

NECA - 주제공모연구

# 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

2009. 12. 31

## 연구 경과

### 연구 시작일

2009년 5월 1일

### 연구 종료일

2009년 12월 31일

### 연구기획관리위원회 심의일

2010년 1월 18일

### 연구성과검토위원회 검토일

2010년 5월 14일

### 보고서 최종 수정일

2010년 6월 11일

## 주의

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 합니다.

## 연구진

### 연구책임자

#### 한서경

한국보건의료연구원 전문위원  
서울대학교 의과대학 의학과 조교수

### 참여연구원

#### 이중엽

서울대병원 의학연구협력센터 연구교수

#### 박난희

서울대병원 의학연구협력센터 연구원

#### 김진희

한국보건의료연구원 연구성과확산팀 책임연구원

#### 강세나

한국보건의료연구원 연구성과확산팀 연구사

#### 손희정

한국보건의료연구원 의료기술분석팀 연구보조원

## 목차

---

Executive Summary .....	i
요약문 .....	vii

---

1. 서론 .....	1
1.1 연구배경 .....	2
1.1.1 원발부위불명 전이암의 현황 .....	2
1.1.2 원발부위불명 전이암의 중요성 .....	2
1.2 연구 필요성 .....	4
1.2.1 현행 제도의 보완 필요성 .....	4
1.2.2 체계적 문헌고찰의 필요성 .....	4
1.3 연구목적 .....	5

---

2. 선행연구 및 현황 .....	6
2.1 국내연구현황 .....	7
2.2 국외연구현황 .....	8

---

3. 연구방법 .....	9
3.1 문헌검색 전략 .....	10
3.1.1 국외문헌의 검색 .....	10
3.1.2 국내문헌의 검색 .....	13
3.2. 문헌선정기준과 선정방법 .....	13
3.2.1 선정기준과 배제기준 .....	13
3.2.2 문헌선정의 과정 .....	13
3.3 질평가의 방법 .....	14
3.3.1 무작위 연구 .....	14
3.3.2 비무작위 연구 .....	15
3.4 질평가 결과 .....	16

3.4.1 무작위 연구 .....	16
3.4.2 비무작위 연구 .....	17
3.5 자료추출전략 .....	21
3.5.1 추출 내용 .....	21
3.5.2 추출 양식 .....	21
3.5.3 추출 방식 .....	21
3.6 자료요약 .....	21
3.7 통계분석 .....	22
3.7.1 통계분석의 일반원칙 .....	22
3.7.2 평가변수 및 분석 방법 .....	22
4. 연구결과 .....	24
4.1 평가에 포함된 문헌 .....	25
4.2 항암화학치료 효과의 평가 .....	51
4.2.1 Platinum regimen and non-platinum regimen .....	52
4.2.2 Taxane regimen and non-taxane regimen .....	57
4.2.3 Response rate among various platinum .....	62
4.2.4 병용된 항암제 수에 따른 치료효과 .....	63
4.2.5 Old drug regimen and new drug regimen .....	67
4.2.6 2nd line treatment 연구의 결과 .....	71
4.2.7 비교임상시험 문헌의 분석 .....	73
4.2.8 출판비돌림의 평가 .....	74
4.2.9 메타회귀분석을 이용한 연구간 이질성 요인 탐색 .....	75
4.2.10 탐색된 요인에 의한 이질성을 보정한 효과 .....	81
5. 고찰 .....	83
5.1 연구결과요약 .....	84
5.2 연구의 의의 .....	86
5.3 연구의 한계 .....	86
5.4 후속연구 제안 .....	87

원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

---

6. 결론 .....	88
7. 참고문헌 .....	91
8. 부록 .....	94

---

**표 차례**

표1. 원발병소 확인을 위한 권장 검사 .....	3
표2. 원발부위불명 전이암의 주요국내연구 내용 요약 .....	7
표3. 현재 진행 중인 원발부위불명 전이암에 대한 임상시험 .....	8
표4. Ovid MEDLINE의 검색전략 .....	10
표5. EMBASE의 검색전략 .....	11
표6. Cochrane central register of controlled trial의 검색전략 .....	12
표7. RCT 질평가 판정기준 .....	15
표8. Non-RCT 질평가 판정기준 .....	16
표9. RCT 질평가 결과의 정리 .....	18
표10. Non-RCT 질평가 결과의 정리 .....	19
표11. RCT 대상의 특징 .....	29
표12. Non-RCT 대상의 특징 .....	30
표13. 개별연구의 선정과 제외 기준 .....	32
표14. 약품의 ATC 분류기준 .....	51
표15. 결과변수별 단변수 메타회귀분석의 결과 .....	82
표16. 메타회귀분석을 이용한 이질성 보정 후 소그룹 차이 .....	82



## 그림 차례

그림1. RCT의 질평가 차트 .....	18
그림2. 문헌검색과 선정의 흐름 .....	28
그림3. Platinum regimen and non-platinum regimen의 median survival	53
그림4. Platinum regimen and non-platinum regimen의 1 year survival ..	54
그림5. Platinum regimen and non-platinum regimen의 2 year survival .....	55
그림6. Platinum regimen and non-platinum regimen의 response rate .....	56
그림7. Taxane regimen and non-taxane regimen의 median survival .....	58
그림8. Taxane regimen and non-taxane regimen의 1 year survival .....	59
그림9. Taxane regimen and non-taxane regimen의 2 year survival .....	60
그림10. Taxane regimen and non-taxane regimen 의 response rate .....	61
그림11. Response rate among various platinums .....	62
그림12. 병용된 항암제 수에 따른 median survival survival .....	63
그림13. 병용된 항암제 수에 따른 1-year survival .....	64
그림14. 병용된 항암제 수에 따른 2-year survival .....	65
그림15. 병용된 항암제 수에 따른 response rate .....	66
그림16. Old drug regimen and new drug regimen의 Median survival .....	67
그림17. Old drug regimen and new drug regimen의 1-year survival .....	68
그림18. Old drug regimen and new drug regimen의 2-year survival .....	69
그림19. Old drug regimen and new drug regimen의 Response rate .....	70
그림20. 2nd line treatment의 Median survival .....	71
그림21. 2nd line treatment의 1 year survival .....	71
그림22. 2nd line treatment의 2 year survival .....	72
그림23. 2nd line treatment의 response rate .....	72
그림24. 비교임상시험 문헌에서 치료결과 .....	73
그림25. Test for publication bias .....	74
그림26. Egger's publication bias plot .....	74
그림27. 연구시점과 생존 및 반응률의 관계 .....	75
그림28. 중앙생존기간에 이질성을 초래하는 요인의 확인 .....	77
그림29. 1년 생존율에 이질성을 초래하는 요인의 확인 .....	78
그림30. 2년 생존율에 이질성을 초래하는 요인의 확인 .....	79

---

**그림 차례**

그림 31. 반응율에 이질성을 초래하는 요인의 확인 ..... 80

---

## Executive Summary

### Background

Along recent economical development of Korea, the average life span of the Korean people has been increased dramatically. As the lifespan is increased, average occurrence rate of all cancers have increased from 219.9 cases per 100,000 in 1999 to 252.5 cases per 100,000 in 2005. Even though many reports show different results, it is normally accepted that the occurrence rate of carcinoma of unknown origin (CUP) is 2-6%. However, only 1,500 cases of CUP were reported annually in Korea according to the National Health Insurance records and may hold less significant epidemiologic values. Some experts say that the reason why only a small number of CUP is reported is because the Health Insurance Review Agency's "Drug Guideline for Cancer Patients" does not include CUP. Therefore, when a patient is diagnosed with CUP, the economical burden on the patient is increased dramatically. As of result, many of the CUP patients are being treated under a different diagnosis. This results in underestimating the importance of CUP in the Korean population and inadequate allocation of medical resources. Even though CUP is known to have bad prognosis, various adequate treatments may be performed to increase the patient's survival. It is important to provide an adequate socioeconomic support to apply effective treatment plans for CUP patients. Therefore, systematic reference analysis was performed to evaluate the effects of initial treatment.

### Inclusion and exclusion criteria

There was no age limit in selecting CUP studies. The analysis included

both randomized and non randomized clinical studies as well as consecutive case series. All of the CUP patients included in the study failed to detect the cancer origin with abdominal or chest CT/X-ray. Articles that are not original (eg. traditional narrative reviews, letters or editorials), case reports and multiple publications have been eliminated. Also, studies that changes treatment methods during the follow up period has also been eliminated.

### **Literature search**

In order to search the references, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trial(CENTRAL) were used. There were no language limitations and the search date was in between 2009.08.24 to 2009.09.01. KoreaMed, Kiss, Riss4u, KM base were used to search for local publications. The search date was in between 2009.09.08 to 2009.09.09. Since local search engines were not equipped with keyword search functions like in Medline, EMbase and CENTRAL, hand searching was also additionally performed on Korea Cancer Association Publications and The Korean Society for Therapeutic Radiology and Oncology Publications. The selection process was performed by researchers in two groups.

### **Study selection**

Two researchers performed independent review of all references during the initial step. When there were differences in between the two researchers, a third researcher stepped into the process to adjust the differences. The initial selection process was done based on the publication's abstracts and title and the final selection was done after reading the full publication.

## **Assessment of the Quality**

Five evaluation criteria according to the Cochrane review guideline was set for comparative studies. They are sequence generation, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data and selective outcome reporting. MINOR instrument was used as an evaluation tool for a single arm studies. Two individual researchers performed the evaluation process and a third researcher confirmed the process.

## **Data Extraction**

A standardized data extraction tool has been used by one clinical researcher and a statistician. The clinical data were reviewed and discussed with the advisory committee, and the survival data collections were reviewed by the statistical principal investigator.

## **Statistical Analysis**

Due to variety of treatment methods and diseases forms, it was unable to combine results from the randomized trials. The median survival rate, one and two year survival rate and response rate have been analysed as common outcomes. For each outcome, we basically combined the results from studies to produce an overall result of the outcome for each treatment subgroup rather than attempting to statistically compare between treatment regimens. Considering heterogeneous clinical characteristics and limitations of study designs of the primary studies due to lack of comparative studies, we performed the analysis in an exploratory approach.

## Result

Out of 880 potentially eligible references, total of 34 references based on clinical trials were included in the final analysis. Six publications dealt with comparative treatment studies and 28 publications dealt with single group of chemotherapy therapy regimen. Treatment drugs used, diagnostic criteria and patient characteristics for each included study have been summarized.

The median survival rate of CUP patients was 8.8months when treated with platinum based chemotherapy. One year survival rate was 35% and two year survival rate was 19%. When the patients were divided into cases where taxane which is not currently covered by insurance was used and cases where taxane was used and the results were analyzed, a tendency of improved treatment effects in terms of survival and reactions resulting from the use of taxane was observed in cases where taxane was used (median survival periods; 9.4 vs 8.3 months, one year survival rates; 41 vs 31%, two year survival rates; 22 vs 16% and response rates; 0.39 vs 0.29). The tendency of improvement in survival outcomes when taxane based treatment was given was clearly maintained even when factors that cause heterogeneity between the studies included in the analysis were compensated and statistically significant improvement in median survival periods by around 1.5months( $p=0.099$ ) and one year survival rates by around 8.4%( $p=0.023$ ) could be estimated. The one year survival rate when Taxane and platinum were used in combination was 41.8% and thus it was higher than the case of taxane combination treatment that did not include platinum (36.6%) and the case of platinum combination treatment that did not include taxane (32.11%) and much higher than the case of other combination treatments that did not include taxane nor platinum (25.56%).

Although the treatment that included Platinum showed higher survival outcomes and response rates than cases where Platinum was not included in the results of simple small group analysis (median survival

periods; 9.4 vs 8.3 months, one year survival rates; 41 vs 31%, two year survival rates; 22 vs 16% and response rates; 0.39 vs 0.29), the tendency of these difference was observed to be minor when heterogeneity between studies had been compensated.

Cases where larger numbers of anticancer drugs showed more highly improved outcomes in small ground analysis but the differences were not observed any longer when heterogeneity between studies had been compensated. When cases where new regimens appeared relatively recently were used and cases where traditional regimens were used were reviewed separately, very little differences were shown in survival outcomes.

The response rate was significantly better in groups that used newly developed medicines such as taxane, gemcitabine and irinotecan (29% vs. 38%). Two-drug regimen showed better response rate than single drug regimen and more than triple drug regimen improved the response rate significantly (12% vs. 29% vs. 38%). After correcting differences in histological characteristics, the existence of metastatic tumors in the liver and the patterns of metastasis of patients included in different studies, the above mentioned difference was very small and thus no clear ground appeared for considering that the improvement in response rates contributed to treatment.

## Conclusion

Through the results of this study that has been conducted with exploratory based on small group analysis, clear superiority or inferiority between certain treatments could not be confirmed. However, through the works to organize grounds that had been accumulated through previous studies and evaluate and integrate the grounds, the general orientations of treatment effects of different treatment methods could be identified and presented.

Among the primary anticancer chemotherapies in diverse combinations

tried on patients with cancer of unknown primary sites, clear extensions of survival periods and improvement of survival rates were observed in the case of complex anticancer chemotherapy including taxane. Survival outcomes when taxane and platinum were used in combination were better than when taxane combination treatment that did not include platinum or platinum combination treatment that did not include taxane was used and much better than when other combination treatments that did not include taxane nor platinum and this can support the hypothesis that the optimal combination is the combination of taxane and platinum.

These results can be utilized as basic grounds for selecting primary complex anticancer chemotherapies for patients with cancer of unknown primary sites and also can be utilized as basic information necessary for creating ground data through additional clinical studies.



## 요약문

### 연구배경

우리나라는 급속한 경제성장과 생활수준의 향상으로 평균수명이 증가하며 고령화가 급속하게 진행하고 있다. 인구집단의 고령화와 함께 전체 암의 표준화발생률 추이는 1999년 10만명당 219.9건이었던 암발생률이 2005년 252.5건으로 증가하여 14.8% 증가하였다. 조직형에 관계없이 진단당시 원발부위를 확인하기 위한 검사에도 불구하고 이를 찾지 못한 전이성 종양을 뜻하는 원발부위불명 전이암(Carcinoma of unknown primary; CUP)이 전체 암환자에서 차지하는 비율은 보고에 따라 다양하나 일반적으로 암환자의 2-6% 정도로 추정된다. 하지만, 실제 우리나라 보험통계와 암등록자료를 통하여 확인할 수 있는 원발부위불명 전이암의 빈도는 년 간 1500건 미만으로 극히 낮고 이 질환이 가지는 역학적 의미는 미미한 것으로 보인다. 그러나 이렇게 우리나라에서 원발부위불명 전이암이 저평가되는 것에는 건강보험심사평가원의 '암질환 사용약제 가이드라인'에서 여성에서의 복막암종종을 제외한 원발부위 불명암이 제외되어 있는 것에 의한 효과도 클 것이라는 견해가 설득력이 있다. 보험에서 지원이 되지 않기 때문에 많은 환자들이 경제적 부담으로 인하여 해당 병명으로 진료를 받기 힘들며, 이는 결국 보험통계에서 질환의 중요성이 저평가 되는 악순환을 만든다. 한편, 원발부위불명 전이암은 일반적으로 예후가 불량함이 알려져 있으나, 조직학적 아형에 따라서는 적절한 치료를 통하여 생존의 연장이 가능하여 감별진단과 치료가 중요하며, 최근 임상연구에서 예후가 불량한 것으로 알려져 있던 군에서도 일부 약제들이 생존효과가 향상되는 것으로 보고되고 있어, 효과가 우수한 치료를 확인하고 이를 적용하기 위한 적절한 사회경제적 지원이 필요하다. 이에 일차적으로 효과적인 치료를 확인하기 위한 체계적 문헌고찰을 수행하게 되었다.

### 선정 및 제외기준

선정기준은 CUP의 치료에 관한 연구로서 환자의 연령에 제한은 두지 않았다. 무작위 또는 비무작위 임상시험 및 consecutive case series를 포함도록 하였다. 연구에 포함된 모든 CUP환자는 복부CT를 이용하여 발병소를 찾는데 실패하였으며, 흉부에 대해서는 CT 또는 chest x-ray를 이용하여 원발 병소 확인에 실패한 경우를 선정대상으로 하였다. 배제

기준은 원저가 아닌 문헌(예, 종설, 레터(letter) 등) 과 증례보고(Case reports) 및 중복 출판된 문헌은 배제되었다. 또한 문헌 검토 결과 한가지 치료법에 반응이 없는 시점까지 유지하지 아니하고 바꾸어가며 시행하는 연구의 경우 대상에서 제외하였다.

## 문헌검색

문헌검색을 위해 MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trial(CENTRAL)의 전자데이터베이스를 검색하였다. 언어에 제한을 두지 않았으며 검색일은 2009년 8월 24일부터 9월 1일이다. 국내문헌은 KoreaMed, 한국학술정보(Kiss), 한국교육학술정보원(Riss4u), 한국의학논문database(KMbase) 전자데이터베이스를 검색하였으며 검색일은 2009년 9월 8일부터 9일이다. 국내 문헌 database의 경우 keyword에 의한 색인 기능이 MEDLINE과 EMBASE, CENTRAL에 비하여 체계적이지 않아, 국내 문헌에 대한 검색을 보완하기 위하여 대한암학회지와 대한방사선종양학회지에 대하여 Hand searching을 실시하였다. 검색된 모든 문헌의 선정은 2개 조로 구성된 연구자들에 의하여 실시되었다.

## 문헌선정

모든 문헌에 대하여 2인의 연구자들이 독립적 검토를 일차적으로 실시하였고, 불일치가 있는 경우 제3의 연구자의 검토를 통하여 중재되었다. 제목 및 초록 등을 통해 연관된 문헌을 1차 선정하였고, 이 문헌들에 대하여 전문 확인을 실시하여 최종 선정하였다.

## 자료의 질 평가

비교연구의 경우 Cochrane review 가이드라인을 참고하여 근거에 유입된 비뚤림 위험가능성을 평가하기 위한 5가지 영역인 sequence generation, allocation concealment, blinding, incomplete outcome data, selective outcome reporting을 기반 하여 평가영역을 설정하였다. 비교를 시행하지 않은 연구의 경우 평가 도구로 MINOR를 이용하여 평가하였다. 2인의 독립적인 평가자가 평가를 시행하였고, 각각의 항목에 대하여 불일치는 제 3의 평가자와 확인 작업을 수행하였다.

## 자료추출

표준화된 자료추출 양식을 사용하여 1인의 임상연구원, 1인의 통계연구원이 자료를 추출하였다. 추출내용에 대해서 임상자료는 자문위원단의 확인을, 생존 자료에 대해서는 선임연구원의 검토를 거쳤다.

## 통계분석

비교를 시행한 Randomized controlled trial의 질환과 치료의 다양성으로 인하여 특정치료의 효과를 다른 치료의 효과와 비교하는 형식의 분석을 실시하는 것이 불가능하였다. 선정된 문헌에서 공통적으로 다루고 있는 반응과 생존의 데이터를 추출한 값을 이용하여 중앙생존(median survival) 값 과 1년 및 2년 생존을 그리고 반응률을 가중 통합하였다.

## 결과

880건의 검색된 문헌 중 선정제외기준을 통과한 34건의 임상시험 문헌이 최종 분석에 포함되었다. 이 중 6건이 비교임상시험 문헌 이었으며, 그 외 28건은 특정 조합의 항암화학요법에 대한 단일군 설계로써 수행된 연구였다.

34건의 분석대상 문헌에 대하여, 사용된 치료제와 대상 환자의 진단 기준 환자 특성을 요약하였고, 기존 문헌 간의 임상적 다양성과 이질성 그리고 비교연구가 희박한 기존 연구들의 설계상의 제한점 등을 고려하여 다양한 항암화학요법들 간의 치료효과에 대한 탐색적인 분석을 수행하였다.

1차 항암화학요법을 받은 CUP 환자의 중앙생존기간은 약 8.8 개월 정도로 추정되며 1년 생존률은 35%, 2년 생존률은 19% 정도로 추정되었다. 현재 보험 적용이 되고 있지 않는 taxane을 사용한 경우와 사용하지 않은 경우로 나누어 결과를 분석해본 결과, taxane을 사용한 경우 생존과 반응에 있어 그 사용으로 치료효과가 향상되는 경향이 관찰되었으며(9.4 vs 8.3 개월 중앙생존기간, 41 vs 31% 1년 생존률, 22 vs 16% 2년 생존률, 0.39 vs 0.29 반응률), 분석에 포함된 연구간 이질성을 일으키는 요인을

보정하였을 때에도 taxane 기반의 치료를 했을 때 생존 결과 향상의 경향은 뚜렷하게 유지되었으며, 통계적으로 유의한 1.5개월( $p=0.099$ ) 가량의 중앙생존기간의 향상과 8.4%( $p=0.023$ ) 가량의 1년 생존률의 향상을 추정할 수 있었다. Taxane과 platinum을 병용했을 때 의 1년 생존률은 41.8% 로서 platinum 을 포함하지 않은 taxane 병용요법의 경우(36.6%) 와 taxane을 포함하지 않은 platinum 병용요법 (32.11%) 보다 높고, taxane과 platinum을 모두 포함하지 않는 기타 병용요법의 경우보다 현저히 높았다(25.56%).

Platinum을 포함한 치료가 포함하지 않은 경우보다 높은 생존결과 및 반응률을 단순 소그룹 분석 결과에서 보였으나 (9.4 vs 8.3 개월 중앙생존기간, 41 vs 31% 1년 생존률, 22 vs 16% 2년 생존률, 0.39 vs 0.29 반응률), 연구간 이질성을 보정한 후에 이러한 차이의 경향은 미미한 것으로 관찰되었다.

병용된 항암제 수가 많을수록 생존결과가 향상되는 결과를 소그룹 분석에서 보였으나, 연구간 이질성 보정 후에는 더 이상 관찰되지 않았다. 비교적 근래에 등장한 새로운 regimen을 포함한 경우나 전통적인 regimen을 사용하는 경우로 나누어 볼 때 생존결과와의 차이는 거의 보이지 않았다.

단순 소그룹 분석을 통한 반응률 차이에 있어서는 기존의 치료법보다 최근에 등장한 taxane, gemcitabine, irinotecan 등을 조합한 치료법이 효과가 좋은 것으로 보였고 (29% vs 38%), 단일 요법 보다 2제 요법의 반응률이 높았고 3제 요법의 반응률이 뚜렷하게 높아지는 양상을 보였으나 (12% vs 29% vs 38%), 각 연구에 포함된 환자의 조직학적 특성, 간 전이 여부, 전이 양상 등을 보정한 후에 이러한 차이는 매우 미미하여 반응률 향상이 치료법에 기인한다고 볼 수 있는 근거는 뚜렷하게 나타나지 않았다.

## 결론

소그룹 분석에 근거한 탐색적 분석으로 수행된 본 연구 결과를 통하여 특정 치료간의 뚜렷한 우열을 확증할 수는 없었으나, 기존 연구들을 통해 축적된 근거를 정리하여 평가하고 통합하는 작업을 통하여 치료법에 따른 치료효과의 전반적인 방향성에 대한 확인과 제시가 가능하였다.

