한 표적항암제의 효과를 확인하기 위한 임상시험들이 진행되고 있다. 중요한 분자표적이 확인되면 그에 대한 표적항암제는 다양한 암종에서 효과가 나타날 수 있다[20]. 예를 들어, HER2 증폭/과발현은 대장암, 자궁내막암, 침샘암종 등에서 HER2 표적 치료에 대한 반응을 보였다[20,21]. 새로운 표적 약물인 larotrectinib과 entrectinib은 tropomyosin receptor kinase (TRK) 융합 돌연변이를 가진 고형암에서 효과를 보였다[22,23]. 또한 암 유형에 관계없이 현미부수체 불안정성(microsatellite instability)을 가진 환자에서 면역관문억제제인 pembrolizumab은 효과적인 치료법으로 확인되었다[24].

원발부위불명암에서 포괄적인 분자 프로파일링을 시행한 결과 잠재적으로 중요한 돌연변이들의 존재가 확인되었다. 200명의 원발부위불명암 환자를 대상으로 한 연구에서 85%에서 잠재적인 치료 표적이 확인되었다. 일부는 아직 연구 단계인 약물에 대한 돌연변이이거나 약물이 개발되지 않은 분자표적으로 확인이 되었으나, 18%의 환자에서는 HER2,

BRAF, EGFR, ALK, RET, BRCA, ROS1과 같이 이미 승인된 약제가 있는 분자표적이 확인되었다[25].

여러 암종에서 면역관문억제제에 대한 반응을 예측할 수 있는 생체표지자들이 확인되고 있어, 원발부위불명암에서도 생체표지자 분석을 통한 면역관문억제제의 투여가 이루어질 것으로 예측이 된다. PD-L1에 대한 면역조직화학염색은 반응에 대한 예측력이 높지는 않으나, 치료 결정에 어느 정도 도움을 줄 수 있다. 원발부위불명암을 대상으로 한 연구에서 환자의 21%는 종양세포의 PD-L1 발현이 있는 것으로 나타났다[26]. 현미부수체 불안정성 또는 불일치 복구 결함(mismatch repair deficiency)이 면역관문억제제의 생체표지자로 알려져 있으나 아직 원발부위불명암에서 이에 대한 연구가 미흡한 상태이다. 높은 종양변이부담(tumor mutational burden)도 면역관문억제제에 대한 효과와 관련이 있는 것으로 알려져 있다[27]. 다른 암종과 비교하여 원발부위불명암에서 종양변이부담이 높은 경우가 더 많은 양상을 보였다[28].

이렇듯 포괄적인 분자 프로파일링을 사용하는 것은 원발부위불명암 환자에서 원발부위를 식별하고 치료 방향을 설정하는 데 상당한 기여를 할 수 있는 잠재력을 가지고 있다. 현재 포괄적인 분자 프로파일링의 역할을 확인하는 다국적 무작위 연구들이 진행되고 있다. 바스켓 연구인 NCI-MATCH와 TAPUR 연구는 원발부위불명암 환자를 포함하여 등록을 하고 있다. CUPISCO 연구는 원발부위불명암만을 초점으로 하여 진행되는 무작위 배정 2상 임상시험으로 이전에 치료받지 않은 선암종과 미분화암종 환자에서 백금기반 항암요법과 유전적 변이에 기반한 치료를 비교한다. 이 연구는 종양조직에서 포괄적인 분자 프로파일링, 현미부수체불안정성, 종양변이부담, 이형접합성 상실(loss of heterozygosity), 종양 PD-L1 발현을 측정한다. 환자는 연구자의 선택에 따라 paclitaxel/carboplatin, gemcitabine/carboplatin, gemcitabine/cisplatin 항암화학요법 중 하나를 유도요법으로 3주기 시행을 받게 된다. 유도요법에 질병 진행을 보이지 않은 경우에 환자는 3:1의 비율로 분자종양 보드(molecular tumor board)에서 제시한 치료법을 시행 받거나 유도항암화학요법에 사용하였던 항암제를 추가로 3주기 더 투여 받도록 배정이 된다[29]. 최근 303명의 중간 분석 결과가 발표되었다. 32%의 환자에서 유전자 변이에 기초한 치료가 가능하였다. 주된 유전자 변이는 HER2 (7%), PIK3CA (6%), NF1 (6%), NF2 (5%), BRAF (4%), PTEN (4%), FGFR2 (4%), EGFR (4%), MET (4%) 순이었으며, ALK (1%), RET (1%), ROS1 (1%), NTRK (1%)의 융합도 확인이 되었다. 높은 종양변이부담

( $\geq 16$  mut/Mb)은 12%에서, 현미부수체 불안정성은 1%, 50% 이상의 PD-L1 발현은 14%에서 나타났다[30].