원발부위불명 전이암 환자에 대하여 시도되는 다양한 조합의 1차 항암화학요법 중에서

## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

taxane을 포함한 복합항암화학요법의 경우에 뚜렷한 생존기간 연장 및 생존률 향상이 관찰되었으며, taxane과 platinum을 병용했을 때 의 생존결과가 platinum 을 포함하지 않은 taxane 병용요법의 경우 및 taxane을 포함하지 않은 platinum 병용요법 보다 높고, taxane 또는 platinum을 포함하지 않는 기타 병용요법의 경우보다 현저히 높았으며, 이는 최적의 핵심조합으로서 taxane과 platinum의 병용에 대한 가설을 뒷받침할 수 있을 것이다.

이러한 결과는 원발부위불명 전이암 환자의 1차 복합항암화학요법에 대한 선택에 기초근거로 활용될 수 있을 것이며, 추가적인 임상연구를 통한 근거자료 생성에 필요한 기초 정보로 활용될 수 있을 것이다.

# 1. 서론

---

## 1.1 연구배경

### 1.1.1 원발부위불명 전이암의 현황

원발부위불명 전이암(Carcinoma of unknown primary; CUP)이란 그 조직형에 관계없이 진단당시 원발부위를 확인하기 위한 검사에도 불구하고 이를 찾지 못한 전이성 종양을 말한다.(Carcinoma of unknown primary site represent a heterogeneous group of metastatic tumors for which a workup as listed below fails to identify the site of origin at the time of diagnosis.)

원발부위를 찾기 위한 검사와 노력의 정도에는 이견이 존재하나 진료지침들의 정의에서 논하는 검사는 표 1과 같다.

Population based study에서 확인된 특징으로 환자의 2/3가 치료 받으며 중앙생존 기간 4~11개월이며, 15%만이 진단 후 1년간 생존한다. 그리고 2000년 전체 암발생의 2%로 보고되고 있으며 대부분 60세 이상의 환자이다.

### 1.1.2 원발부위불명 전이암의 중요성

전체 암종의 표준화발생률 추이는 1999년 10만명당 219.9건이었던 암발생률이 2005년 252.5건으로 증가하여 14.8% 증가되고 있으며, 우리나라의 2002년 원발부위불명 전이암의 암 등록건수는 1,318명(남자 757명, 여자 561명)으로 2002년 등록된 전체 암의 1.3%에 해당되며 원발부위불명 전이암의 전체 암환자에 대한 분률은 보고에 따라 다양하나 일반적으로 암환자의 2-6% 정도로 추정하고 있다.

또한 일반적으로 예후가 불량함이 알려져 있으나, 조직학적 아형에 따라서는 적절한 치료를 통하여 생존의 연장이 가능하기 때문에 감별진단과 치료가 중요하며, 이러한 치료에 대한 적절한 사회경제적 지원이 필요하다.

이와 같이 원발부위불명 전이암 환자가 인구의 노령화 및 암환자 증가와 함께 증가할 것이 예상된다.

**표1. 원발병소 확인을 위한 권장 검사**

Assessment suggested	Target patient population
<b>Minimal standard work-up</b>	
Thorough medical history and physical examination	All patients
Basic blood and biochemistry survey	All patients
CT scans of thorax, abdomen and pelvis	All patients
<b>Work-up for clinicopathological subsets</b>	
Mammography or breast MRI (optional)	Female with axillary adenopathy
Serum a-fetoprotein and b-human chorionic gonadotropin	Patients with midline metastatic disease
Serum prostate-specific antigen	Male with adenocarcinoma bone metastases
Head and neck CT scan or CT/PET scan (optional)	Cervical adenopathies with squamous cell carcinoma
Endoscopies	Must be sign or symptom oriented



## 1.2 연구필요성

### 1.2.1 현행 제도의 보완 필요성

우리나라의 암 환자의 건강보험 보장률은 2007년 71.5%로 다른 질환보다 높은 편이지만 원발부위불명 전이암의 경우 보험적용이 가능한 약제가 부족하고 건강보험심사평가원의 '암질환 사용약제 가이드라인'에서 원발부위불명암은 제외되어 있으며 다만 복막에서 발견된 암종(peritoneal carcinomatosis) 중 원발부위는 알 수 없으나 여성 환자인 경우 난소암에 준하여 치료가 인정되고 있다.

원발부위불명 전이암은 국내 임상 현장에서의 치료 결과에 대한 보고가 일부 있으나 아직 국내에서 근거에 기초한 표준적 치료에 대한 합의와 이를 연계한 정책결정이 부족하여 치료요법들이 급여 기준에 반영되기 위해서는 보다 체계적인 연구가 필요한 실정이다.

### 1.2.2 체계적 문헌고찰의 필요성

원발부위불명 전이암에 대한 국내외 연구가 증가하고 있으나, 원발부위불명 전이암이 조직학적으로 이질적인 질환의 집합체로서 아형에 따른 치료의 반응이 다르고, 각 연구마다 수행한 치료의 내용이 달라 현재까지의 연구 성과를 분류하고 통합하는 활동과 같은 연구가 증가되고 있으며, 소수의 피험자를 대상으로 시행된 임상시험에서 효과를 보인 치료를 무조건적으로 도입하기는 어려우며, 더욱이 여러 연구에서 결과가 일관되지 아니하는 경우에 혼란이 발생하며 이를 해소하기 위한 연구 활동이 필요하다.

또한 주요 암종에 편향되어 있는 연구와 정책의 수행으로 상대적으로 근거의 생성 및 도입과 확산이 더딘 낮은 빈도의 암종에 대하여 기존 수행된 연구의 결과로부터 근거를 생성하여 의료자원분배를 위한 판단의 근거로 활용하기 위하여 체계적 문헌고찰이 필요하다.

## 1.3 연구목적

원발부위불명 전이암 치료에 대한 합리적 의사결정을 위하여 체계적 문헌 고찰을 통해 원발부위불 전이암의 유형별로 치료법을 확인하고 이의 유효성을 평가하여 활용 가능한 최선의 치료법에 대한 근거를 제시하기 위하여 환자집단에 대한 정의(Population), 치료법(Intervention), 비교대상(Comparator), 결과변수(Outcome) 등의 핵심질문을 구체적이고 명확하게 정의하며, 연구대상, 인구집단, 연구 설계 등을 고려하여 검색어를 선정하고, 검색 데이터베이스를 구체화하는 문헌검색전략을 수립하고, 미리 설정한 선정/제외 기준에 따라 문헌을 선정하고, 선정된 문헌의 질평가를 통하여 메타분석 대상 문헌을 최종 선택하여 미리 정한 양식의 요약표에 요약하고, 기존에 제시된 일차 연구들의 결과들에서 일관성 확인 한다.

각 연구결과를 종합하여 그래프로 제시 및 동질성 검정을 거쳐 통합효과크기를 산출하고, 연구간 이질성이 나타나는 경우 그 원인을 탐색하고 출판 과정에 의한 잠재적 비뮴림 평가를 위해 깔때기그림 제시 및 통계적검정을 실시, 제시함으로써 각 치료법의 유효성 분석 결과를 최종적으로 고찰 및 해석하고자 한다.

## 2. 선행연구 및 현황

---

## 2.1 국내연구현황

기존 국내 연구는 치료효과를 입증하기 위한 비교 임상시험보다는 환자군 연구로서, 진료경험에 기반 하여 예후인자와 가능성 있는 치료제에 대한 가설을 제기해 주는 연구가 주를 이루면 표 2와 같다.

표2. 원발부위불명 전이암의 주요 국내연구 내용 요약

제목	년도	저자	환자수	치료	추적기간	치료결과	예후인자
원발부위 불명의 전이암의 예후인자	1999	조은경 외	141명	시스플라틴 47명, 기타 29명	152주	중앙생존 27주 1년 생존 20%	폐, 간 전이, 활동도, 복막전이
경부림프절 종대로 발현한 원발부위불명의 전이암	2004	김태용 외	84명	국소치료, 항암화학치료 (시스플라틴)	6.4년	중앙생존 9개월	신체활동도, 선암, 타장기 전이와 장기수
원발부위 불명의 선암	2001	송서영 외	81명	시스플라틴 기본 항암요법	-	중앙생존 5.6개월	활동도, 초기치료 반응여부

## 2.2 국외연구현황

Abbruzzese 등은 췌장상림프절전이, 복막전이, Neuroendocrine carcinoma에서 좋은 예후 인자이며, 남성, 많은 전이 수, 간전이, 선암은 나쁜 예후를 가지고 있고 시스플라틴 사용유무가 예후에 있어 차이 없음을 보고하고 있다.

인종, 환경, 유전학적 차이에서 비롯한 치료에 대한 반응과 유해반응의 차이나 표 3과 같이 현재 NCI clinical trial registry에 등록된 진행 중인 연구목록과 같은 전향적 비교임상시험을 통하여 국내 환자에서 적절한 치료법 개발이 필요하다.

표3. 현재 진행 중인 원발부위불명 전이암에 대한 임상시험

Title	Phase	Type	Age	Protocol ID
Capecitabine, Carboplatin and Weekly Paclitaxel for Patients With Solid Tumors and Adenocarcinoma of Unknown Primary	I, II	Treatment	≥ 18	OSU-0317, NCT00201734
LBH589, Paclitaxel, Carboplatin +/- Bevacizumab for Solid Tumors	I	Treatment	≥ 18	SCRI REFMAL 121, NCT00556088
Pilot Study of Cyclophosphamide and Cryoablation in Patients With Advanced or Metastatic Epithelial Solid Cancer	un-specified	Biomarker/Laboratory analysis, Treatment	≥ 18	JHOC-J0685, NA_00003073, J0685, NCT00499733

### 3. 연구방법

---

## 3.1 문헌검색 전략

### 3.1.1 국외문헌의 검색

국외문헌은 MEDLINE, EMBASE, Cochrane central register of controlled trial(CENTRAL)의 3개의 전자데이터베이스를 검색하였다. 언어에 제한을 두지 않았으며, MEDLINE, EMBASE, Cochrane central register of controlled trial(CENTRAL)의 검색일은 2009년 8월 24일부터 9월 1일이다. 각 전자데이터베이스별 검색 전략을 다음과 같다.

표4. Ovid MEDLINE의 검색전략

Index	Search	Result
1	(cancer or carcinom* or neoplas* or malignan* or tumor or tumor).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	2201336
2	(unknown primary or unknownorigin or occult primary).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	12156
3	Neoplasms, Unknown Primary.mp. or Neoplasms, Unknown Primary/	2225
4	(1 and 3) or 2	5500
5	Randomized controlled trials.mp. or Randomized Controlled Trial/	348337
6	Randomized controlled trial.pt.	283687
7	Random allocation.mp. or Random Allocation/	67239
8	Double blind method.mp. or Double-Blind Method/	104994
9	Single blind method.mp. or Single-Blind Method/	13606
10	Clinical trial.pt.	461395
11	(clinic\$ adj trial\$1).tw.	137379
12	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	101811
13	Placebos.mp. or Placebos/	29513
14	Placebo\$.tw.	120725
15	Randomly allocated.tw.	11532
16	(allocated adj2 random).tw.	650
17	Randomised controlled trials.mp.	5880

18	exp Clinical Trial/	598596
19	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	64251
20	exp Clinical Trials as Topic/	224000
21	review.pt.	1500883
22	Case report.tw.	147939
23	Letter.pt.	669806
24	Historical article.pt.	278024
25	(or/5-18)	824710
26	(or/19-24)	2691369
27	25 not 26	411
28	4 and 27	411

#### 표5. EMBASE의 검색전략

Index	Search	Result
1	'unknown primary'/exp OR 'unknown primary' OR 'unknown origin' OR 'occult primary'	11328
2	'cancer'/exp OR cancer OR carcinom* OR neoplas* OR malignan* OR 'tumor'/exp OR tumor	3105623
3	'cancer'/exp AND of AND unknown AND primary AND site	6476
4	#1 AND #2 OR #3	9633
5	clinical AND trial	852196
6	randomized AND controlled AND trials	53648
7	'randomization'/exp	57562
8	double AND 'blind'/exp AND procedure	94340
9	single AND 'blind'/exp AND procedure	43032
10	crossover AND procedure	28773
11	'placebo'/exp	225000
12	randomized AND controlled AND trial\$.tw.	0
13	rct.tw.	0
14	random AND allocation.tw.	0
15	randomly AND allocated.tw.	0
16	allocated AND randomly.tw.	0
17	allocated AND adj2 AND random.tw.	0
18	single AND blind\$.tw.	0



## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

19	double AND blind\$.tw.	2
20	treble OR triple AND adj AND blind\$.tw.	0
21	placebo\$.tw.	1
22	prospective\$.tw.	0
23	prospective AND 'study'/exp	318102
24	case AND 'study'/exp OR case AND report.tw. OR abstract AND report OR 'letter'/exp	1419547
25	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1193548
26	#25 not #24	875446
27	#26 and #4	354

## 표6. Cochrane central register of controlled trial의 검색전략

Index	Search	Result
1	(Neoplasms, Unknown Primary)	9124 (5228)
2	(Neoplasms, Unknown Primary) and (therapy) in Clinical Trials	3888
3	(Neoplasms, Unknown Primary) and (Therapeutics)	111 (40)
4	(Neoplasms, Unknown Primary) and (Therapeutics) and (intervention studies)	74 (4)
5	(Neoplasms, Unknown Primary) and (Therapeutics) or (intervention studies)	66052 (40451)
6	(Therapeutics) or (intervention studies)	76150 (50123)
7	(#1 AND #6)	4396 (659)
8	'unknown primary' OR 'unknown origin' OR 'occult primary'	0
9	(unknown primary ) or (unknown origin):ti or (occult primary):au	2607 (755)
10	(unknown primary ) or (unknown origin) or (occult primary)	3068 (1041)
11	(cancer ) or (carcinom* ) or (neoplas* ) or (malignan* ) or (tumor )	70698 (60747)
12	(#9 OR #10)	3068 (1041)
13	(#12 AND #11 AND #5)	683 (45)
14	(#12 AND #11 AND #1)	869
15	(#12 AND #11 AND #1)	241

### 3.1.2 국내문헌의 검색

국내문헌은 KoreaMed, 한국학술정보(Kiss), 한국교육학술정보원(Riss4u), 한국의학 논문database(KMbase) 전자데이터베이스를 검색하였으며 검색일은 2009년 9월 8일부터 9일이다.

각 Database별 검색 Keyword는 모두 원발부위불명 and 암, 전이암, 암 and 치료법, 전이암 and 항암제, 항암제, 방사선치료이었다.

## 3.2 문헌선정기준과 선정방법

### 3.2.1 선정기준과 배제기준

#### 3.2.1.1 선정기준(Inclusion criteria)

CUP 치료에 관한 연구로서, 원발병소를 확인하기 위해서 먼저 복부 Computerized tomography를 시행하고, 흉부 Computerized tomography, 또는 X-ray를 시행한 연구를 선정기준으로 하였다.

#### 3.2.1.2 배제기준(Exclusion criteria)

원저가 아닌 문헌(예: 종설, Letter 등), non-consecutive case series, case report, 중복출판 연구, 단일 regimen의 효과를 끝까지 측정하지 않고 switch 하는 연구, 두경부 Squamous cell CUP에 관한 연구를 배제 기준으로 하였다.

### 3.2.2 문헌선정의 과정

모든 문헌에 대하여 2인의 연구자들이 독립적 검토를 일차적으로 실시하였고, 불일치가 있는 경우 제3의 연구자의 검토를 통하여 중재되었다. 제목 및 초록 등을 통해 연관된 문헌을 1차 선정하였고, 이 문헌들에 대하여 전문 확인을 실시하여 최종 선정하였다.

## 3.3 질평가의 방법

### 3.3.1 무작위 연구

무작위 연구의 질평가는 Cochrane Collaboration의 비뚤림 위험(Risk of bias) 평가도구를 사용하였다. 비뚤림 위험 평가 도구는 Sequence generation, Allocation concealment, Blinding, Incomplete outcome data, Selective outcome reporting, Other source of bias의 6개 도메인으로 구성이 되어 있으며, 부록 3에 도구의 양식을 제시하였다.

문헌의 질평가는 2명의 평가자가 각각 독립적으로 수행하였고, 연구자 간 이견이 있을 경우 연구회의를 통해 의견을 조정하였다.

질평가의 판정은 표7과 같으며, 총 6건의 연구에 대하여 평가를 수행하였다. 각 평가 영역에 대한 세부 내용은 다음과 같다.

① Sequence generation: 순서생성

- Yes: 순서 생성의 적절함(심플한 무작위 배정, blocked randomization, stratified randomization등)
- No: 순서 생성의 부적절함(생일, 주민등록번호, 입원일 등)
- Unclear: 불충분한 근거, 판단 모호

② Allocation concealment: 배정순서은폐

- Yes: 적절한 방법에 의한 배정순서 은폐(중앙에서 무작위배정 관리, 불투명하고 봉인된 봉투 이용 등)
- No: 배정순서 은폐를 시행하였으나 은폐방법 부적절, 언급이 없는 경우

③ Blinding: 배정군 또는 평가에 대한 눈가림 적용

- Yes: 결과의 비뚤림을 최소화할 수 있는 눈가림 방법 채택 또는 객관적인 평가방법 이용(예, 기계를 이용한 자동 측정)
- No: 눈가림을 시행하지 않음
- Unclear: 눈가림이 결과에 영향을 미칠 수 있음에도 눈가림 시행하지 않음, 판단 모호

④ Incomplete outcome data: 불완전한 결과 자료

- Yes: 연구에 등록시킨 대상수와 최종분석군 대상수가 일치함(Intention-to-treat)

- No: 결측치에 성과가 영향을 받는 경우, As-treated (per-protocol) 분석법

⑤ Selective outcome reporting: 결과에 대한 선택적 보고 가능성

- 특별히 언급된 것이 없음

⑥ Other source of bias: 다른 잠재적인 요인들

- 특별히 언급된 것이 없음

표 7. RCT 질평가 판정기준

Yes	낮은 비뚤림의 위험
No	높은 비뚤림의 위험
Unclear	판단 모호

### 3.3.2 비무작위 연구

비무작위 연구의 질평가는 Slim 등(2003)이 개발한 Methodological Index for Non-Randomized Studies(MINORS)를 활용하였다. MINORS는 2000년 이후 개발되었으며 신뢰도와 타당도 검증을 마친 비무작위 연구의 질평가를 위한 best tool로 인정받고 있다. 평가 항목은 ① 분명한 연구목적이 있는가, ② 환자가 연속적으로 모집되었는가, ③ 데이터가 전향적으로 수집되었는가, ④ 연구목적에 적절한 결과를 제시하였는가, ⑤ 연구결과가 비뚤림 없이 평가되었는가, ⑥ 추적기간은 적절했는가, ⑦ 탈락이 5% 미만 인가, ⑧ 연구크기가 전향적으로 계산되었는가의 공통항목과, 대조군이 있는 경우, ⑨ 적절한 대조군이 있었는가, ⑩ 연구군 모집이 동시적으로 이루어졌는가, ⑪ 연구군의 기저상태가 유사했는가, ⑫ 적절한 통계분석방법을 사용했는가에 대한 추가항목이 있다. 비교가 없는 비무작위 연구는 1-8번까지의 공통항목만을 평가하며 비교대상이 있는 연구는 공통항목과 함께 9-12번까지를 추가하여 평가한다.

본 연구에 포함된 비무작위 연구는 비비교연구로써 Single arm study, Trial, Non-RCT, case series이다. 이 중 37번 연구는 3개의 trial을 병렬형태로 제시한 연구로 trial 간 비교 분석을 시행하지 않아 각 trial을 독립적 연구로 간주하였다. 따라서 본 연구에 포함된 비무작위 연구는 비교집단이 존재하지 않아 부록 3과 같이 공통항목에 대하여 평가를 질평가를 수행하였다. 질평가의 판정기준은 표8과 같으며 총 28편의 연구에 포함된 30개의 trial에 대하여 평가를 수행하였다.

원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

문헌의 질평가는 2명의 평가자가 각각 독립적으로 수행하고 연구자간 이견이 있을 경우 연구회의를 통해 조정하였으며 필요시 제3자의 중재의견을 수령하였다.

표 8. Non-RCT 질평가 판정기준

0	언급이 되어 있지 않음
1	언급이 되어 있지만 부적절함
2	언급이 되어 있고 적절함

## 3.4 질평가 결과

### 3.4.1 무작위 연구

Sequence of generation, Allocation concealment, Blinding, Incomplete outcome 도메인의 평가영역에 대한 판정결과는 표 9와 그림 1에 제시하였다. selective outcome reporting 의 경우 incomplete outcome data와 함께 계획서 없이는 평가가 어려운 항목으로 이에 해당하는 단서가 발견되면 있는 것으로 간주하기로 하고 평가하였으나 대상 문헌이 전향적으로 수행되었고, 그 결과 보고에 있어 연구방법에 기술하고 있는 내용을 충실히 기술하고 있어 특별히 지적할 사항을 찾을 수가 없었다. Other source of bias도 같은 이유로 특이사항이 없었다.

Sequence of generation 평가 영역에 대해 문헌 4건(Palmeri, S., V. Lorusso, et al. 2006, Assersohn, L., A. R. Norman, et al. 2003, Huebner, G., H. Link, et al. 2009, Dowell, J. E., A. M. Garrett, et al. 2001)이 무작위 배정과정을 적합하게 시행하였다고 기술되어 있었고, 나머지 문헌 2건 (Culine, S., A. Lortholary, et al. 2003, Shildt, R. A., P. S. Kennedy, et al. 1983) 은 무작위 배정과정에 대해 언급이 없었다.

Allocation concealment 평가 영역에 대해 문헌 6건 중 1건만이 배정순서 은폐에 대해 기술을 하였다.

Blinding 평가 영역에 대해 문헌 6건 모두 눈가림이 적절하게 이루어진 문헌은 없었으나 Culine, S., A. Lortholary, et al. 2003 문헌에서 survival에 대해서는 눈가림에 대한 언급이 없었으나 response에서는 평가자에 대한 눈가림에 대해 언급이 있었다.

Incomplete outcome 평가 영역에 대해서는 문헌 6건 모두가 Intention-to-treat 분석을 시행하였다.

### 3.4.2 비무작위 연구

비무작위 연구에 대한 질평가 결과는 표 10에 제시되었다. 질평가 결과 공통항목 평가 점수의 범위는 8점과 14점이었다.

세부 평가항목별 점수 분포를 살펴보면 항목 1(분명한 연구목적이 있는가)과 항목 3(데이터가 전향적으로 수집되었는가)은 모든 연구가 2점을 획득하였고, 항목 2(환자가 연속적으로 모집되었는가)는 1개의 연구를 제외한 모든 연구가 2점을 획득하였다. 항목 4(연구목적에 적절한 결과를 제시하였는가)에서 2점을 획득한 연구는 8개이고 항목 5(연구결과가 비뚤림 없이 평가되었는가)에서는 모든 연구가 0점을 받았다. 항목 6(추적기간은 적절했는가)과 항목 7(탈락이 5% 미만 인가), 항목 8(연구크기가 전향적으로 계산되었는가)에서 2점을 획득한 연구는 각각 26개, 19개, 9개였다.

원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

표 9. RCT 질평가 결과의 정리

Reference No.	Study design	Sequence of generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome	Selective reporting	Other source of bias
1	RCT	Yes	No	No	Yes	특별히 언급할 것이 없음	
2	RCT	Unclear	No	No	Yes		
3	RCT	Yes	Yes	No	Yes		
4	RCT	Unclear	No	No	Yes		
5	RCT	Yes	No	No	Yes		
6	RCT	Yes	No	No	Yes		

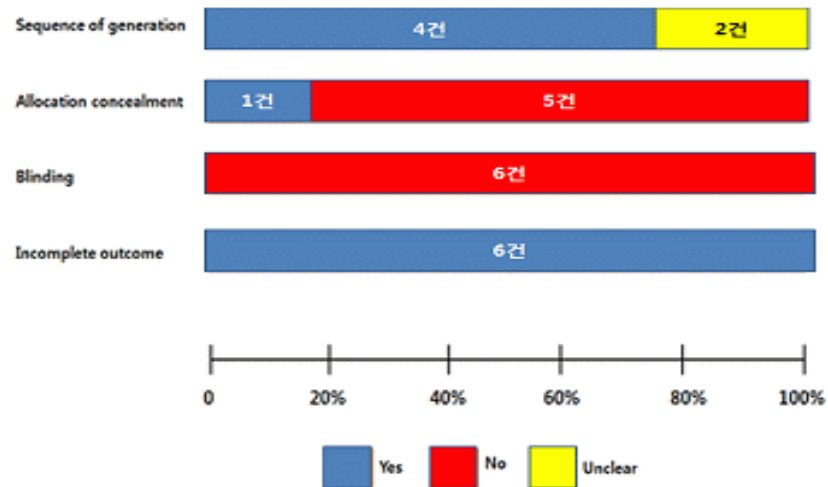


그림 1. RCT의 질평가 차트

표 10. Non-RCT 질평가 결과의 정리

Reference No.	Study design	항목1 분명한 목적	항목2 환자가 연속적으로 포함	항목3 데이터의 전향적으로 수집	항목4 연구목적에 적절한 결과	항목5 연구결과가 비돌림 없이 평가	항목6 추적기간은 적절	항목7 탈락이 5% 미만	항목8 연구크기가 전향적으로 계산	총점
7	SAT	2	2	2	2	0	2	2	2	14
8	SAT	2	2	2	2	0	2	2	2	14
9	SAT	2	2	2	2	0	2	1	2	13
10	SAT	2	2	2	2	0	2	2	0	12
11	SAT	2	2	2	2	0	2	2	2	14
12	SAT	2	2	2	2	0	2	2	2	14
13	SAT	2	2	2	2	0	2	2	2	14
14	SAT	2	2	2	2	0	2	2	2	14
15	SAT	2	2	2	1	0	2	2	0	11
16	SAT	2	2	2	1	0	2	2	2	13
17	SAT	2	2	2	2	0	2	2	0	12
18	SAT	2	2	2	2	0	2	2	2	14
19	SAT	2	2	2	2	0	2	1	0	11
20	SAT	2	2	2	0	0	2	1	0	9
21	SAT	2	2	2	2	0	2	2	0	12



## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

22	SAT	2	2	2	0	0	2	2	0	10
23	SAT	2	2	2	0	0	2	2	0	10
24	SAT	2	2	2	0	0	1	1	0	8
25	SAT	2	2	2	0	0	2	1	0	9
27	SAT	2	2	2	2	0	2	2	0	12
28	SAT	2	2	2	0	0	0	2	0	8
29	SAT	2	2	2	2	0	2	1	1	12
30	SAT	2	2	2	0	0	2	1	0	9
31	SAT	2	2	2	0	0	1	1	0	8
32	SAT	2	2	2	0	0	0	1	0	7
33	Trial-1	2	2	2	2	0	2	2	0	12
33	Trial-2	2	2	2	2	0	2	1	0	11
33	Trial-3	2	2	2	2	0	2	1	0	11
34	Non_RCT	2	2	2	2	0	2	2	0	12
36	case series	2	1	2	0	0	2	2	0	9

## 3.5 자료추출전략

### 3.5.1 추출 내용

연구 디자인 부분에서는 연구설계, 추적기간, 연구국가에 대하여, 연구대상에서는 대상 환자의 특성으로 예후와 관련된 조직형, 전신상태, 간전이 여부 등에 대하여 자료를 추출하였다.

중재 시술 부분에서는 항암화학치료의 종류, 병용치료, 사용약제에 대하여 자료를 추출하였다.

연구결과로 본 연구에서 보고자한 생존과 반응율을 정리하였다. 생존은 중앙생존기간, 1년 생존율, 2년 생존율을 추출하였고, 반응률은 전체 평가가능 병변 중에서 완전반응과 부분반응의 수로서 정의하였다.

### 3.5.2 추출 양식

부록 4의 자료 추출 양식을 참고한다.

### 3.5.3 추출 방식

2 명의 평가자가 각각 독립적으로 선정된 문헌을 읽고, 자료추출양식에 맞추어 추출하였다. 그리고 그 결과를 비교하여 일치되지 않는 부분은 2 명의 연구자가 확인하여 합의점을 찾도록 하며, 2 명의 연구자에 의하여 합의점이 만들어지지 않는다면 제 3의 연구자가 정리하도록 하였다.

## 3.6 자료요약

선정된 문헌은 문헌번호를 부여하고, 문헌별로 연구 수행지, 연구 설계, 사용된 항암 치료요법, 각 연구별 환자 선정 및 제외기준, 그리고 CUP 진단방식을 정리하였다.

또한, 각 연구에 포함된 환자의 특성을 파악하기 위하여 성별 및 histological 특성과 performance status (ECOG) 및 주요 metastasis site, 그리고 대상자의

이전치료 여부 등을 정리하여 요약하였다.

## 3.7 통계분석

### 3.7.1 통계분석의 일반원칙

대부분 단일군 연구이므로 비교분석을 수행하지 않았으며, 군 별로 사용된 항암요법을 구분하여 범주별로 결과변수 값의 통합추정량을 추정하였다.

통합추정량을 산출하기 위한 통계적 모델에 대한 일반적 원칙은 같은 범주 내에 존재하는 연구간 세부적인 이질성을 고려하여 random effects model을 기본으로 분석하였다. 그리고 연구간 결과치의 통계적 이질성은 forest plot을 통해 연구 간에 신뢰구간 및 치료효과 추정치에 공통적인 부분이 있는지 시각적으로 확인하였고, I<sup>2</sup>를 통하여 이질성의 정도를 정량적으로 확인하였다. 출판 비뮌림에 대한 평가는 Egger's 출판 비뮌림 추정방법 및 검정법을 사용하여 수행하였다.

본 체계적 문헌고찰에서의 통계분석은 치료법 간 비교를 수행하여 결론을 유도하고자 하지 않으며, 임상 현장에서의 임상가들의 현장 가설에 대한 탐색을 시도 하고자한다. 탐색하고자 하는 잠재적인 가설은 아래와 같으며 이를 위하여 치료법을 범주와 하여 분석을 수행하였다.

- 기존에 사용된 항암화학요법들을 유사 계열별로 구분 하였을 때 눈에 띄 만한 효과를 보이는 특정 그룹이 있는가.
- Platinum 항암화학요법이 다른 치료법에 대하여 우선적으로 고려되어야 할 것인가.
- Platinum 항암화학요법 에 사용되는 platinum 제제 간 유효성에 다른 양상을 보이는가.
- 비교적 새로운 regimen 으로 알려진 taxane, gecitabine, irinotecan 등이 출현한 이후 이들을 사용한 치료법의 결과는 유효성 측면에서 주목할 만한 진보를 보이는가.

### 3.7.2 평가변수 및 분석 방법

#### 3.7.2.1 Survival

추정을 위한 결과변수로 Median survival time, 1 year survival rate, 2

year survival rate를 사용하였다. 중앙 생존률과 1년 및 2년 생존률을 추정하고 의 95% 신뢰구간을 산출하여 연구별로 제시하였으며, 동일 범주로 구분된 연구 간에 통합하여 통합 추정치를 산출하였다.

통합방법은 분산의 역수를 이용한 가중 평균치를 산출하는 방식을 이용하였으며 중앙 생존률 또는 1년 및 2년 생존률과 이들의 표준오차에 대한 정보가 문헌에 직접보고 된 경우 이를 자료로써 추출하였으나, 대부분의 경우는 표준오차나 신뢰구간의 정보가 제공 되지 않았으므로 이를 보고된 생존곡선을 통해 통계적으로 추산하여 사용하였다.

중앙 생존률이나 1년 및 2년 생존률의 추정치가 보고되지 않은 경우에도 생존곡선이 문헌에 보고된 경우 생존곡선의 정보를 이용하여 상기 추정치를 추산하였다.

### 3.7.2.2 Response

추정결과변수로는 Response rate을 사용하였다. 각 연구별로 반응률을 계산하고, 이의 분산을 통계적으로 산출하여 각 연구별 신뢰구간을 제시하였으며, 분산의 역수를 이용한 가중평균을 이용하여 통합 추정치를 산출하였다.

### 3.7.2.3 통합추정치의 보정

추정된 생존기간, 생존율, 반응율에 대하여 주요 예후인자를 가진 환자의 분율과의 관계를 확인하는 방법으로 이질성을 초래하는 요인들을 탐색하였다. 분석에 고려된 주요 요인은 여성의 분율, moderate to well differentiated adenocarcinoma환자의 분율, ECOG 2이상 환자의 분율, 간전이 양성자의 분율, 다발성 전이 양성자의 분율이었다.

탐색결과 유의한 것으로 확인된 요인은 효과의 차이를 포함하는 multiple meta-regression model에 포함하여 이들 인자들이 보정된 차이의 정도를 제시하였다.

## 4. 연구결과

---

## 4.1 평가에 포함된 문헌

검색된 문헌은 국외문헌의 경우 MEDLINE 398건, EMBASE 504건, Cochrane Central Register of Controlled Trial(CENTRAL) 241건이었고, 국내문헌의 경우 학술데이터베이스 10건, 한국교육학술정보원 3건, 한국의학논문데이터베이스 2건이었다. 추가적으로 국내문헌에 대하여 hand search를 시행하여 4개의 문건을 검색하여 1,184건의 문헌을 검색하였다.

이 중 문헌관리 프로그램 및 수작업을 통해 중복문헌을 제외한 후 남은 문헌은 880건이었다. 초록 및 제목에 대한 검토를 통하여 CUP의 치료와 관련이 없는 781개의 논문을 배제하였고, 내용을 확인하는 수작업에서 중복출판 4개와 원저가 아닌 경우 3개를 확인할 수 있었다.

그 결과 남은 92개 문헌에 대하여 선정 제외기준을 적용하였다. 진단기준에 대한 기술이 없는 13개가 배제되고 대상자 전원에 대하여 복부 CT를 시행하지 않은 20개의 연구가 제외되고, 대상자 전원에 대하여 흉부 CT 또는 X-ray를 시행하지 않은 경우 1건, 그리고 x-ray 시행 사실만을 기록하고 그 부위를 상술하지 않은 연구 1건이 배제되어 총 57건의 연구가 남아있다.

이 57개 논문에 대해서 전문 검토를 시행하여 원발부위 불명의 두경부 전이암 연구 15개를 제외하고, 중복출판 4건, 후향적 차트리뷰 1건, 두 가지 이상의 치료법을 교대로 사용한 경우 3건을 제외하고 총 34건의 연구에 대하여 질평가를 수행하였다. [그림2].

전체 34건의 연구 중에서 RCT는 6건이었고, 27건의 single arm trial, 그리고 1건의 consecutive case series가 있었다[표11, 표12]. 선정제외기준을 거쳐 포함된 국내에서 수행된 연구는 1건 있었고 single arm trial이었다.

모든 연구가 서면동의를 취득을 필수로 하고 있었으며, 개별연구의 선정기준으로서 적절한 진단검사법에 따른 검사 끝에 원발병소를 확인할 수 없는 원발부위불명전이암을 가지고 있었다. 하지만 진단을 위한 검사방법을 연구에 따라 다양하였고 이로 인한 연구의 이질성이 우려되었다. 자문회의를 통하여 얻는 최소한의 선정기준으로 지정된 복부 CT와 흉부

## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

CT또는 X-ray 검사를 제외한 검사들은 필요에 따라 행하여졌으며 그 내용을 요약 제시하였다.

대부분의 연구들은 치료에 대한 반응을 보기 위하여 measurable disease를 가지는 병을 대상으로 하였다. 하지만, 26번 Park 등은 실제 unfavorable group의 많은 대상자들이 measurable lesion을 가지고 있지 않아 이들을 포함하여 생존기간을 측정하였음을 명시하고 measurable lesion이 없는 환자를 연구대상으로 포함하였다. 3개월 이상의 여명이 남은 환자들을 대상으로 하는 것은 대부분의 연구에서 공통되며 연령은 18세~75세 사이가 대부분이었으나 일부 연구는 18세 또는 70~75세의 연령상한 또는 하한만을 제시하였다.

정상 골수 기능, 신기능, 간기능을 공통적으로 전제하고 있었으나 연구마다 기준에서 약간의 차이를 확인할 수 있었다. 백혈구 수치는 3000~4000이상, 혈소판 수치는 100000 이상을 보통 제시하였고, 혈청 크레아티닌은 1.5 이하, 혈청 빌리루빈은 1.5이하가 보통이었다. AST, ALT에 대해서 기관 검사실의 정상치의 3배 이하를 기준으로 한 연구가 있는 한편, 간전이 없는 환자에서는 2배 이하, 간전이가 있는 환자에서는 5배 이하를 기준으로 한 연구들이 있었다.

예후와 관련된 주요 인자로서 performance status는 대부분의 연구들이 ECOG기준을 이용하여 0, 1, 2까지를 포함대상으로 하였다. 하지만, 20번 Parnis등의 연구에서는 PS 3의 환자도 대상이 되었고, 전체 43명의 대상자 중 PS 3인 환자가 3명이고 기술되지 아니한 환자가 9명이 있었다. 그리고 12번 Hainsworth등의 연구에서는 PS 0,1만이 대상이 되어 다른 연구에 비하여 상태가 나쁜 환자들이 배제된 상태에서 수행되었다 볼 수 있었다. 또한 선정기준으로 ECOG 기준을 이용하지 않은 연구가 2개 있었다. 31번 Lenzi, R.등의 연구는 Zubrod 기준으로 0,1 만을 대상으로 하였고, 34번 Gill, I.등의 연구는 Karnofsky performance scale>60%를 기준으로 하였다.

대부분의 환자들이 chemotherapy-naive 한 사람들이었으나 연구에 따라서는 1회의 항암화학치료를 허락하는 경우도 있었다. 그런데 모든 대상자가 1차 치료에 실패하거나 특별히 예후가 나쁜 것이 예상되는 환자들을 모은 경우들이 연구 12번, 25번, 30번, 31번이었고 이들 연구의 결과는 다른 연구들에 비하여 예후가 불량할 것이 예상되었다.

한편, 기존에 치료방법이 잘 확립되어 있는 조직학적, 임상적으로 좋은 예후가 예상되는

대상자들(favorable subset)에 대한 배제 과정을 제시하였으나 이에 대한 기술은 연구마다 달랐다. 연구들에서 주로 거론하고 있는 특징들로서 임상적으로 isolated squamous cell carcinoma of the cervical lymph nodes, women with isolated axillary lymphadenopathy or predominant peritoneal carcinomatosis, men < 50 years of age with poorly differentiated carcinoma in the mediastinum and/or retroperitoneum 등이며 조직학적으로 poorly differentiated adenocarcinoma, small cell type, neuroendocrine differentiation 등이 있었다. 그러나 이를 일관되게 배제하고 있음을 기술하고 있지 않아 연구별 favorable subset의 규모는 대상자 특성으로 명백히 제시하고 있지 않은 경우 파악하는 것이 어려웠다.

9번 Pentheroudakis 등의 연구에서 저자는 예후에 따라서 환자를 두 군으로 나누어 모집하여 치료의 결과를 보고 있으며, 33번 Saghatchian 등의 연구는 조직형에 따라서 환자를 다른 군으로 배정하여 치료반응과 예후를 관찰하는 연구이다. 한편 선정 및 배제기준에 대하여 상세히 기술하고 있지 않은 연구로는 19번, 22번, 24번, 31번으로 선정기준으로 단순히 CUP의 확인과정과 확인여부만을 밝히거나 배제기준을 기술하지 아니하였다 [표13].



원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

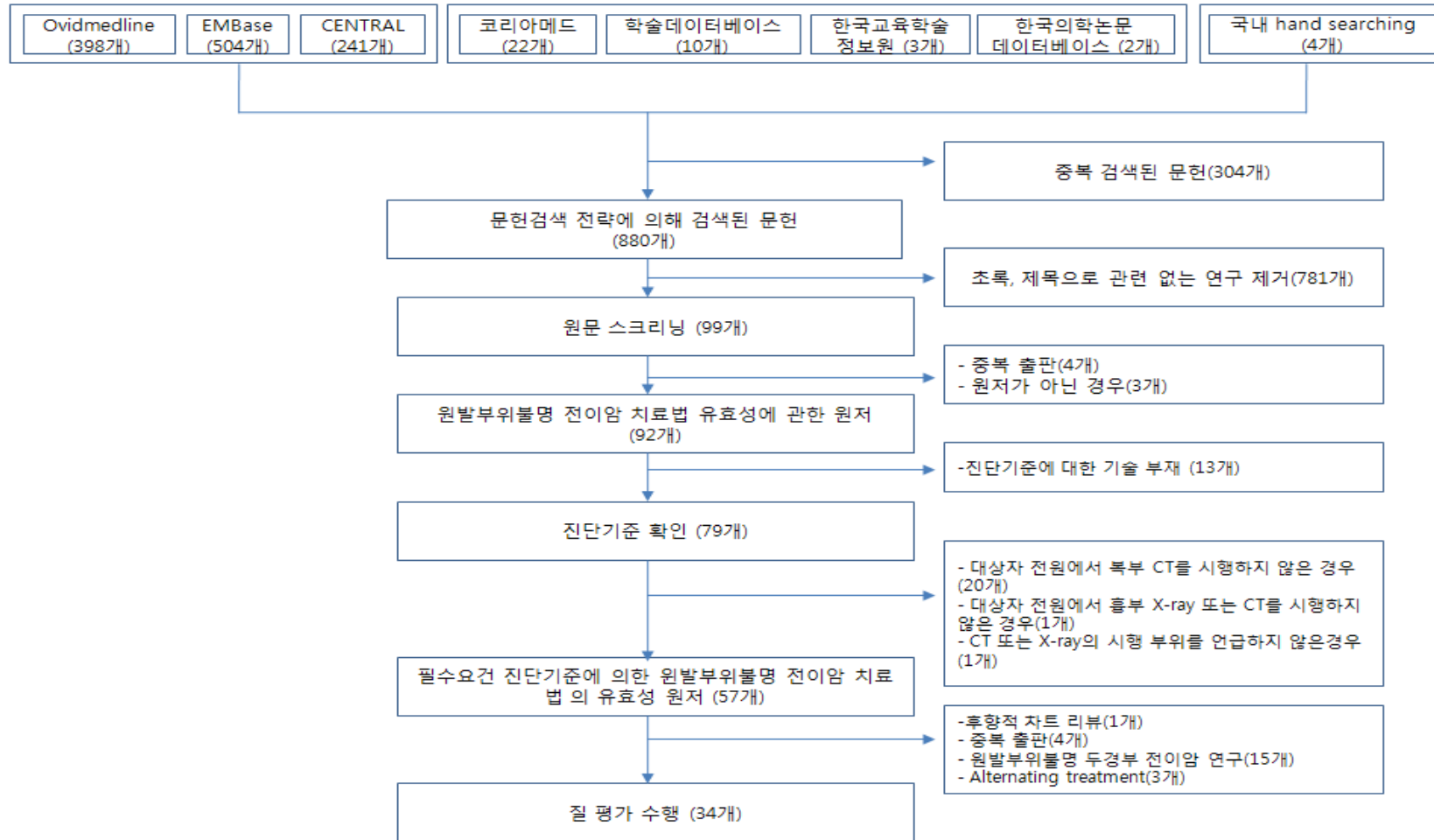


그림 2. 문헌검색과 선정의 흐름

표 11. RCT 대상의 특징

RCT	Tx Group 1													Tx Group 2														
	Antineoplastic Agents	N	Sex		Histology				ECOG			Metastasis			Antineoplastic Agents	N	Sex		Histology				ECOG			Metastasis		
			M	F	1	2	3	4	0	1	≥2	Liv er	Bon e	>1			M	F	1	2	3	4	0	1	≥2	Liv er	Bo ne	>1
1	cisplatin, paclitaxel, gemcitabine	33	25	8	25	0	0	8	10	22	1	8	7	14	cisplatin, gemcitabine, vinorelbine	33	27	6	23	0	0	10	12	20	1	10	11	15
2	cisplatin, gemcitabine	39	26	13	26	12	0	1	16	17	6	21	10	29	cisplatin, irinotecan	40	18	22	24	10	0	4	13	20	7	21	16	30
3	5-fluorouracil	45	28	17	15	10	0	20	2	31	12	30	2	22	5-fluorouracil, mitomycin	43	20	23	18	13	0	12	8	20	15	21	2	17
4	5-fluorouracil	20	-	-	-	-	-	-	12			-	-	-	cyclophosphamide, 5-fluorouracil, doxorubicin	16	-	-	-	-	-	-	13			-	-	-
5	carboplatin, paclitaxel	42	23	19	-	-	-	-	14	20	5	23	8	36	gemcitabine, vinorelbine	45	27	18	-	-	-	-	9	25	10	29	8	37
6	carboplatin, etoposide	17	10	7	14	3	0	0	6	4	6	11	7	11	paclitaxel, 5-fluorouracil, leucovorin	17	10	7	11	5	1	0	6	9	3	10	4	10

\*Histology: 1-Moderate to well differentiated Adenocarcinoma, 2-poorly differentiated Adenocarcinoma+Undifferentiated Adenocarcinoma, 3- Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation, 4-Others