## 결 론

현대의 종양 치료는 새로운 예측 생체표지자와 표적 치료법이 개발됨에 따라 개별화한 맞춤 치료가 점점 강조되고 있다. 현재 원발부위불명암 환자 중 불량한 예후군은 경험적 항암 치료를 적용하고 있으나 일부 임상 상황에서 소수의 환자에서 좋은 예후를 보일 뿐, 어느 특정 세포독성항암제로 인한 치료 효과의 개선은 보이지 않고 있다. 원발부위가 알려진 암과 마찬가지로, 향후 원발부위불명암의 치료는 예측 생체표지자에 기반한 표적 치료 또는 면역 치료가 효과적인 환자군을 선별하는 것이 중요하다.

**중심 단어:** 원발부위불명암, 항암화학요법, 분자표적치료

## REFERENCES

1. Varadhachary GR, Raber MN. Cancer of unknown primary site. *N Engl J Med* 2014;371:757-765.
2. Pavlidis N. Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics. *Ann Oncol* 2003;14(Suppl 3):iii11-iii18.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34.
4. Vajdic CM, Er CC, Schaffer A, et al. An audit of cancer of unknown primary notifications: a cautionary tale for population health research using cancer registry data. *Cancer Epidemiol* 2014;38:460-464.
5. Brustugun OT, Helland Å. Rapid reduction in the incidence of cancer of unknown primary. A population-based study. *Acta Oncol* 2014;53:134-137.
6. Rassy E, Assi T, Pavlidis N. Exploring the biological hallmarks of cancer of unknown primary: where do we stand today?. *Br J Cancer* 2020;122:1124-1132.
7. López-Lázaro M. The migration ability of stem cells can explain the existence of cancer of unknown primary site. *Rethinking metastasis*. *Oncoscience* 2015;2:467-475.
8. Sève P, Billotey C, Broussolle C, Dumontet C, Mackey JR. 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.
9. Rudmik L, Lau HY, Matthews TW, et al. Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. *Head Neck* 2011;33:935-940.
10. Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009;36:8-37.
11. Su AI, Welsh JB, Sapinoso LM, et al. Molecular classification of human carcinomas by use of gene expression signatures. *Cancer Res* 2001;61:7388-7393.
12. 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.
13. 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.
14. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al. Cancers of unknown primary site: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v133-v138.
15. Culine S, Kramar A, Saghatchian M, et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol* 2002;20:4679-4683.
16. Golfinoopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G, Nearchou AD, Ioannidis JP, Pavlidis N. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple-treatments meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2009;35:570-573.
17. Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y, et al. Randomized phase II trial comparing site-specific treatment based on gene expression profiling with carboplatin and paclitaxel for patients with cancer of unknown primary site. *J Clin Oncol* 2019;37:570-579.
18. Fizazi K, Maillard A, Penel N, et al. A phase III trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAPI 04). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):v851.
19. Kolling S, Ventre F, Geuna E, et al. "Metastatic cancer of unknown primary" or "primary metastatic cancer"? *Front Oncol* 2020;9:1546.
20. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from MyPathway, an Open-Label, phase IIa multiple basket study. *J Clin Oncol* 2018;36:536-542.
21. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. *J*

- Clin Oncol 2018;36:2044-2051.
22. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282.
  23. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21:531-540.
  24. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
  25. 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.
  26. 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.
  27. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther* 2017;16:2598-2608.
  28. Gay LM, Fabrizio D, Frampton GM, et al. Mutational burden of tumors with primary site unknown. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl 15):3039.
  29. Krämer A, Losa F, Gay LM, et al. Comprehensive profiling and molecularly guided therapy (MGT) for carcinomas of unknown primary (CUP): CUPISCO: a phase II, randomised, multicentre study comparing targeted therapy or immunotherapy with standard platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 8):viii146.
  30. Ross JS, Sokol ES, Moch H, et al. Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary origin: retrospective molecular classification considering the CUPISCO study design. *Oncologist* 2021;26:e394-e402.