원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

표 12. Non-RCT 대상의 특징

No of Tx Arm	Ref No.	Antineoplastic Agents	N	Sex		Histology				ECOG			Metastasis			2nd line Tx
				M	F	1	2	3	4	0	1	≥2	Liver	Bone	>1	
1	7	oxaliplatin,capecitabine	51	35	16	7	44	0	0	21	20	5	20	5	-	x
2	8	carboplatin,irinotecan	45	23	22	21	10	0	14	19	22	4	8	4	32	x
3	9_1	carboplatin,docetaxel	24	9	15	-	-	-	-	16	8	0	0	0	8	x
4	9_2	carboplatin,docetaxel	23	12	11	-	-	-	-	13	7	3	9	5	13	x
5	10	oxaliplatin,irinotecan	47	33	14	19	25	0	3	16	20	11	27	13	27	x
6	11	carboplatin,gemcitabine,capecitabine	33	19	14	22	10	0	1	9	15	9	20	0	10	x
7	12	bevacizumab, erlotinib	51	22	29	19	11	4	17	6	43	2	-	-	11	O
8	13	carboplatin,gemcitabine	50	23	27	-	-	-	-	10	28	12	38	6	-	x
9	14	carboplatin,paclitaxel	22	13	9	15	-	-	7	7	13	2	17	3	-	x
10	15	carboplatin,etoposide,doxorubicin	102	54	48	38	50	0	14	51	43	8	27	31	89	x
11	16	docetaxel,gemcitabine	36	23	12	16	20	0	0	13	20	3	15	14	26	x
12	17	cisplatin,gemcitabine,etoposide	40	25	5	15	10	0	5	8	18	4	6	9	27	x
13	18	cisplatin,5-fluorouracil,mitomycin	31	18	13	22	5	1	3	6	20	5	7	0	16	x
14	19	cisplatin,doxorubicin,cyclophosphamide	22	13	9	8	14	0	0	-	-	-	6	4	12	x
15	20	cisplatin,5-fluorouracil,epirubicin	43	27	16	-	-	-	-	12	12	7	16	0	31	x
16	21	carboplatin,paclitaxel	77	32	45	33	41	0	3	-	-	-	19	9	17	x

17	22	carboplatin,etoposide,epirubicin	62	36	26	24	7	0	31	19		43	22	10	-	x
18	23	carboplatin,paclitaxel,etoposide	55	27	28	30	21	2	1	7	42	6	9	2	14	x
19	24	cisplatin,5-fluorouracil,etoposide	46	-	-	26	0	0	16	9	29	2	-	-	-	x
20	25	gemcitabine,irinotecan	40	20	20	15	17	6	2	2	36	2	-	-	-	O
21	26	cisplatin,paclitaxel	37	20	14	31	0	0	6	29		8	12	12	35	x
22	27	cisplatin,docetaxel	5	1	4	4	0	0	1	3	1	1	-	-	-	x
23	28	carboplatin,paclitaxel,gemcitabine	120	64	56	63	36	0	21	27	77	16	51	27	78	x
24	29	carboplatin,paclitaxel,5-fluorouracil	60	39	21	0	0	0	60	10	45	5	-	-	-	x
25	30	gemcitabine	39	21	18	23	12	3	1	-	-	-	-	-	-	O
26	31	paclitaxel	11	5	6	9	2	0	0	1	10	0	-	-	-	O
27	32_1	carboplatin,paclitaxel,etoposide	71	35	36	34	30	6	1	9	50	12	-	-	43	x
28	32_2	cisplatin,docetaxel	26	13	13	13	11	2	0	10	10	6	-	-	19	x
29	32_3	carboplatin,docetaxel	47	25	22	18	28	0	1	9	26	12	-	-	32	x
30	33_1	cisplatin,etoposide,ifosmide,bleomycin	30	15	15	0	30	0	0	6	17	7	3	8	17	x
31	33_2	cisplatin,5-fluorouracil,interferon	18	6	12	18	0	0	0	9	8	1	6	0	8	x
32	34	cisplatin,etoposide	16	9	7	6	9	0	1	-	-	-	5	8	10	x

\* Histology: 1-Moderate to well differentiated Adenocarcinoma, 2-poorly differentiated Adenocarcinoma+Undifferentiated Adenocarcinoma, 3- Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation, 4-Others

원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

표 13. 개별연구의 선정과 제외 기준

Ref ID	국가	Study Design	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	Diagnostic W/U
1	이탈리아	RCT	measurable disease, ECOG 0-2, age between 18 years and 75 years, a life expectancy > 12 weeks, written informed consent. white blood cells 3000/mL, platelets 100,000/mL, hemoglobin 9.5 g/dL, bilirubin <1.5 mg/dL, aspartate and alanine aminotransferase levels <3 times the upper limit of normal, and creatinine <2.0 mg/dL	significant comorbidities (uncontrolled diabetes, active systemic infections, a history of severe coronary artery disease or myocardial infarction within the last 6 months, psychiatric conditions, the presence of central nervous system metastases, a history of other cancers within the previous 5 years, and pregnancy or lactation **subgroups that were suitable for well-defined treatments (ie, women with adenocarcinoma involving axillary lymph nodes as the only site of disease, women with papillary serous carcinoma of the peritoneum, patients with squamous cell carcinoma that involved either cervical or inguinal lymph nodes only, patients with poorly differentiated carcinomas that suggested germinal tumors and with elevated levels of b-human chorionic gonadotropin and/or a-fetoprotein, and patients with carcinoma that involved a	<ul style="list-style-type: none"> <li>- complete history</li> <li>- physical examination</li> <li>- blood chemistry urinalysis</li> <li>- mammography</li> <li>- thoracic and abdominopelvic computed tomography scans</li> <li>- bone scan</li> <li>- endoscopic</li> <li>- light microscopic</li> </ul>

				single, potentially resectable site)	
2	프랑스	RCT	age older than 18 years; histologically confirmed CUP; no previous chemotherapy; ECOG 0, 1, or 2; measurable disease; absolute neutrophil count >1,500/ L, platelet count > 100,000/ L, serum creatinine concentration >1.25x upper normal limit, or creatinine clearance more than 60 mL/min; normal function tests for liver(serum bilirubin level <1.25x upper normal limit); and cardiac ejection fraction greater than 50%	subsets with specific well-defined treatment (ie, women with adenocarcinoma that involved only axillary lymph nodes, women with papillary serous carcinoma of the peritoneum, patients with squamous carcinoma that involved only cervical or inguinal lymph nodes, carcinomas with neuroendocrine features, and patients with carcinoma that involved a single potentially resectable tumor site), symptomatic brain metastases, history of previous malignancy with the exception of skin cancer or cervical carcinoma- in-situ, pregnant or lactating women, or severe coexistent medical illnesses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- history</li> <li>- physical examination</li> <li>- chemistry profile</li> <li>- chest roentgenograms</li> <li>- computerized tomography scan of the abdomen and pelvis</li> <li>- mammography</li> <li>- directed radiologic</li> <li>- light microscopic diagnosis</li> </ul>
3	영국	RCT	histologically or cytologically confirmed CUP adequate bone marrow function (platelets >100 109/l, white blood count >3 109/l, neutrophils >1.5 109/l), renal function(serum creatinine <132 mmol/l, urea <10.7mmol/l) and	intracerebral metastases, history of other malignancy (apart from adequately treated non-melanotic skin cancer or carcinoma in situ of the uterine cervix), uncontrolled angina pectoris or clinically significant cardiac dysrhythmias, pregnancy or any psychological condition	<ul style="list-style-type: none"> <li>- complete medical history</li> <li>- physical examination</li> <li>- full blood count and film (for red cell fragmentation)</li> <li>- serum biochemistry</li> <li>- Computed tomographic (CT) scans of the chest, abdomen, pelvis</li> </ul>

## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

			<p>hepatic function (bilirubin &lt;30 mmol/l).</p> <p>Patients had to have a good performance status (PS)(Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 0-2)and a life expectancy of more than 3 months</p>		
4	미국	RCT	<p>histological diagnosis of adenocarcinoma of unknown primary</p>	<p>Identification of primary site, previous chemotreatment</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- history and physical examination</li> <li>- chest X-ray</li> <li>- three urinalyses</li> <li>- six stools for occult blood</li> <li>- abdominal CT or echsonography</li> <li>- mammogram, acid phosphatase</li> <li>- bronchoscopy, barium enema, upper GI series, proctoscopy, gallium and thyroid scans</li> </ul>
5	독일	RCT	<p>histologically/cytologically proven adeno- or undifferentiated metastatic CUP ECOG PS &lt;3, adequate bone marrow, renal and hepatic function (absolute neutrophil count &gt;1000/ml, thrombocytes &gt;100,000/ ml, creatinine&lt;2x UNL, bilirubine&lt;2x UNL, AST/ALT&lt;5x UNL), no prior chemotherapy, and the</p>	<p>Patients with resectable disease, men with features of the extragonadal germ cell cancer syndrome, &lt;50 years, lymph node involvement predominantly retroperitoneal or mediastinal), and women with predominant axillary lymph nodes and suspected breast cancer Pregnant women</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Complete history, physical examination</li> <li>- chest X-ray</li> <li>- CT scan of chest and abdomen</li> <li>- upper intestinoscopy</li> <li>- colonoscopy</li> <li>- mammography (in women)</li> <li>- PSA, AFP, and hCG(in men)</li> <li>- directed workup of symptomatic</li> </ul>

			absence of brain metastasis or severe comorbidity. Age within 18-80		areas
6	미국	RCT	histologically confirmed CUP ECOG < 3 serum creatinine < 1.5 mg/dL a bilirubin level < 1.5 mg/dL	Identification of primary tumor prior chemotherapy squamous cell carcinoma males with a PSA . 20 ng/mL or who were age < 45 years with a predominant tumor mass in a midline position Women with axillary lymph nodes as the sole site of disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>- history and physical examination</li> <li>- stool guaiac test</li> <li>- chest radiography</li> <li>- complete blood count</li> <li>- routine chemistries</li> <li>- computed tomography scan of the abdomen and pelvis</li> <li>- Men also had their a-fetoprotein, b-human chorionic gonadotropin, and prostate specific antigen (PSA) levels tested at the time of initial evaluation. Women had their CA 125 and CA 15-3 tested, and mammography</li> </ul>
7	독일	SAT	CUP	Favorable subset: female with axillary LN, Hitology: small cell, NECA, SqCCa, ECOG > 2, prior CTx, 2nd malignancy, brain metastasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- chest and abdomen CT</li> <li>- abdominal ultrasound</li> <li>- endoscopy, colonoscopy, mamography</li> <li>- PET(optional)</li> </ul>
8	일본	SAT	diagnosed as having CUP chemotherapy naive age > 20 years life expectancy of at least 3 months an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of p2	active infection, bowel obstruction, interstitial pneumonitis, uncontrolled severe heart disease, uncontrolled diabetes mellitus, pregnant or lactating women, symptomatic brain metastasis, severe coexistent medical illness or a past history of hypersensitivity	<ul style="list-style-type: none"> <li>- complete history</li> <li>- physical examination</li> <li>- chest X-ray</li> <li>- whole-body computed tomography</li> <li>- blood counts and blood chemistry examinations</li> </ul>



## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

			<p>the presence of a measurable lesion as assessed by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (Therasse et al, 2000)</p> <p>adequate organ function (total leukocyte count<math>\times</math>3000 per ml or absolute neutrophil count<math>\times</math>1500 per ml, platelet count<math>\times</math>100 000 per ml, serum total bilirubin<math>\leq</math>1.5 mg dl 1, serum alanine aminotransferase<math>\leq</math>2 times the upper limit of normal, serum creatinine<math>\leq</math>1.5mg dl 1)</p>	<p>to drugs massive pleural effusion or ascites that required drainage or active concomitant malignancy</p> <p>subgroups that were suitable for well-established treatments (i.e., men with blastic bone metastases showing features of adenocarcinoma and elevated PSA, women with axillary lymph nodes as the only site of disease showing features of adenocarcinoma, woman with papillary serous carcinoma of the peritoneum, patients with either cervical or inguinal lymph node involvement only with features of squamous cell carcinoma, patients with poorly differentiated carcinomas suggestive of germ cell tumour with elevated levels of AFP and/or b-HCG, patients with low-grade, well-differentiated neuroendocrine carcinoma and patients with carcinoma involving a single, potentially resectable site)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- urinalysis</li> <li>- pharyngeal, upper gastrointestinal, lower gastrointestinal or barium enema endoscopy, mammography, bone scintigraphy</li> </ul>
9	그리스	SAT	<p>histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma or poorly differentiated carcinoma were eligible if no primary tumour</p> <p>chemonaive performance status (PS)</p>	<p>presence of central nervous system metastases, active coronary artery disease, heart failure, other major medical illnesses, life expectancy shorter than 12 weeks isolated axillary adenopathy,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- history</li> <li>- physical examination</li> <li>- blood and urine chemistry</li> <li>- chest x-ray</li> <li>- computerised tomography (CT) of</li> </ul>

			was 0-2 by ECOG, granulocyte count 1 500/ml, platelet count 100 000/ml, serum creatinine 5.15 mg/dl, bilirubin 5.15 mg/dl and AST/ALT 2x-5x the upper limit of normal in the absence or presence of liver metastases respectively and measurable or evaluable disease	isolated squamous cell cervical or inguinal adenopathy and patients with elevated germ cell serum markers (Alpha-fetoprotein, Human Chorionic gonadotropin) or abnormal serum PSA	the abdomen/pelvis - mammography, endoscopic, Hematoxylin-eosin light microscopy
10	그리스	SAT	a performance status 0, 1 or 2, AST, ALT <2.5xN, or AST and ALT <5xN in the presence of liver metastases, bilirubin <1.5 xN, ANC > 1,500, PLT >100,000, haemoglobin >8.0 and sCr <1.5	locally treatable disease, central nervous system metastases not controlled with previous radiation therapy, female subjects with peritoneal or axillary lymph node carcinoma of unknown primary site, male subjects with elevated serum levels of prostate-specific antigen, -human chorionic gonadotropin or alpha- fetoprotein, previous chemotherapy, concomitant uncontrolled, non-malignant disease (heart failure or uncontrolled coronary disease, uncontrolled diabetes mellitus, active infection, chronic diarrhoea or unresolved bowel obstruction/ sub- obstruction), other malignancies and pre-existing peripheral neuropathy	- history and physical examination - basic blood and biochemistry survey - urinalysis - fecal occult blood test - computed tomography scans of thorax, abdomen and pelvis, - directed imaging studies - endoscopies - Immunohistochemical evaluation
11	미국	SAT	cytologic or histologic confirmation	brain metastases well-defined treatment	- complete history

## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

			of metastatic carcinoma ages 18 years or older, Zubrod performance status (PS) 2, and adequate organ function as defined by neutrophils 1500/mm <sup>3</sup> , platelets 100,000/mm <sup>3</sup> , serum creatinine 2.0 mg/dL, and bilirubin 1.5 mg/dL effective contraception during treatment One prior chemotherapy regimen without carboplatin, gemcitabine, or capecitabine	approach (isolated squamous cell carcinoma of the cervical lymph nodes, women with isolated axillary lymphadenopathy or predominant peritoneal carcinomatosis, men 50 years of age with poorly differentiated carcinoma in the mediastinum and/or retroperitoneum) active systemic malignancy or any serious comorbid medical or psychiatric condition	<ul style="list-style-type: none"> <li>- physical examination</li> <li>- laboratory evaluation</li> <li>- computed tomography of the chest, abdomen and pelvis</li> <li>- mammography</li> <li>- immunohistochemical staining</li> </ul>
12	미국	SAT	histologies included adenocarcinoma, poorly differentiated adenocarcinoma, and poorly differentiated carcinoma **previous treated or advanced liver metastasis, predominant bone metastasis, 3 or more visceral metastasis *** ECOG 0,1, Neutrophile>1000, PLT>75000, Bil<1.5xN, Cr<2.0, 18years or older, swallow oral medication	CTx within 4 weeks of study entry, previous Tx with EGFR inhibitors or angiogenesis inhibitors **recent MI, stroke ***active brain metastasis, concurrent infection, Surgery within 28 days, Gastrostomy, grade 4 thromboembolic event, coagulopathy or bleeding diathesis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- complete history,</li> <li>- physical examination</li> <li>- chemistry profile</li> <li>- computed tomography scans of the chest and abdomen</li> <li>- directed radiologic work-up of the symptomatic areas</li> </ul>
13	호주	SAT	adenocarcinoma, large-cell carcinoma, undifferentiated carcinoma and carcinoma 'not otherwise specified', 18 years of age	Squamous cell carcinoma, small-cell carcinoma/neuroendocrine carcinoma and serous/papillary carcinoma, Prior chemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>- immunohistochemistry</li> <li>- CT scan of chest, abdomen and pelvis</li> <li>- mammography</li> </ul>

			or over, ECOG performance status of 0-2, life expectancy of greater than 3 months, measurable or evaluable disease		- endoscopy, colonoscopy, bronchoscopy
14	미국	SAT	performance status of 0-2, a life expectancy of at least 3months, neutrophil count > 1500/ mm3, platelet count >100,000/mm3, creatinine < 1.5 mg%, total serum bilirubin < 1.5 mg/dL, and alanine aminotransferase (ALT) less than 2.5 times upper limit of the institutional normal range, Bidimensional measurable disease, recovery from prior surgery or radiation therapy, negative serum pregnancy test,	another active malignancy, except for adequately treated basal cell, squamous cell skin cancer, or in situ cervical cancer. Pregnant or lactating women. Patients with ACUP in subsets with well-defined treatments: women with disease involving only axillary lymph nodes, women with isolated peritoneal disease, carcinoma involving a single resectable site, and midline lymph node disease compatible with extragonadal germ cell tumors	- complete history - physical examination - chemistry profile - computed tomography (CT) scan of the chest, abdomen, and pelvis - directed workup of symptomatic sites(imaging and/or endoscopy) - immunohistochemical stains
15	이탈리아	SAT	bidimensionally measurable disease, age 70 years or less, ECOG performance status <3, WBC >4000; platelets>100 000, creatinine and urea <1.5xN(upper limit of normal), bilirubin <1.5xN; liver enzymes<3xN	carcinoma or undifferentiated tumour in cervical nodes as the only site of disease previous diagnosis of cancer at known sites, coexistent cardiac failure or ischaemia, psychiatric disorder or other severe medical illness and less than 3 months of life expectancy	- haematological and biochemical investigation - tumour markers - chest X-ray - abdominal ultrasound - CT of abdomen and thorax - bone scan - immunohistochemistry

## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

16	프랑스	SAT	age 18 years; histologically confirmed CUP (well or poorly differentiated adenocarcinoma, poorly differentiated carcinoma); no previous chemotherapy; an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0, 1, or 2; measurable disease; an absolute neutrophil count (ANC) 1500/ L, a platelet count 100,000/ L, a serum creatinine concentration 1.25 times the upper limit of normal or creatinine clearance 50 mL/mn, a serum bilirubin level 1.25 times the upper limit of normal; a cardiac ejection fraction 50% by echocardiographic or radionuclide cineangiography	inclusion in subsets with specific well defined treatment (i.e., women with adenocarcinoma that involved only axillary lymph nodes, women with papillary serous carcinoma of the peritoneum, patients with squamous carcinoma that involved only cervical or inguinal lymph nodes, patients with carcinoma with neuroendocrine features, and patients with carcinoma that involved a single potentially resectable tumor site), ***symptomatic brain metastases, a history of previous malignancy with the exception of skin cancer or cervical carcinoma in situ, pregnant or lactating women, and women with severe coexistent medical illnesses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- history</li> <li>- physical examination</li> <li>- chemistry profile</li> <li>- chest roentgenograms</li> <li>- computed tomography scan of the abdomen and pelvis</li> <li>- mammography</li> <li>- directed radiologic</li> <li>- light microscopic diagnosis</li> <li>- Immunoperoxidase staining</li> </ul>
17	스페인	SAT	<70 years old, Treatment had to be the first-line therapy, performance status (PS) <3, adequate bone marrow function (white blood cell count $\geq 4000/\mu\text{l}$ and platelets $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ ), normal liver function (bilirubin $\leq 1.5$ mg/dl) and normal renal function (creatinine $\leq 1.5$ mg/dl) Patients with	treatable tumours, such as women with adenocarcinoma involving only axillary lymph nodes or the peritoneal cavity, patients with squamous cell carcinoma involving only cervical lymph nodes, patients with a suspected germ cell tumour indicated by clinical characteristics and patients with prostate-specific antigen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- physical examination</li> <li>- chemistry profile</li> <li>- computed tomography scan of the chest, abdomen and pelvis</li> <li>- mammography</li> <li>- colonoscopy, fibrogastroscopy and bronchoscopy</li> </ul>

			<p>brain metastasis were also eligible for the protocol if they had undergone surgery and/or radiotherapy treatment previous to chemotherapy. Painful bone lesions could be treated with palliative radiotherapy before the beginning of the treatment</p>	<p>elevated in their plasma or stained in their tumour **recent heart attack, congestive heart failure or other severe coexistent medical illness **history of previous malignancy within 5 years, with the exception of skin carcinoma or cervical carcinoma in situ; or pregnancy or lactation</p>	
18	영국	SAT	<p>chemo-naïve, performance status of &lt;3, adequate haematological, renal and liver function</p>	<p>tumour markers, radiology and/or the clinical scenario were in keeping with primary prostatic cancer(PSA 410 ng ml<sup>-1</sup> and/or bone only disease in a male), ovarian or primary peritoneal cancer (women with only peritoneal disease and Ca125 450 U ml<sup>-1</sup>), or germ cell neoplasm (predominantly midline poorly differentiated tumour in a male under the age of 50, with or without elevated bHCG or AFP), or if they had nodal disease only which was localised to a single lymph node region</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- medical history and physical examination</li> <li>- full blood count, serum biochemistry and tumour markers</li> <li>- Plain chest radiographs</li> <li>- abdominopelvic CT scans</li> <li>- mammography</li> <li>- chest CT scan, pelvic ultrasound, endoscopy, barium studies, bone scintigraphy(optional)</li> </ul>
19	프랑스	SAT	<p>All the investigations to locate the primary site were unsuccessful before the inclusion. Adequate renal (creatinine ,120 mmol/l), hematologic</p>	<p>not described</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Computed tomography scans of the pelvis, abdomen, and chest</li> </ul>

## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

			(absolute neutrophil count $\geq 3 \times 10^9/l$ and platelets $\geq 100 \times 10^9/l$ ), and liver functions (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase $\leq 2.5$ U/l) were required for entry in the study and before each new treatment cycle. Normal cardiac function was assessed. At least one metastatic lesion had to be measurable clinically or radiologically.		
20	호주	SAT	chemotherapy-naïve, performance status 0, 1, 2 or 3, were under 75 years, had adequate renal, liver and bone marrow function and bidimensionally measurable disease	severe cardiac disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>- complete history</li> <li>- physical examination</li> <li>- biochemistry profile</li> <li>- serum markers (including AFP, HCG and PSA)</li> <li>- chest X-ray</li> <li>- CTscan of the abdomen</li> <li>- directed radiological work up of any symptomatic areas</li> </ul>
21	그리스	SAT	measurable or assessable disease assessed by radiologic evaluation within 14 days of enrollment. It was also required to have a minimum life expectancy of 3 months and a World Health Organization performance	cardiac arrhythmias, symptomatic heart failure, history of myocardial infarction, pre-existing neuropathy, newly documented brain metastases, and serious illnesses including uncontrolled infections and psychiatric disorders. Female patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>- complete history</li> <li>- detailed clinical examination</li> <li>- blood chemistry</li> <li>- urinalysis</li> <li>- test for occult blood in stools</li> <li>- chest radiograph</li> </ul>

			<p>status of 0 to 2.</p> <p>Patients had to be chemotherapy-naïve, be aged 18 to 75 years, and have adequate hematologic, renal, and hepatic functions defined by a granulocyte count greater than 1.5 × 10<sup>9</sup>/L, platelet count greater than 150 × 10<sup>9</sup>/L, serum creatinine level within normal limits, bilirubin level less than 1.5 times the upper normal limit, and AST two times the upper normal limit in patients without liver metastases and five times the upper normal limit in patients with documented liver metastases</p>	<p>with adenocarcinoma involving only axillary lymph nodes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- abdomen and pelvis computed tomography</li> <li>- symptom- or sign-directed imaging or endoscopic studies</li> </ul>
22	그리스	SAT	<p>minimum life expectancy of 3 months and to be of a performance status 0-2 without an underlying severe disease</p>	<p>not described (5years before the study #21)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- haematological and biochemical screen, serum tumour markers</li> <li>- chest radiograph</li> <li>- CT scan of abdomen and pelvis</li> <li>- endoscopies</li> </ul>
23	미국	SAT	<p>Well diff adenocarcinoma, Poorly diff adenocarcinoma, poorly diff carcinoma, poorly diff neuroendocrine carcinoma, sq-cell carcinoma **no previous chemo **PS of 0-2, a life expectancy</p>	<p>Patients with ACUP in subsets with well-defined treatments: women with adenocarcinoma involving only axillary lymph nodes, SqCCa only in cervical or inguinal region, carcinoma involving a</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- complete history,</li> <li>- physical examination</li> <li>- chemistry profile</li> <li>- chest X-ray</li> <li>- computed tomography scans of</li> </ul>



## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

			of at least 3months, measurable disease, ANC > 1500, PLT >100,000, creatinine < 1.5 mg%, bilirubin < 1.5 mg/dL, ALT less than 2.5 times upper limit of the institutional normal range, Bidimensional measurable disease	single resectable site, and clinical picture suggesting germ cell tumors ** recent MI, CHF, other severe coexisting medical conditions, brain metastasis	the abdomen - directed radiologic work-up of the symptomatic areas
24	미국	SAT	PS 0-3, normal renal function, normal hepatic function, normal peripheral blood counts	previous treatment	- medical history - physical examination - chest X-ray - computed tomography scans of the abdomen, pelvis - sputum cytology - mammography - gynecological examination - head and neck, gastrointestinal
25	미국	SAT	Histology: adenocarcinoma, poorly differentiated adenocarcinoma, poorly differentiated carcinoma, poorly differentiated neuroendocrine carcinoma, and poorly differentiated squamous carcinoma ***Patients were required to have received one previous chemotherapy regimen for carcinoma of an unknown primary site. Previous therapy could not have included treatment with either	Active untreated brain, meningeal metastasis	- history, physical examination - complete blood counts - serum chemistry profile - computed tomography (CT) scan of the chest and abdomen - specific radiologic or endoscopic evaluation

			<p>gemcitabine or irinotecan, unless the patient had previously achieved either an objective response or stable disease to a regimen containing 1 of these agents, and had been off therapy for an interval of greater than 3 months</p> <p>**WBC &gt;4000; platelets &gt;100 000, normal liver and kidney function</p>		
26	한국	SAT	<p>18 and 70 years old, performance status 0-2, adequate cardiac function; adequate bone marrow function ; WBC &gt;3500, neutrophil count &gt; 1500/ mm3, platelet count &gt;100,000/mm3, creatinine &lt; 1.5 mg%, total serum bilirubin &lt; 2 mg/dL, AST two times the upper normal limit in patients without liver metastases and five times the upper normal limit in patients with documented liver metastases</p>	<p>women with an adenocarcinoma involving only axillary lymph nodes; women with an adenocarcinoma involving only the peritoneal cavity; patients with a squamous cell carcinoma involving only cervical lymph nodes or inguinal lymph nodes; patients with a PDC consistent with a germ cell tumour involving isolated midline structures or with elevated levels of human chorionic gonadotrophin or alpha-fetoprotein, or patients with a single, small, potentially resectable tumour ***another uncontrolled serious illness, a history of previous malignancy within 5 years with the exception of a skin carcinoma or a cervical carcinoma in situ, and brain or meningeal metastases ****pregnancy and lactation</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- complete history, physical examination</li> <li>- chemistry profile</li> <li>- chest X-ray</li> <li>- computed tomography of the chest, abdomen, and pelvis</li> <li>- mammography(in women)</li> <li>- directed work-up of any symptomatic areas</li> <li>- light microscopic</li> </ul>

## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

27	일본	SAT	age between 18 and 75 years, PS 0-2, life expectancy >8 weeks, measurable lesions, No prior chemotherapy	subsets with specific, well-defined treatments were excluded. These subsets included women with adenocarcinoma that involved only axillary lymph nodes, patients with squamous cell carcinoma that involved only cervical lymph nodes or inguinal lymph nodes, and patients with carcinoma that involved a single potentially resectable tumor site	<ul style="list-style-type: none"> <li>- complete history, physical examination</li> <li>- blood and urine chemistry profile</li> <li>- chest X-ray</li> <li>- CT of the abdomen and pelvis</li> <li>- gastrofibroscopy</li> <li>- mammography</li> <li>- directed work-up of any symptomatic areas</li> <li>- light microscope pathology</li> </ul>
28	미국	SAT	chemotherapy-naïve, performance status 0, 1 or 2, were under 75 years, had adequate renal, liver and bone marrow function(WBC>4000, PLT>100000) and Liver function(Bil<1.5) bidimensionally measurable disease	subsets known to have good prognostic features were excluded from this study. These subsets included women with adenocarcinoma involving only axillary lymph nodes or the peritoneal cavity, patients with squamous cell carcinoma involving only cervical lymph nodes or inguinal lymph nodes, patients with poorly differentiated carcinoma consistent with a germ cell tumor (ie, isolated midline structures, multiple pulmonary nodules, or elevated levels of betahuman chorionic gonadotropin or alpha-fetoprotein), men with prostate-specific antigen elevated in	<ul style="list-style-type: none"> <li>- history and full physical examination</li> <li>- laboratory tests (complete blood counts, and a chemistry profile including liver function tests, electrolytes, and renal function tests, as well as serum calcium, glucose, and uric acid measurements)</li> <li>- chest radiograph</li> <li>- CT of the abdomen and pelvis</li> <li>- tumor marker screening</li> <li>- (GI) studies, bronchoscopy, mammography, and radionuclide bone scan, Biopsy specimens</li> </ul>

				<p>their plasma or stained in their tumor, patients with a single, small, potentially resectable tumor, patients with neuroendocrine carcinomas, and patients with poorly differentiated neoplasms not otherwise classified</p> <p>***recent myocardial infarction, congestive heart failure, or other severe coexistent medical illnesses; a history of previous malignancy within 5 years with the exception of skin carcinoma or cervical carcinoma in situ; pregnancy or lactation; or brain or meningeal metastases.</p>	
29	미국	SAT	<p>Eligible patients included those with metastatic squamous carcinoma from any of the following sites: head and neck, esophagus, bladder (transitional cell carcinoma patients also were eligible), cervix, vagina, vulva, anus, skin, and unknown primary site.</p> <p>**previously untreated or treated with one previous chemotherapy regimen</p> <p>*** leukocyte count greater than or equal to 3000/mL and platelet count</p>	<p>*Patients with squamous carcinoma of the lung</p> <p>**history of congestive heart failure</p> <p>***second- or third-degree heart block</p> <p>****allergy to drugs mixed with cremophor solubilizer.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- complete history, physical examination</li> <li>- chemistry profile</li> <li>- chest x-ray</li> <li>- computed tomography scan of the chest, abdomen, and pelvis</li> <li>- mammography</li> <li>- directed workup of any symptomatic areas</li> <li>- microscopic pathologic</li> </ul>

## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

			greater than or equal to 100,000/mL; Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0, 1, or 2; serum creatinine level less than or equal to 1.5 mg/dL;		
30	미국	SAT	Eligible histological diagnoses included adenocarcinoma, poorly differentiated adenocarcinoma, poorly differentiated carcinoma, and poorly differentiated neuroendocrine carcinoma. Patients were required to have received at least one and no more than two chemotherapy regimens ***Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0, 1, or 2; measurable or evaluable disease; normal bone marrow function (white blood cell count [WBC] $\geq 4000/\mu\text{l}$ , platelets $\geq 100,000/\mu\text{l}$ ); and normal liver and kidney function	Previous treatment with gemcitabine **brain or meningeal metastases	<ul style="list-style-type: none"> <li>- complete history, physical examination</li> <li>- routine laboratory evaluation (complete blood counts, electrolytes, chemistry profile, and urinalysis)</li> <li>- chest radiograph</li> <li>- electrocardiogram</li> <li>- computerized tomography of the chest and abdomen</li> </ul>
31	미국	SAT	Dx of UPC **Zubrod PS $\leq 2$ , granulocyte $>1500$ , PLT $>100000$ , Cr $<1.5$ ***prev Tx of cisplatin and 5-FU containing regimen	not described	<ul style="list-style-type: none"> <li>- complete history and physical examination</li> <li>- complete blood counts</li> <li>- chemistry profile</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>- chest radiograph</li> <li>- computerized tomography of the abdomen</li> <li>- directed workup of symptomatic areas</li> </ul>
32	미국	SAT	<p>WDA, PDA, PDC, PD-NECA, SqCCa, performance status 0, 1 or 2, were under 75 years, had adequate renal, liver and bone marrow function(WBC&gt;4000, PLT&gt;100000) and Liver function(Bil&lt;1.5)</p>	<p>Better prognostic subset(women with adenocarcinoma that involved only axillary lymph nodes, women with papillary serous carcinoma of the peritoneum, patients with squamous carcinoma that involved only cervical or inguinal lymph nodes, patients with carcinoma with neuroendocrine features, and patients with carcinoma that involved a single potentially resectable tumor site)), Lymphoma, sarcoma, melanoma, WD-NECA,                  ** recent MI, CHF                  ***another uncontrolled serious illness, a history of previous malignancy within 5 years with the exception of a skin carcinoma or a cervical carcinoma in situ, and brain or meningeal metastases                  ****pregnancy and lactation</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medical history and physical examination</li> <li>- stool hemocult test</li> <li>- chest X-ray</li> <li>- abdominal and pelvic CT scan</li> <li>- mammogram</li> <li>- complete chemistry panel</li> <li>- CBC</li> <li>- GI tract</li> </ul>
33	프랑스	SAT	<p>histologically-confirmed metastatic carcinoma</p>	<p>not described</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- complete history, physical examination</li> </ul>

## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

					<ul style="list-style-type: none"> <li>- chemistry profile</li> <li>- chest x-ray</li> <li>- computed tomography scan of the chest, abdomen, and pelvis</li> <li>- mammography</li> <li>- directed workup of any symptomatic areas</li> <li>- microscopic pathologic</li> </ul>
34	미국	CCS	KPS>60%	Prior CTx, elevated HCG, AFP, Brain metastasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- complete clinical examination</li> <li>- chest X-ray</li> <li>- computed tomography of the abdomen</li> <li>- serum tumor marker measurement (alpha feto-protein, human choriongonadotropin, prostate specific antigen)</li> <li>- radiologic work-up depending on the metastatic sites and symptomatic areas</li> <li>- light microscopy</li> <li>- immunocytochemistry</li> </ul>

## 4.2 항암화학치료 효과의 평가

최종 선정된 34개 연구들 중 30개의 연구는 CUP로 처음 진단받은 환자를 대상으로 한 반면 4개의 연구는 첫 치료에 실패한 환자들을 모아서 치료효과를 연구한 연구였다. 처음 치료받은 환자를 대상으로 한 30개의 연구와 4개의 2nd line treatment 연구를 별도로 분석하였고, 생존기간의 표준오차값을 구할 수 없었던 연구는 분석에서 제외되었다.

분석을 위한 치료의 구분은 약품의 ATC 분류기준에 따랐으며 그 내용은 표 14와 같다.

표 14. 약품의 ATC 분류기준

L01A ALKYLATING AGENTS			
L01AA Nitrogen mustard analogues			
	L01	AA01	cyclophosphamide
	L01	AA06	ifosfamide
L01B ANTIMETABOLITES			
L01BA Folic acid analogues			
	L01	BA01	methotrexate
L01BC Pyrimidine analogues			
	L01	BC02	fluorouracil
	L01	BC05	gemcitabine
	L01	BC06	capecitabine
L01C PLANT ALKALOIDS AND OTHER NATURAL PRODUCTS			
L01CA Vinca alkaloids and analogues			
	L01	CA01	vinblastine
	L01	CA02	vincristine
	L01	CA03	vindesine
	L01	CA04	vinorelbine
L01CB Podophyllotoxin derivatives			
	L01	CB01	etoposide
L01CD Taxanes			
	L01	CD01	paclitaxel
	L01	CD02	docetaxel
L01D CYTOTOXIC ANTIBIOTICS AND RELATED SUBSTANCES			
L01DB Anthracyclines and related substances			
	L01	DB01	doxorubicin
	L01	DB02	daunorubicin



## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

	L01	DB03	epirubicin
L01DC Other cytotoxic antibiotics			
	L01	DC01	bleomycin
	L01	DC03	mitomycin
L01X OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS			
L01XA Platinum compounds			
	L01	XA01	cisplatin
	L01	XA02	carboplatin
	L01	XA03	oxaliplatin
L01XC Monoclonal antibodies			
	L01	XC07	bevacizumab
L01XE Protein kinase inhibitors			
	L01	XE03	erlotinib
L01XX Other antineoplastic agents			
	L01	XX19	irinotecan

#### 4.2.1 Platinum regimen and non-platinum regimen

Platinum 포함여부에 따른 치료효과에 대한 분석을 위하여 일차적으로 platinum제제를 포함하는 치료조합(platinum regimen)과 포함하지 않는 치료조합(non-platinum regimen)을 나누었다. 분석에 포함된 연구들에서 platinum regimen이 주류를 이루고 있었고, non-platinum regimen은 5개로 이들 치료법들은 주로 taxane과 antimetabolite의 조합으로 이루어져 있었다.

## Median survival

전체연구들에서 보인 중앙생존기간을 통합한 결과 8.8개월이었다. Platinum 포함여부에 따라 중앙생존기간을 보면 platinum regimen에서 9.2개월 그리고 non-platinum regimen에서는 6.8개월로, platinum regimen에서 생존이 더 긴 경향을 보였다. Non-platinum regimen에서는 소수의 연구만이 있었고 결과가 이질적이었으나 taxane을 포함하는 치료법에서는 다른 치료법보다 생존이 긴 경향을 보였다[그림3].

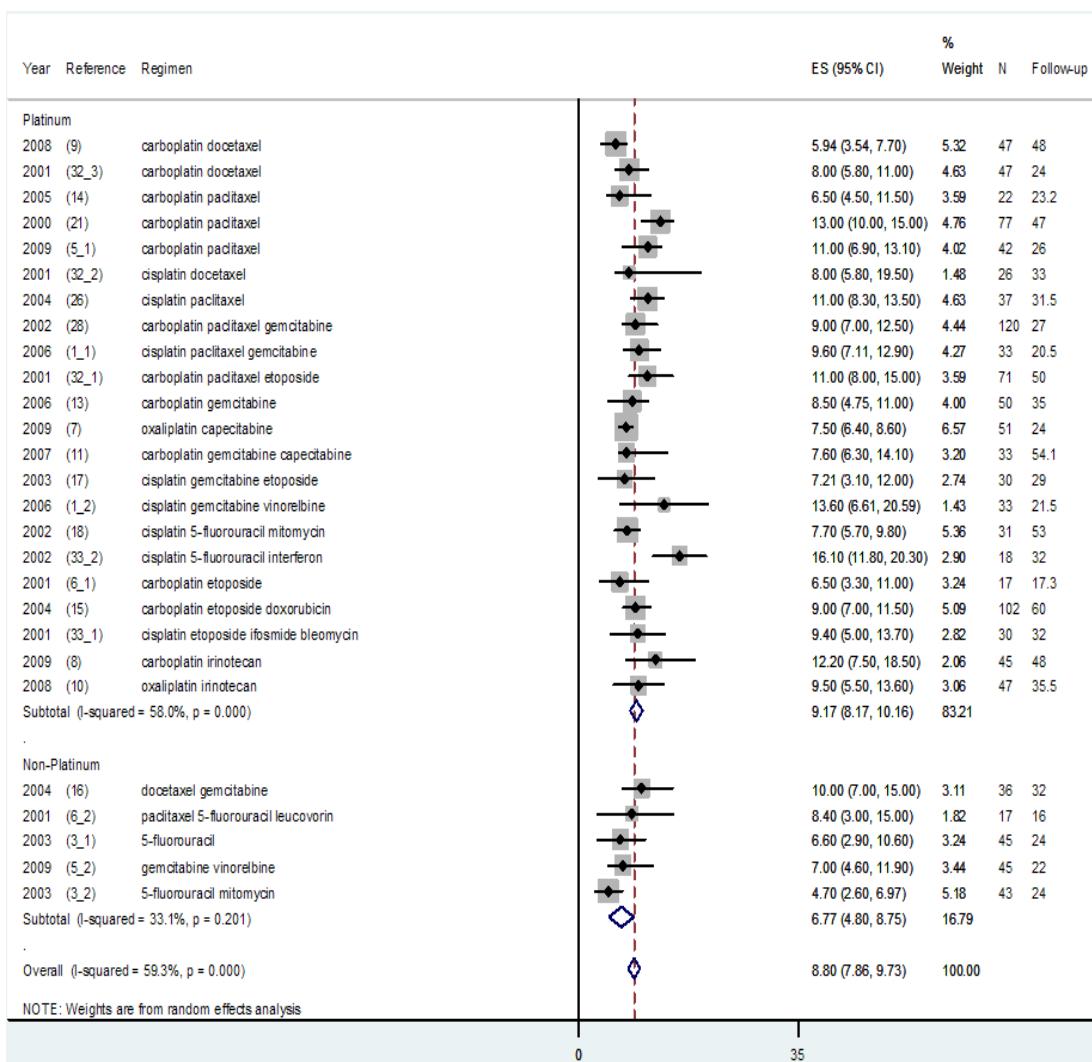


그림 3. Platinum regimen and non-platinum regimen의 median survival

## 1-year survival

전체 1년 생존율은 34.9%, platinum regimen의 1년 생존률은 36.2%이었고, non-platinum regimen의 1년 생존률은 28.6%로 platinum regimen에서 1년 생존이 높은 경향이 있었다[그림4]. Non-platinum regimen을 사용한 연구 중 taxane과 gemcitabine을 사용한 연구에서 다른 치료군에 비하여 높은 생존을 보였다.

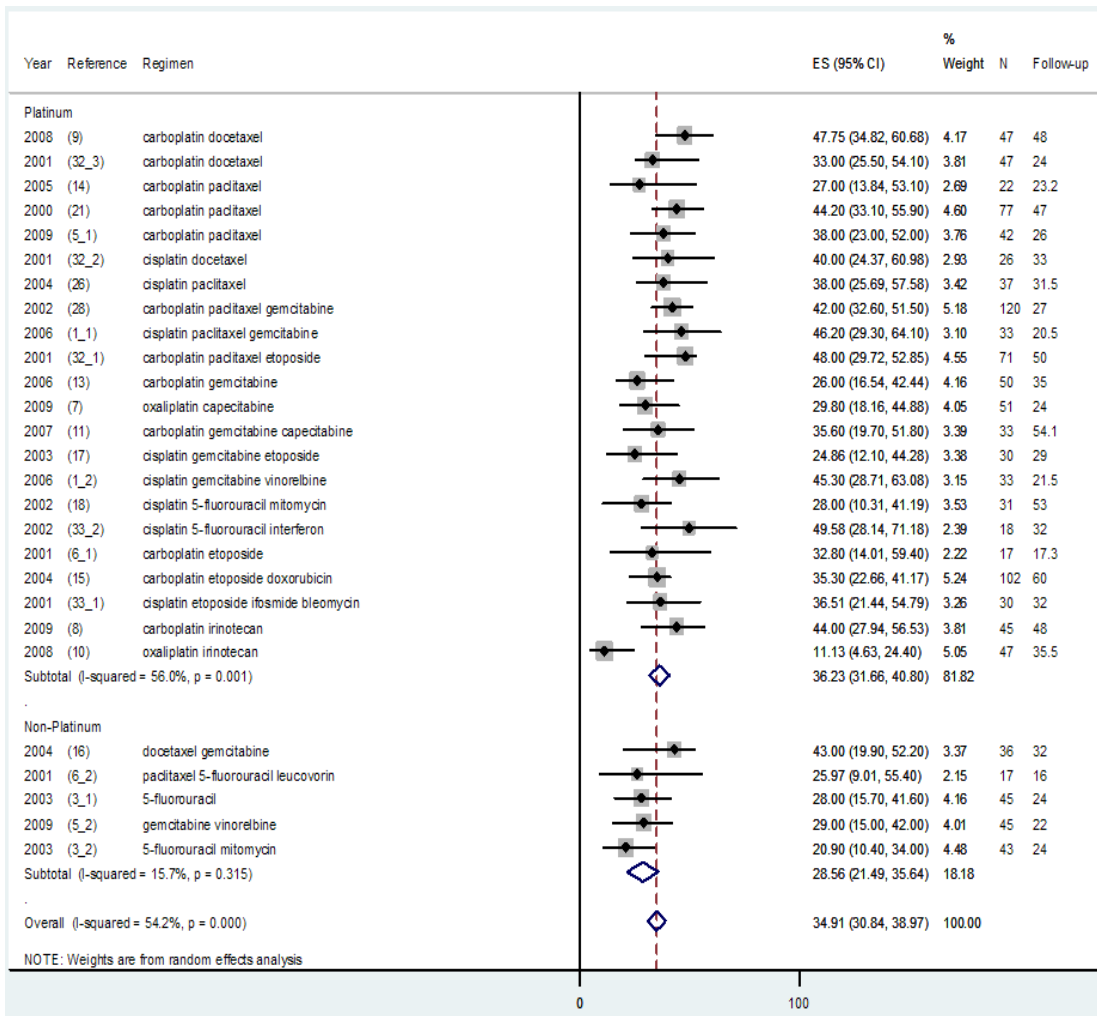


그림 4. Platinum regimen and non-platinum regimen의 1 year survival

2008 (10) oxaliplatin irinotecan regimen의 경우 중앙생존과 1년 생존 사이에 차이가 커서 대상자의 특성을 확인한 결과 간전이를 가진 사람이 더 많이 포함되어 있어 있음이 관찰되었다.

## 2-year survival

전체 연구에서 2년 생존율은 18.7%, platinum regimen의 2년 생존률은 19.9% 이었고, non-platinum regimen의 2년 생존률은 10.9%이었다. Platinum regimen 내에서 보았을 때 1년 생존률에서도 특히 낮은 값을 보였던 oxaliplatin irinotecan regimen 연구에서 다른 연구에 비해 낮은 2년 생존률이 관찰되었다. 한편, non-platinum regimen의 1년 생존율에서 확인되었던 taxane과 gemcitabine 병용 투여군의 생존기간이 긴 경향은 2년 생존율에서 유지되지 아니하였다[그림5].

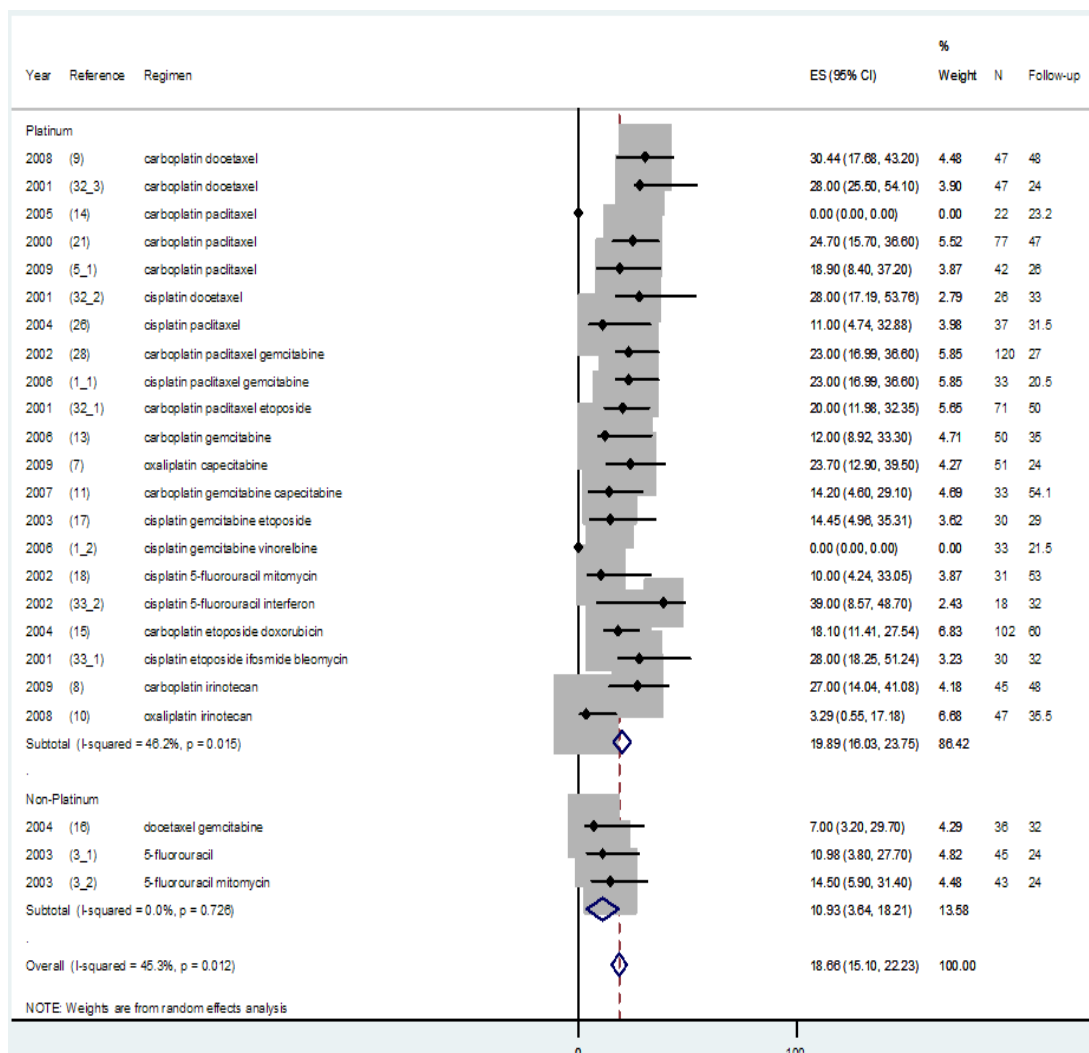


그림 5. Platinum regimen and non-platinum regimen의 2 year survival

## Response rate

전체 반응률 33%, platinum regimen의 반응률은 35%이었고, non-platinum regimen의 반응률은 21%이었다. 2003 (27) cisplatin docetaxel regimen에서 두드러진 반응률은 5명을 대상으로 한 pilot study에서 4명에서 반응을 보인 경우였다. Non-platinum regimen 중에서 taxane과 gemcitabine을 포함한 치료법에서 높은 반응률을 보였다[그림6].

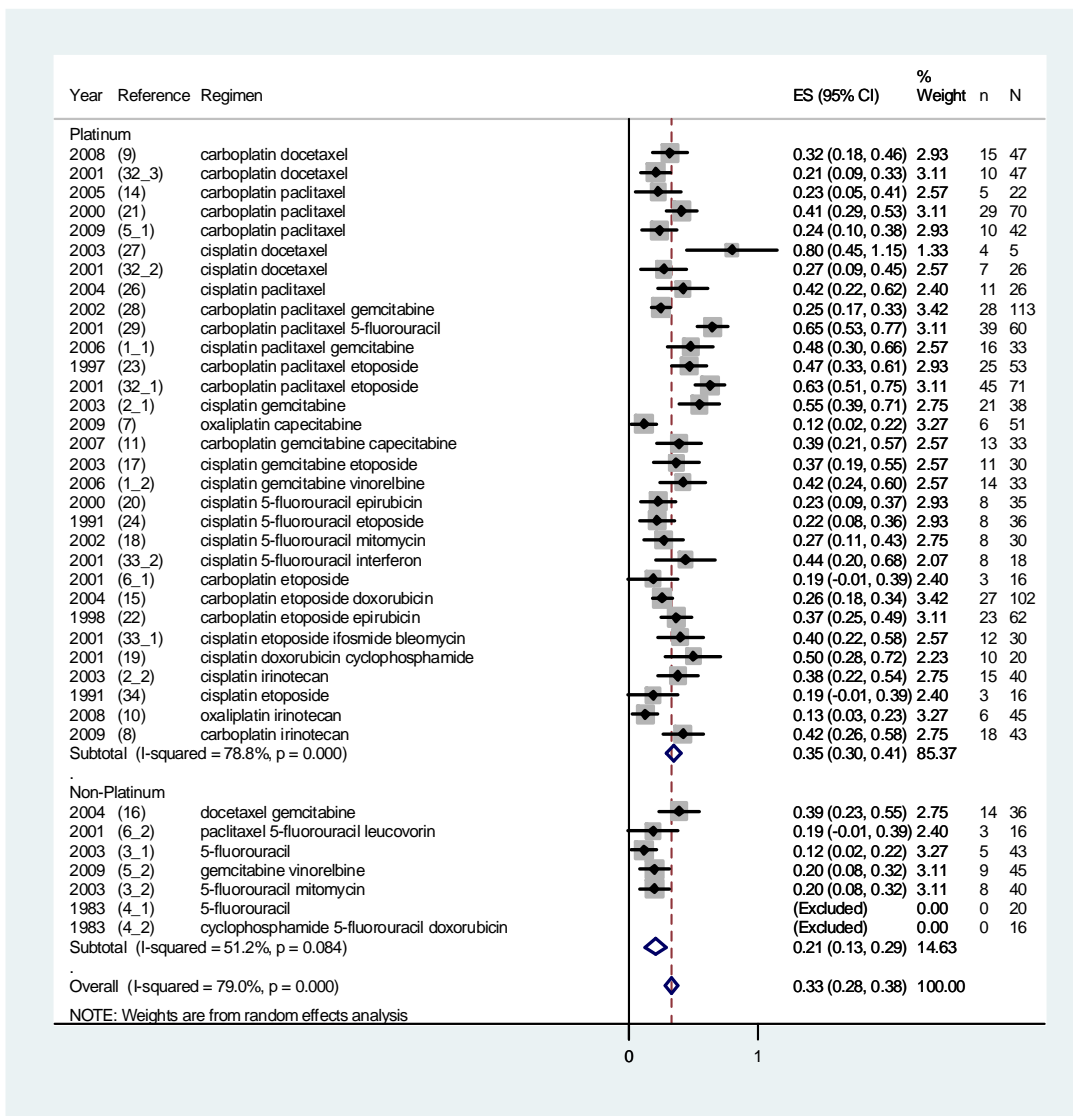


그림 6. Platinum regimen and non-platinum regimen 의 response rate

추가적으로 platinum regimen에서의 우열을 보고자 표 14의 ATC 분류에 따라 각 regimen을 아래 8가지로 분류하여 그 효과를 평가해 보았다.

- Regimen I: Platinum + Taxane regimen
- Regimen II: regimen I + Antimetabolite
- Regimen III: regimen I + etoposide
- Regimen IV: Platinum + Antimetabolite
- Regimen V: regimen IV + one more anticancer medication
- Regimen VI: Platinum + etoposide
- Regimen VII: regimenIV+ one more anticancer medication
- Regimen VIII: Platinum + irinotecan

그러나 중앙생존, 1년 생존, 2년 생존, 그리고 반응률에 있어서 뚜렷한 경향성을 보이지 않았으며, 대부분의 regimen에서 소수의 연구만 있었으며 그 결과의 이질성이 컸다.

#### 4.2.2 Taxane regimen and non-taxane regimen

Non-platinum regimen에 대한 분석에서 taxane containing regimen에서 그렇지 않은 regimen에 비하여 상대적으로 생존기간이 긴 경향을 관찰할 수 있었다. 앞 절에서 확인한 platinum regimen의 경향을 고려하며 taxane이 포함된 치료법의 효과를 평가하기 위하여 본 절에서는 아래와 같이 taxane 포함여부에 따라 치료를 분류하여 중앙생존기간과 반응률, 그리고 1년 생존률 2년 생존률을 추정하였다.

- Regimen I: Taxane containing regimen
- Regimen II: Taxane non-containing regimen

## Median Survival

중양생존기간은 taxane 포함 regimen 에서 9.4개월, taxane 비포함 regimen 에서 8.3개월로 taxane을 사용한 경우에서 높은 경향을 보였다[그림7].

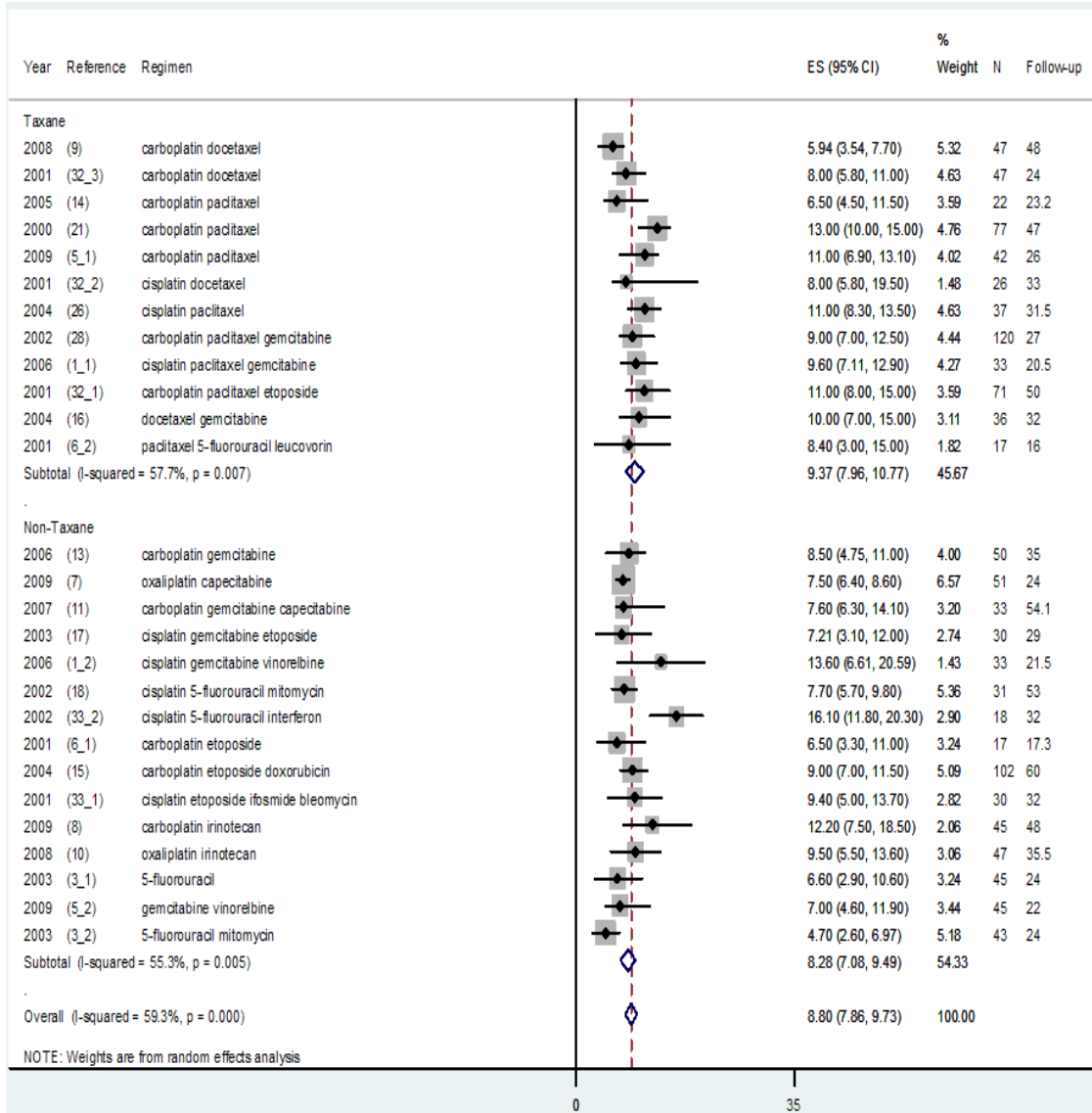


그림 7. Taxane regimen and non-taxane regimen 의 median survival

## 1-year survival

1년 생존률은 Regimen I에서 41.4%, Regimen II에서 30.5%로 1년 생존률에 있어서도 taxane regimen이 non-taxane regimen보다 높은 경향을 보였다[그림 8].

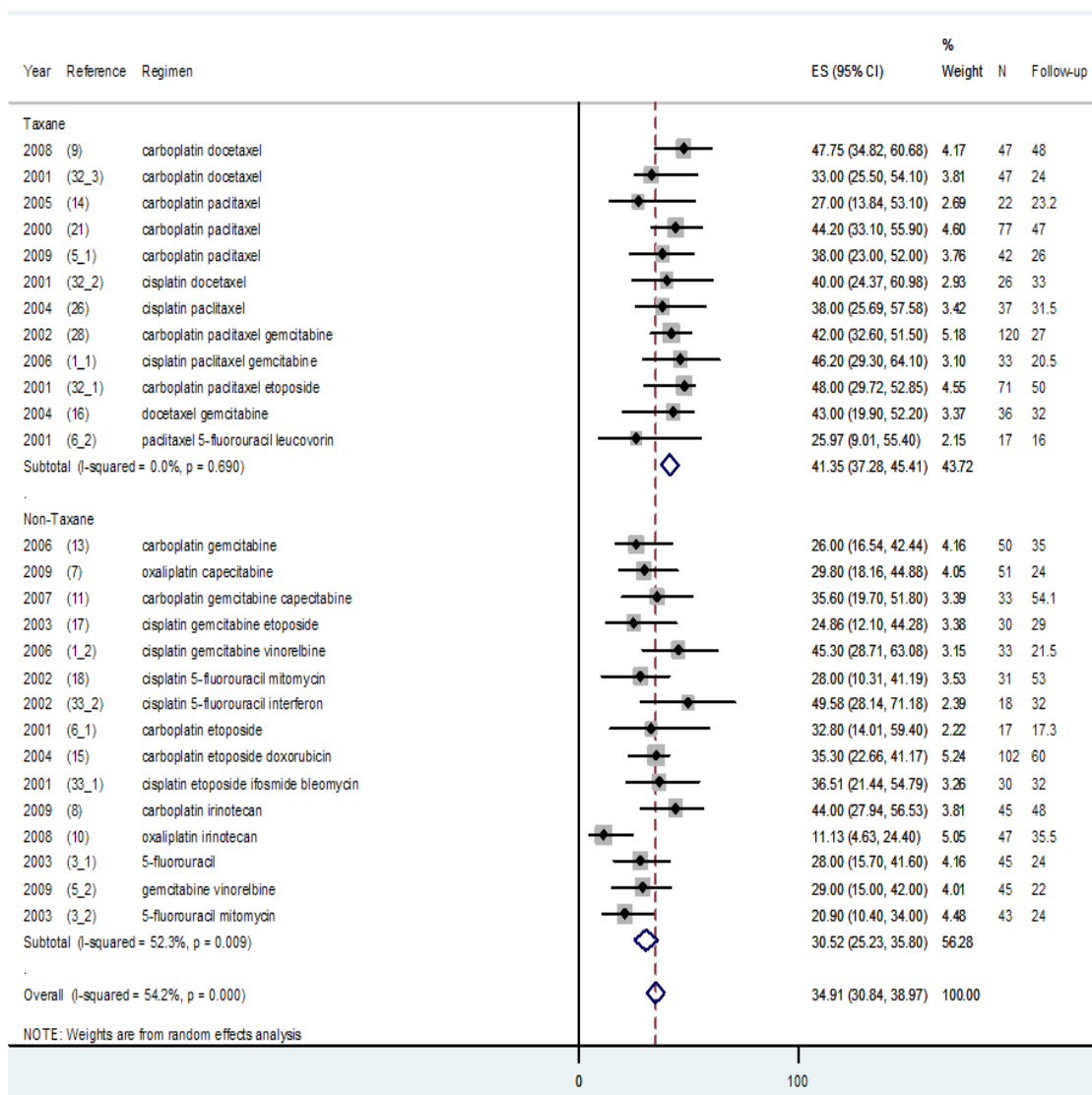


그림 8. Taxane regimen and non-taxane regimen 의 1 year survival



## 2-year survival

2년 생존률 값은 Regimen I에서 21.5%, Regimen II에서 16.4%였다. 1년 생존율에서 보였던 Regimen I과 Regimen II 사이의 큰 차이가 2년 생존율에서는 상당히 감소함을 관찰하였다[그림9].

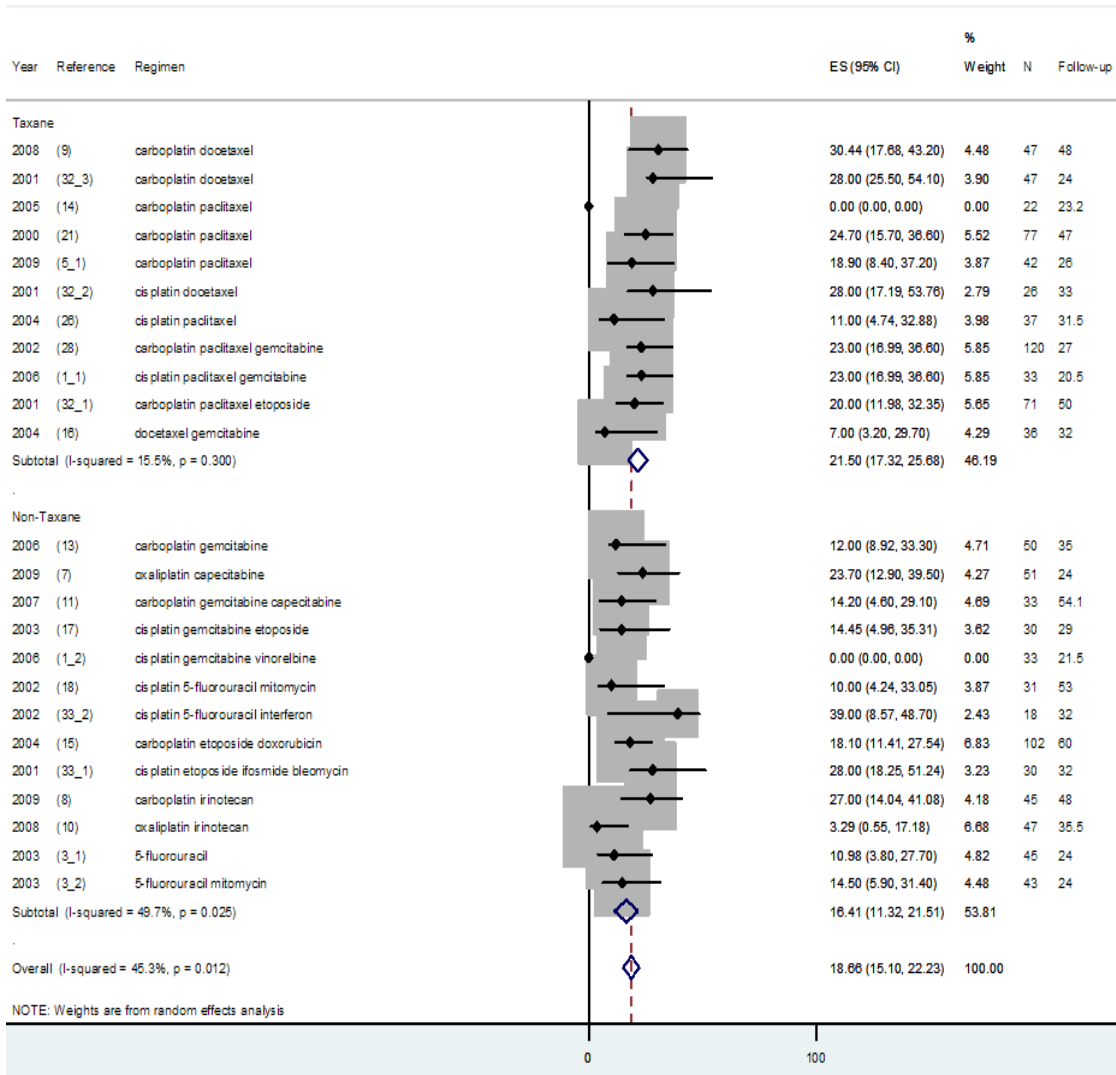


그림 9. Taxane regimen and non-taxane regimen 의 2 year survival

## Response rate

반응률 Regimen I에서 0.39, Regimen II에서 0.29로 Regimen II에서는 Regimen I에 비하여 반응률이 떨어지는 경향이 있었다[그림10].

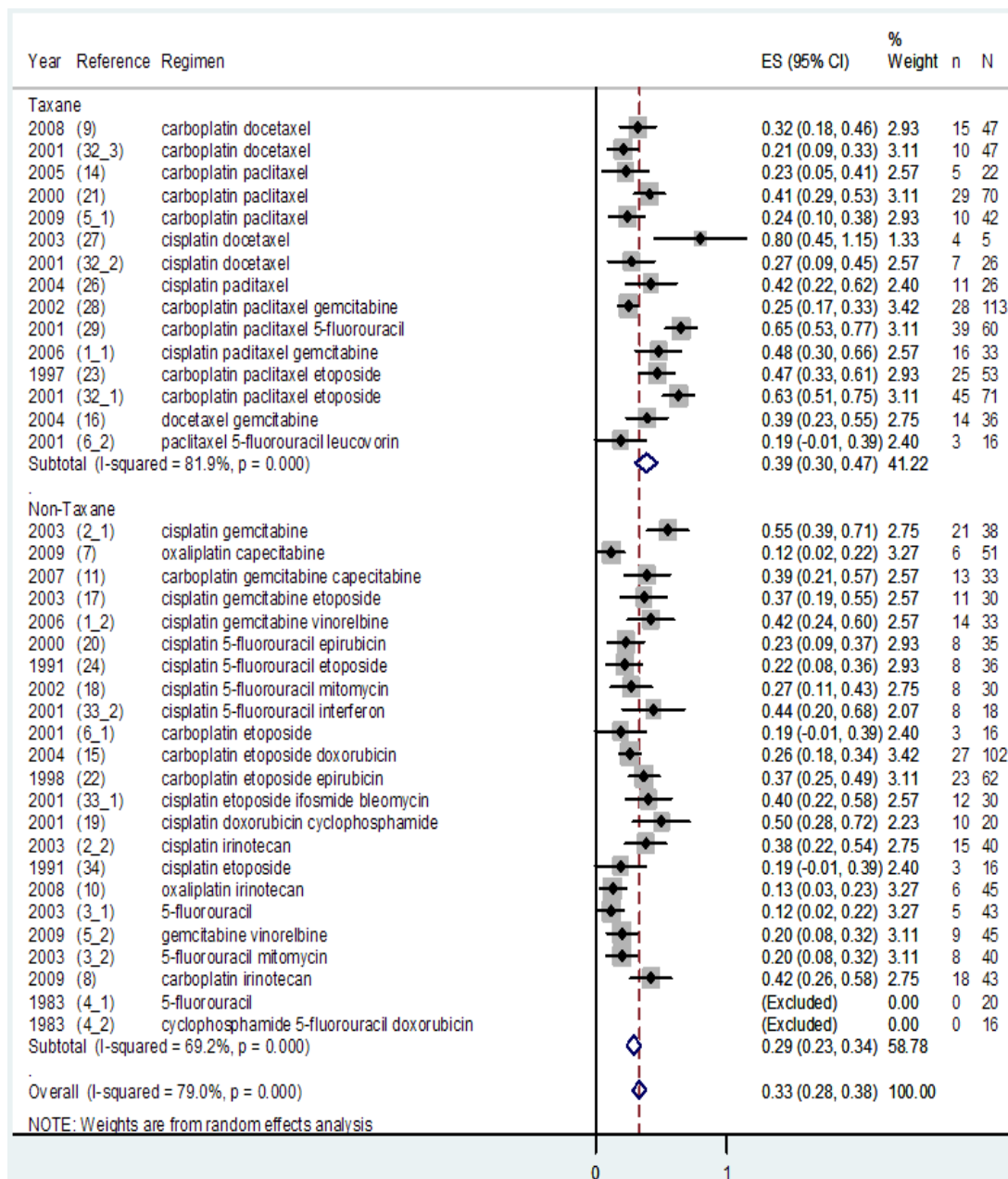


그림 10. Taxane regimen and non-taxane regimen 의 response rate

### 4.2.3 Response rate among various platinumums

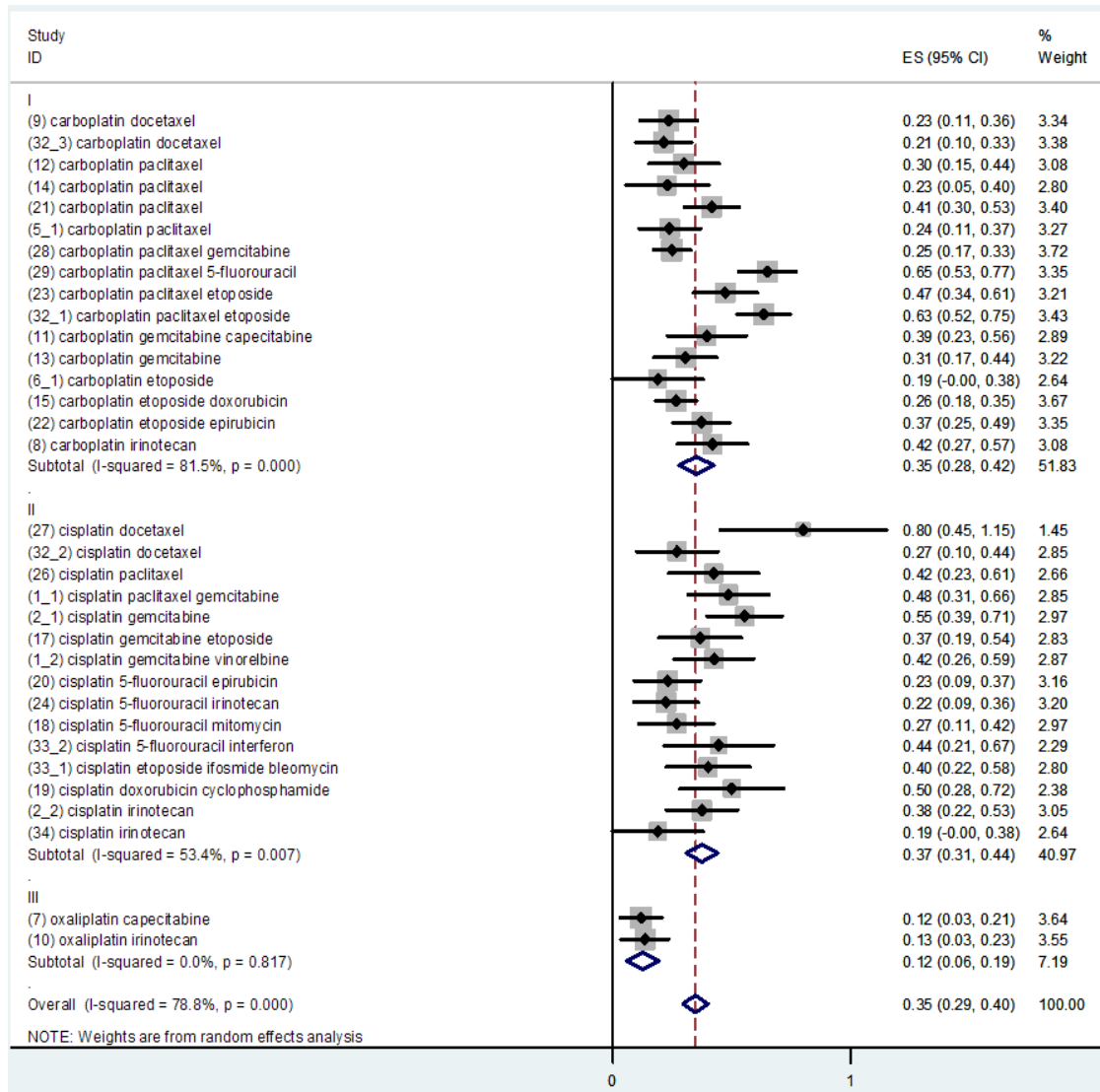


그림 11. Response rate among various platinumums

Platinum을 사용한 모든 연구들에서 반응률은 0.36이었다. Platinum 종류별로 반응률을 보았을 때, Carboplatin containing regimen에서 0.35, cisplatin containing regimen에서 0.37이었으나 Oxaliplatin containing regimen에서는 0.12로 다른 치료에 비하여 낮았으나 해당 연구의 개수가 적어 결론내리기는 힘들었다. 대부분의 연구에서 이용된 platinum은 cisplatin과 carboplatin인데, 두 약물을 이용한 연구에서 반응률의 차이는 거의 나지않는 것으로 보인다[그림11].

### 4.2.4 병용된 항암제 수에 따른 치료효과

#### Median survival

병용된 항암제 수에 따른 치료효과를 탐색하기 위하여 분석을 시행한 결과, 2제 병용요법의 중앙생존은 8.5개월 그리고 3제 병용요법의 중앙생존은 9.5개월로 2제 병용과 3제 병용요법 사이의 차이를 관찰할 수 없었다. 단일요법은 6.6개월의 생존을 보였으나 하나의 연구만이 있어서 경향성을 확인하기는 어려웠다[그림12].

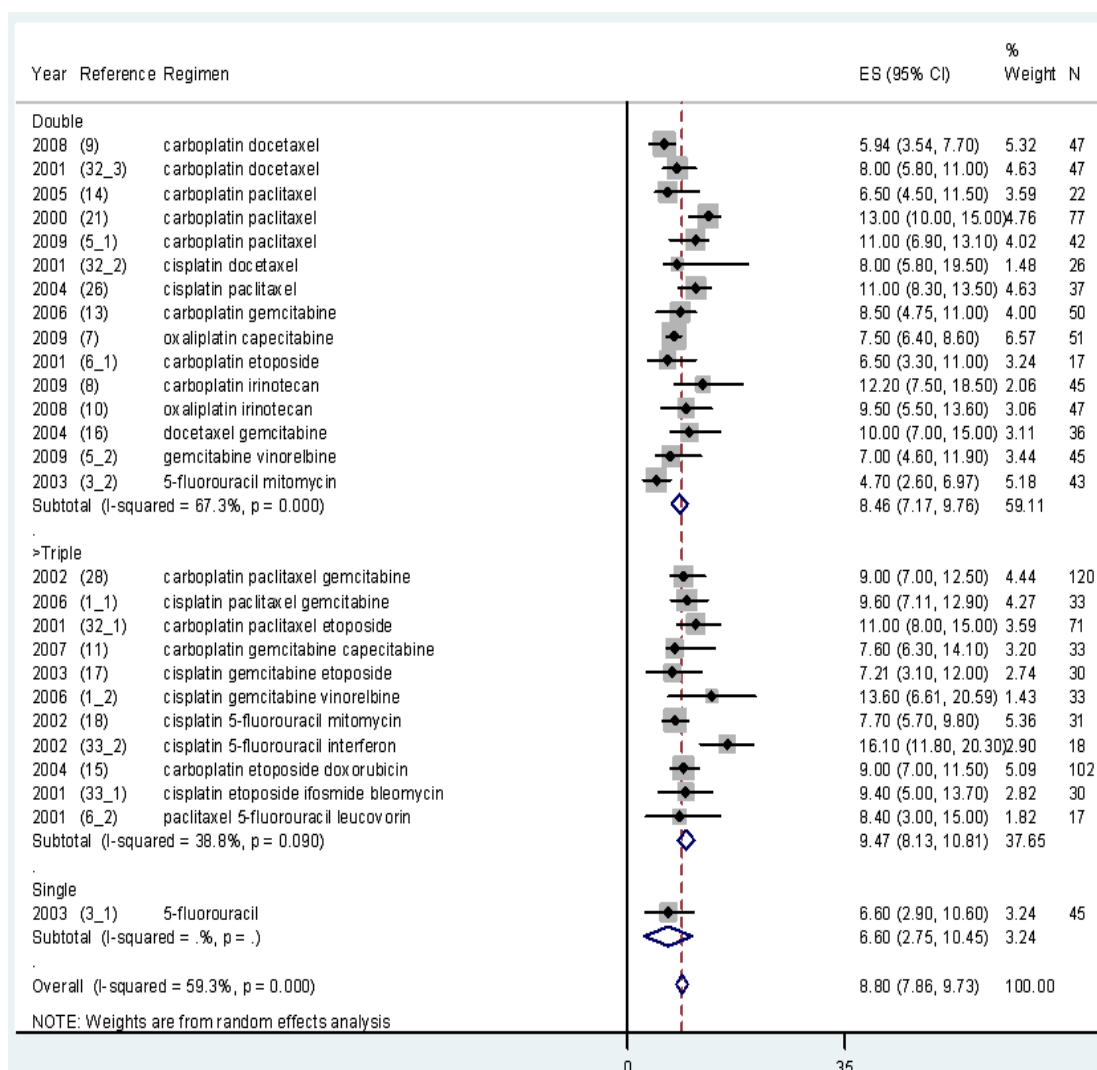


그림 12. 병용된 항암제 수에 따른 median survival

## 1-year survival

1년 생존률을 보았을 때, 2제 병용요법 33.2% 그리고 3제 이상 병용요법 38.5%로 2제와 3제 병용에서 큰 차이를 확인할 수 없었다[그림13].

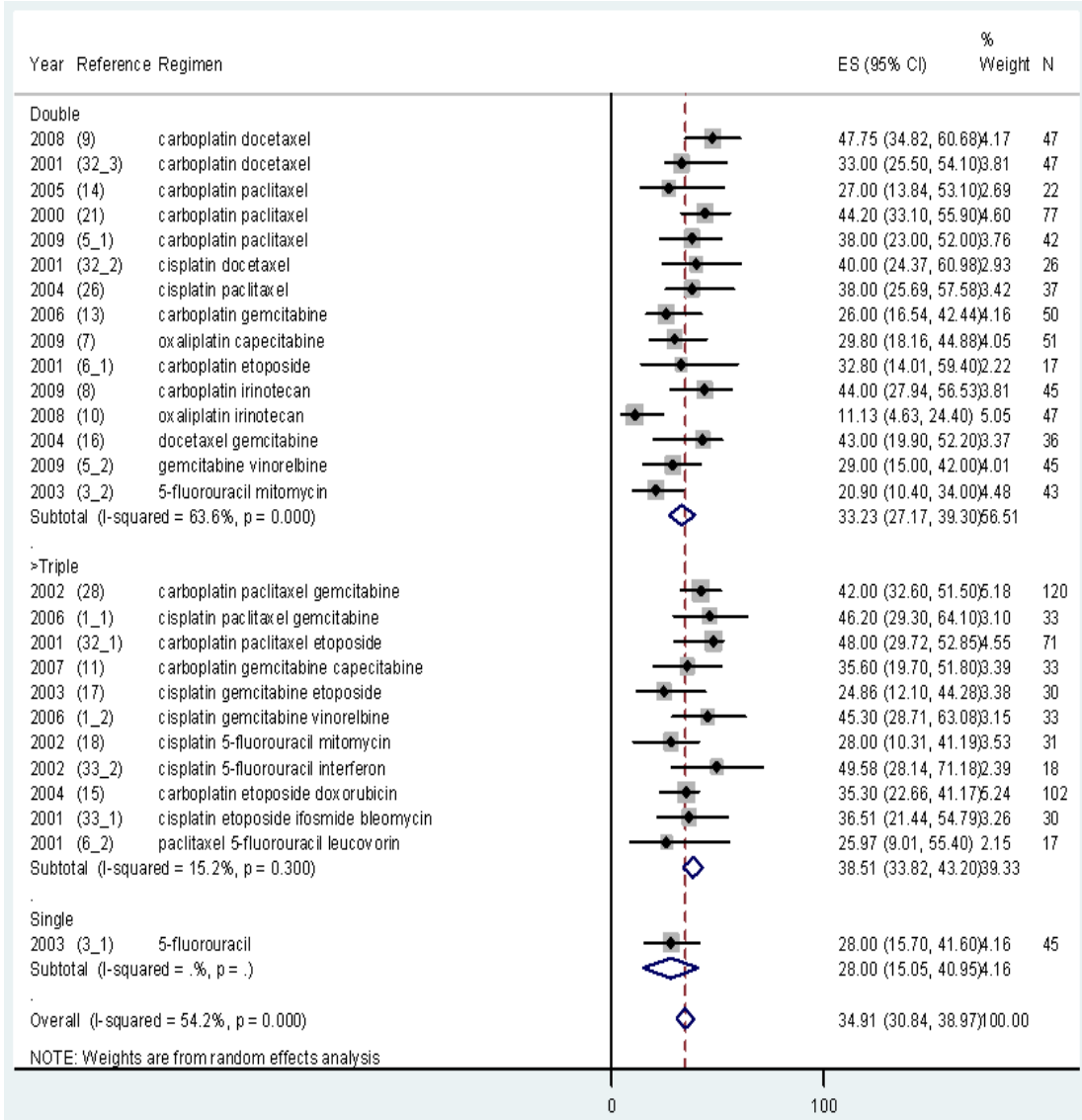


그림 13. 병용된 항암제 수에 따른 1-year survival

## 2-year survival

2년 생존률은 2제 병용요법 18.4% 그리고 3제 병용요법 20.0%로 2제와 3제 병용에서 큰 차이를 확인할 수 없었다[그림14].

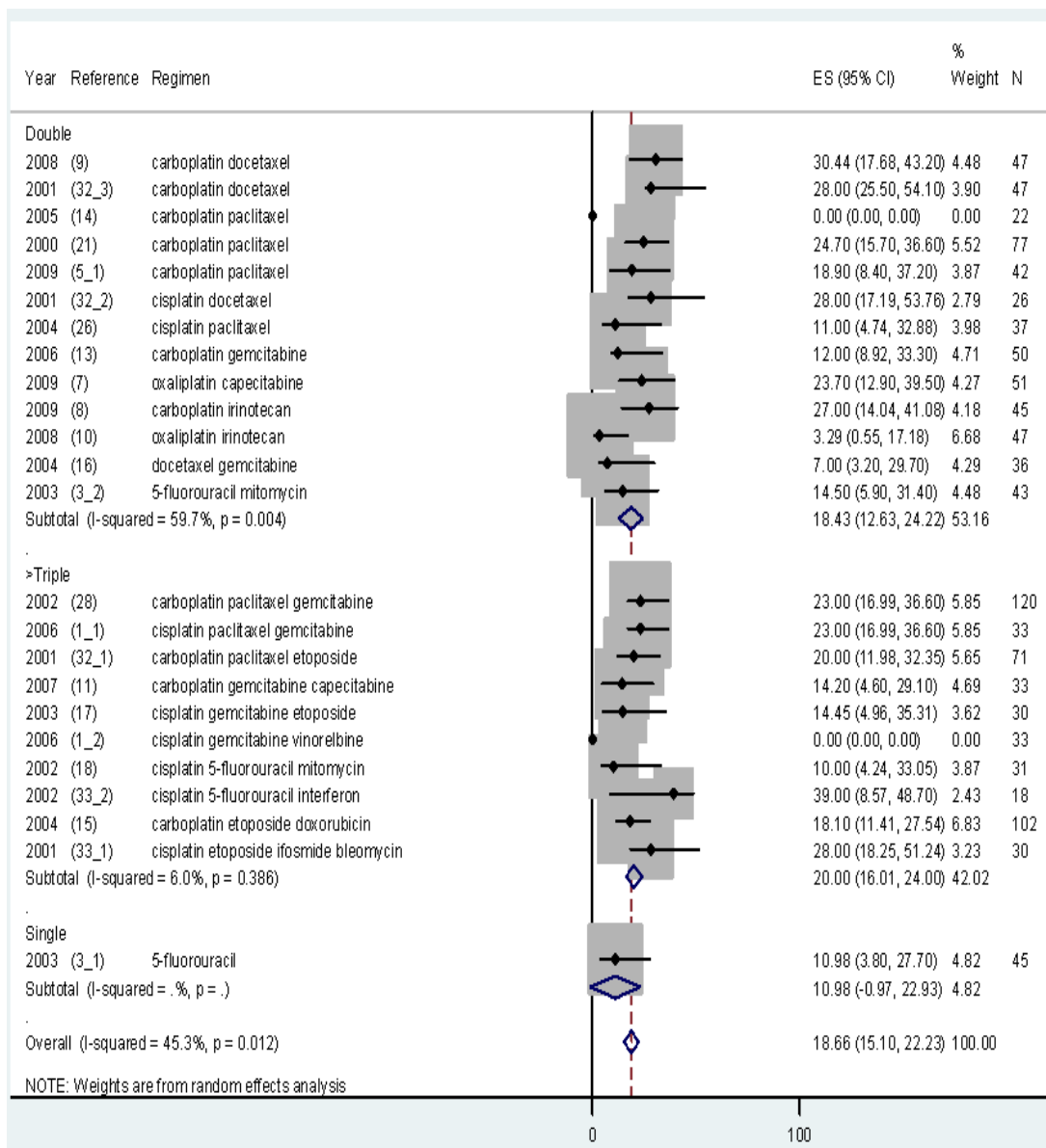


그림 14. 병용된 항암제 수에 따른 2-year survival

## Response rate

단일요법에서 반응률이 0.12, 2제 병용군에서 반응률은 0.29, 3제 병용군에서 반응률은 0.38로서 항암제의 수를 늘려감에 따라서 반응률이 증가하는 경향이 나타났다. 중앙생존기간, 1년 생존률, 2년 생존률에서 뚜렷한 차이를 보이지 않았으나 반응율에 있어서는 2제 요법에 비하여 3제 요법이 높은 경향을 볼 수 있었다[그림15].

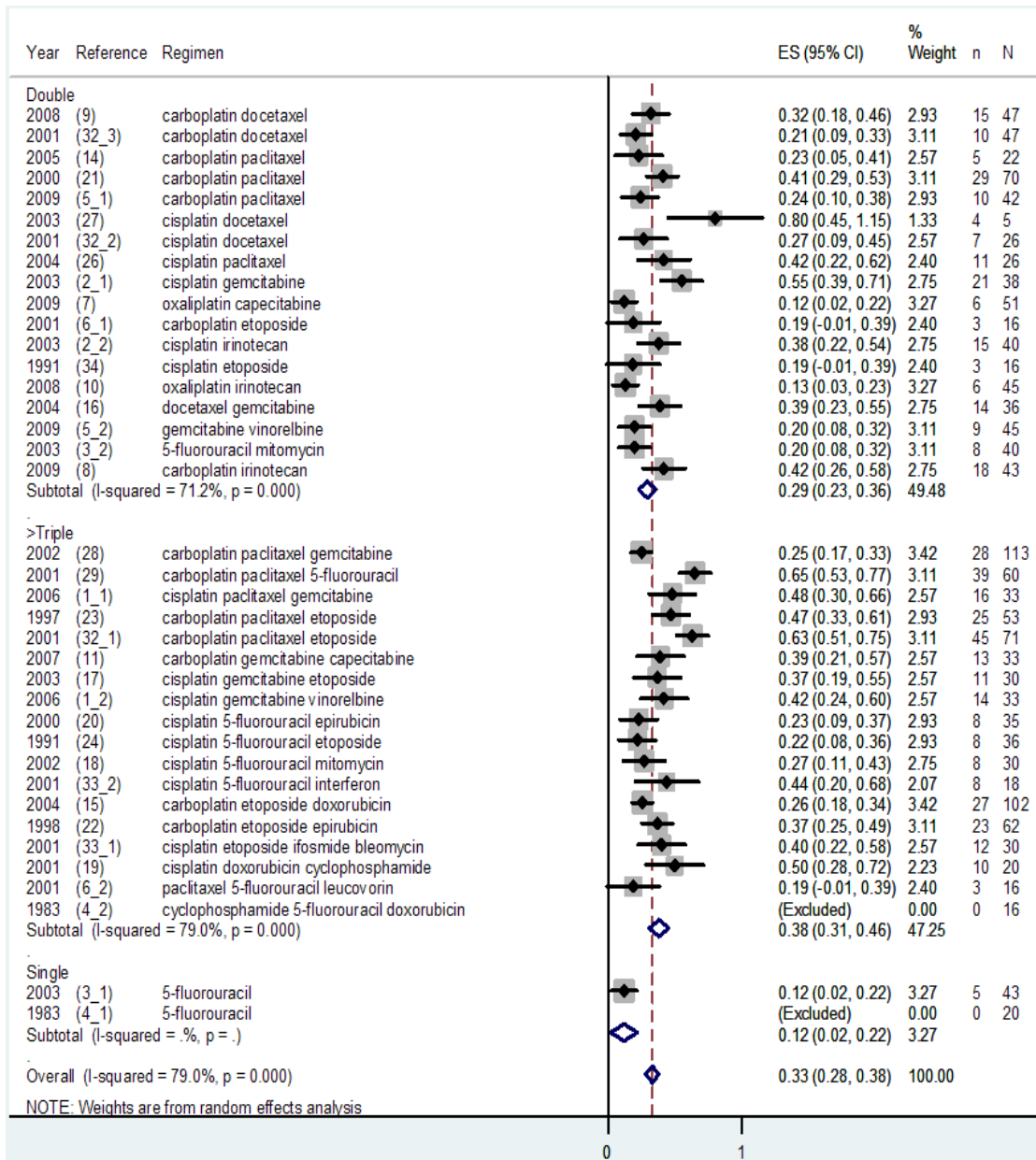


그림 15. 병용된 항암제 수에 따른 response rate

### 4.2.5 Old drug regimen and new drug regimen

이전 분석에서 보인 치료결과의 경향을 고려하여 platinum regimen 중 1990년 이전부터 써오던 항암제를 포함하는 치료법(old regimen)과 1990년 이후에 시판된 항암제가 포함된 치료법(new regimen)으로 나누어 효과를 분석하였다.

#### Median survival

중양생존기간에 있어 특별한 경향은 보이지 않았고, old regimen 9.5 개월, new regimen 9.1개월로 차이를 거의 보이지 않았다[그림16].

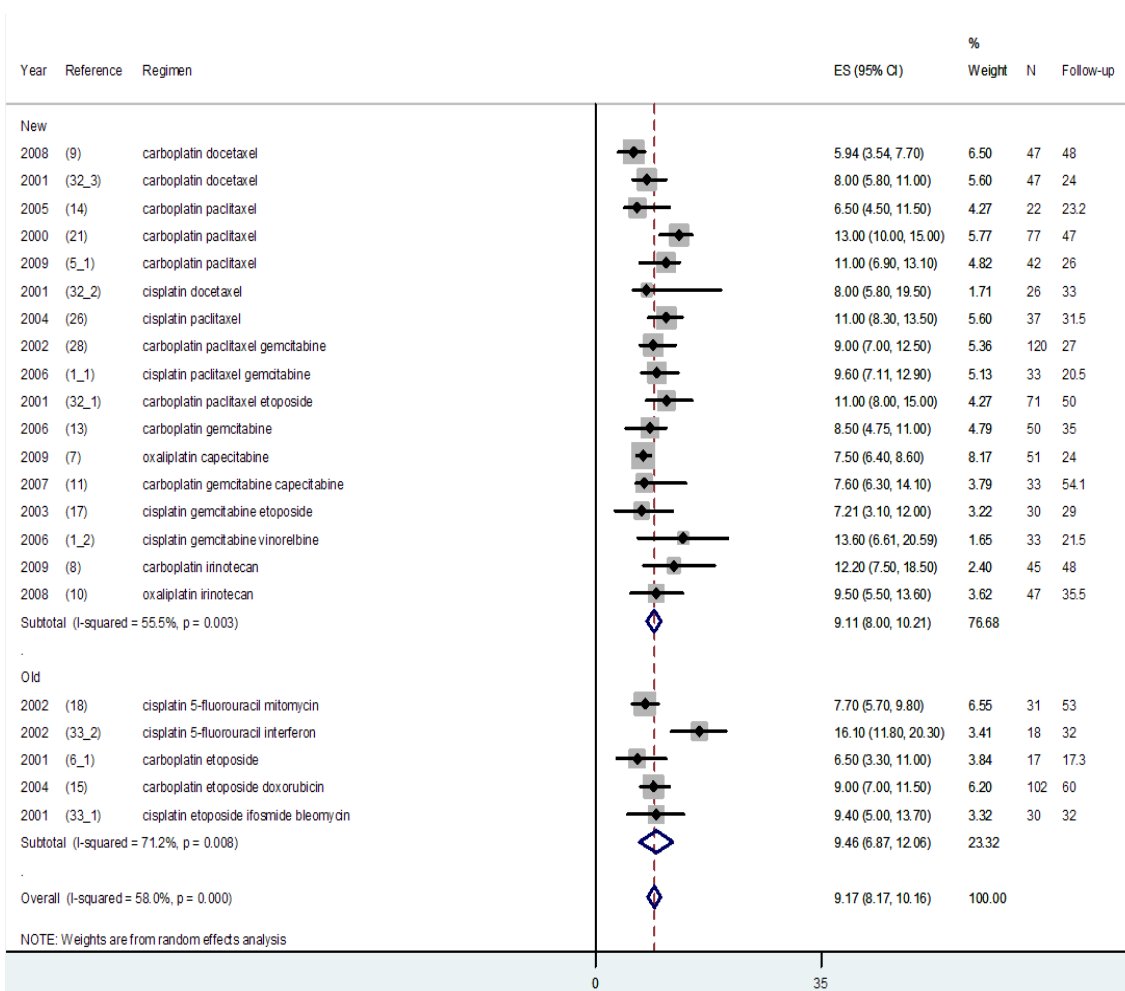


그림 16. Old drug regimen and new drug regimen 의 Median survival



## 1-year survival

1년 생존율에 있어서도 특별한 경향은 관찰되지 않았고, old regimen 35.3%, new regimen 36.4%로 매우 유사하였다[그림17].

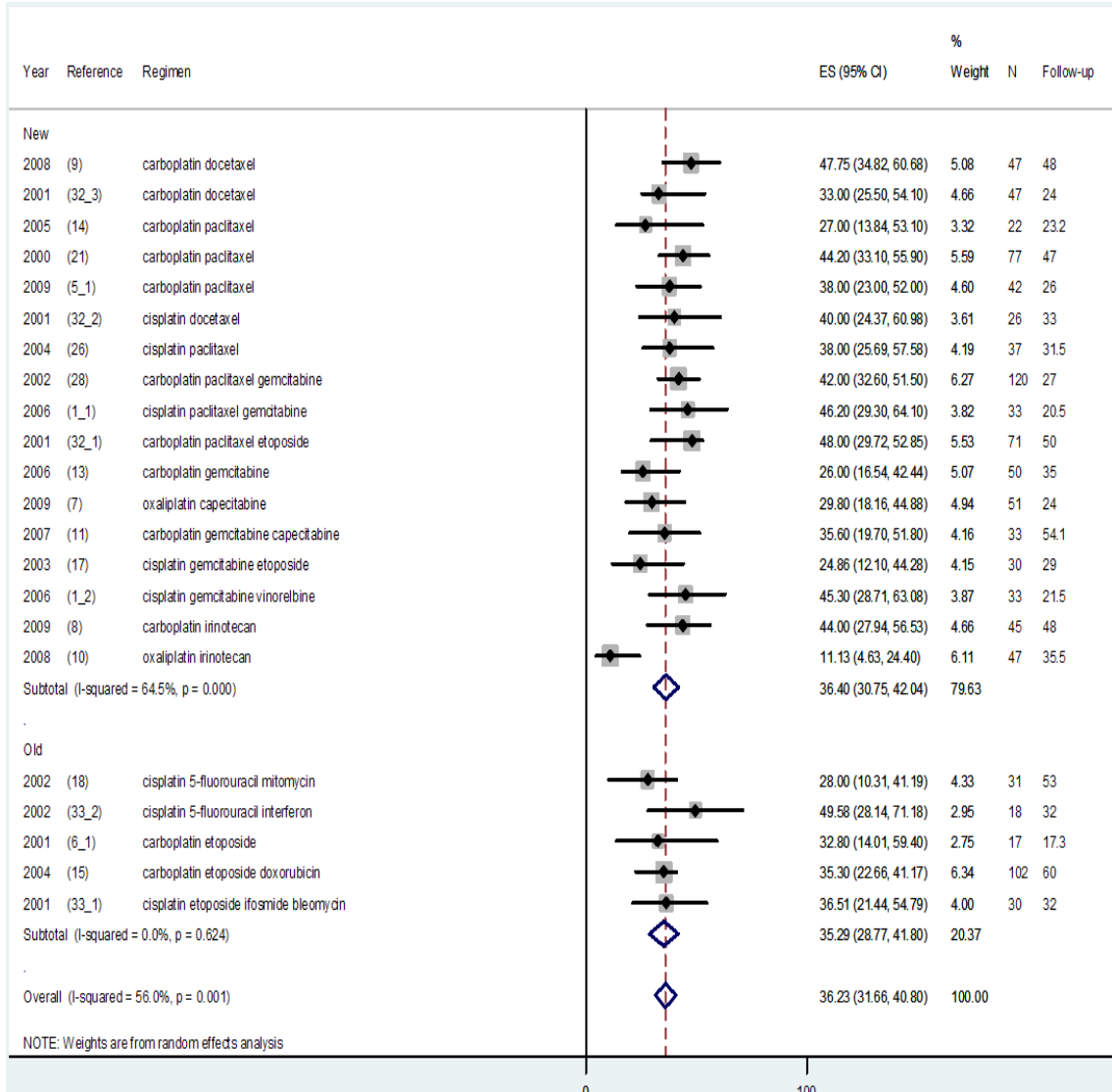


그림 17. Old drug regimen and new drug regimen 의 1-year survival

## 2-year survival

2년 생존율은 old regimen 21.8%, new regimen 19.6%로 관찰되었다[그림 18].

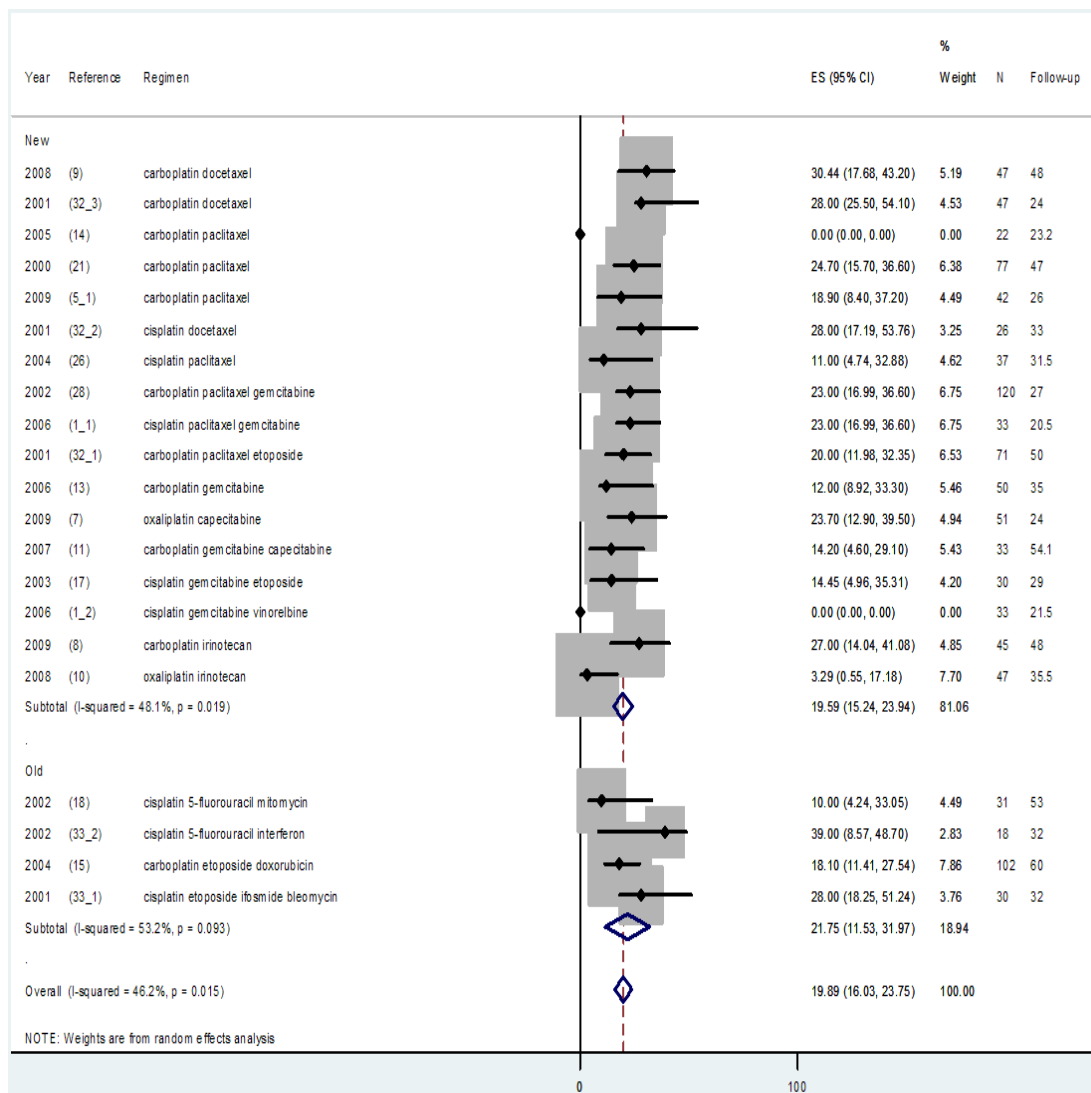


그림 18. Old drug regimen and new drug regimen 의 2-year survival

## Response rate

생존에 있어서는 특별한 경향성을 관찰할 수 없었으나 new regimen에서 더 높은 반응을 보이는 경향이 있었다. New regimen의 반응률은 38%, old regimen의 반응률은 29%였고 전체 반응률은 35%였다[그림19].

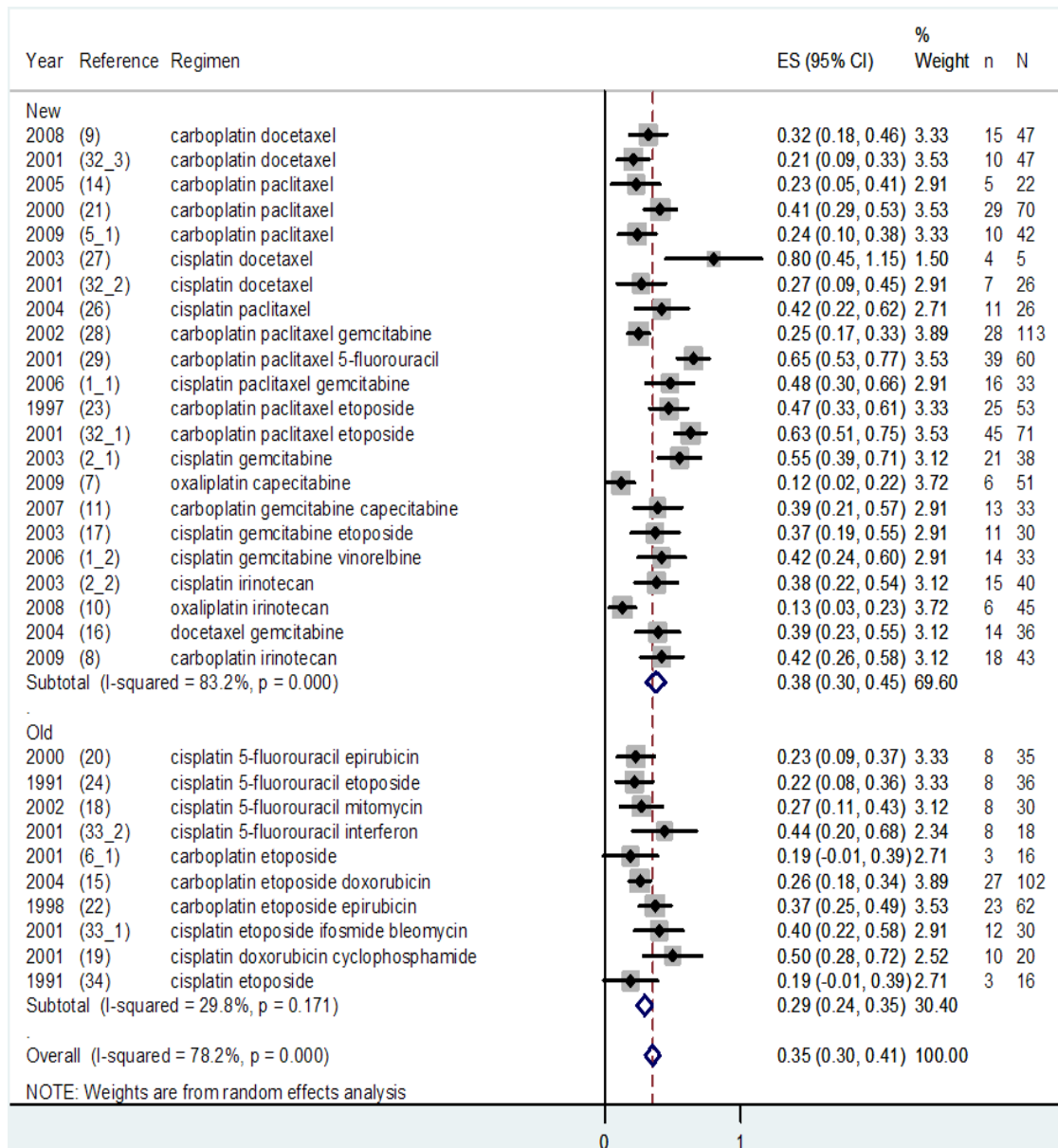


그림 19. Old drug regimen and new drug regimen 의 Response rate

## 4.2.6 2nd line treatment 연구의 결과

### Median survival

전체 4개의 2차 치료연구 중 생존기간 분석에 활용할 수 있는 연구는 2개였다. 중앙생존은 gemcitabine과 irinotecan을 사용한 (25)번 연구에서 4.5개월, bevacizumab과 erlotinib을 사용한 (12)번 연구에서 7.4개월 그리고 통합 값은 5.9개월이었다[그림20].

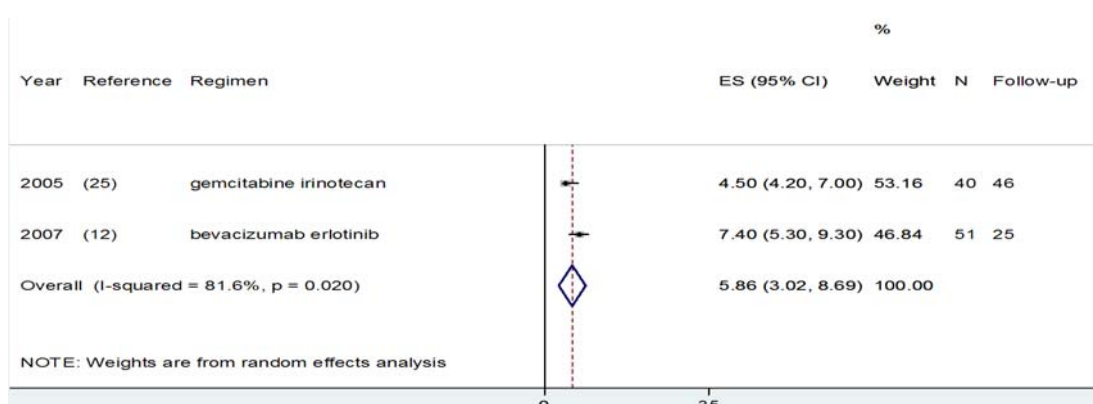


그림 20. 2nd line treatment의 Median survival

### 1-year survival

전체 1년 생존율은 29.0%, (12)번 연구에서는 33.0%, (25)번 연구에서는 25.0%였다[그림21].

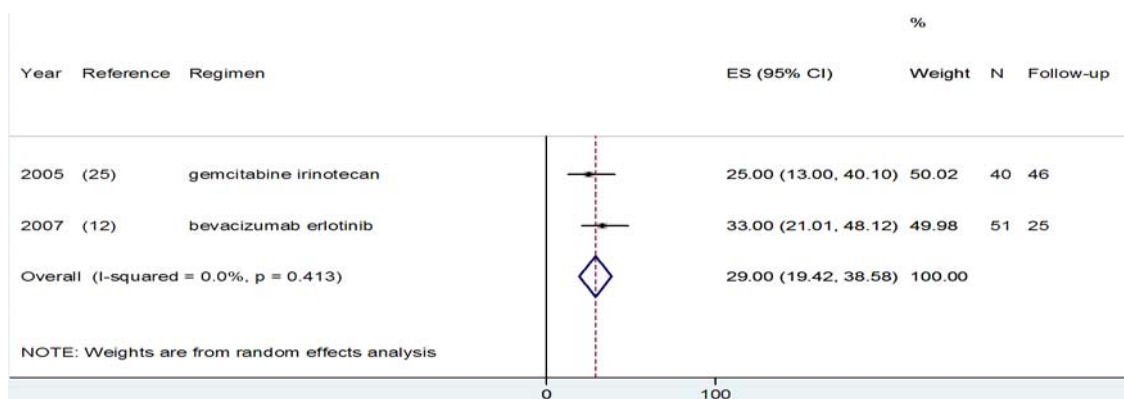


그림 21. 2nd line treatment의 1 year survival

## 2-year survival

전체 2년 생존율은 18.1%, (12)번 연구에서는 24.3%, (25)번 연구에서는 13.0%이었다[그림22].

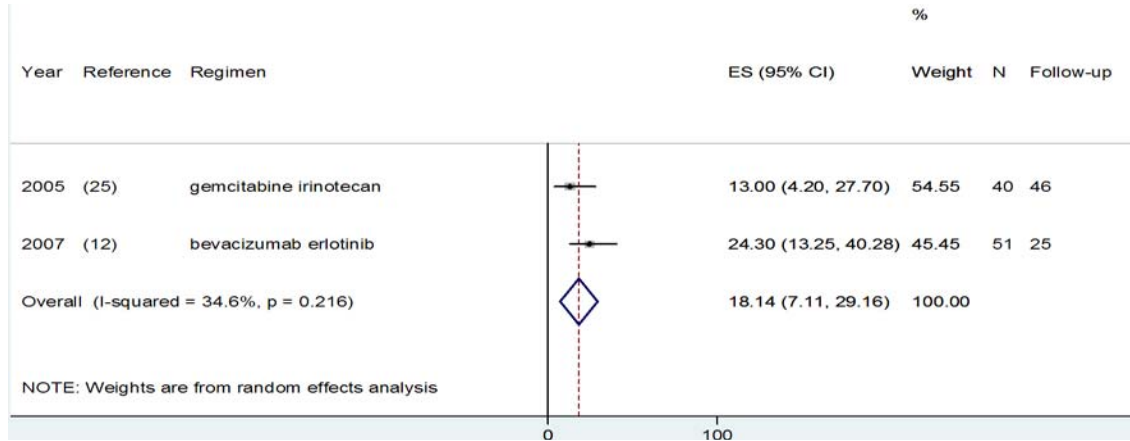


그림 22. 2nd line treatment의 2 year survival

## Response rate

전체 4개의 2차 치료연구 중 반응을 분석에 활용할 수 있는 연구는 3개였다. 통합 반응률은 14%였다[그림23].

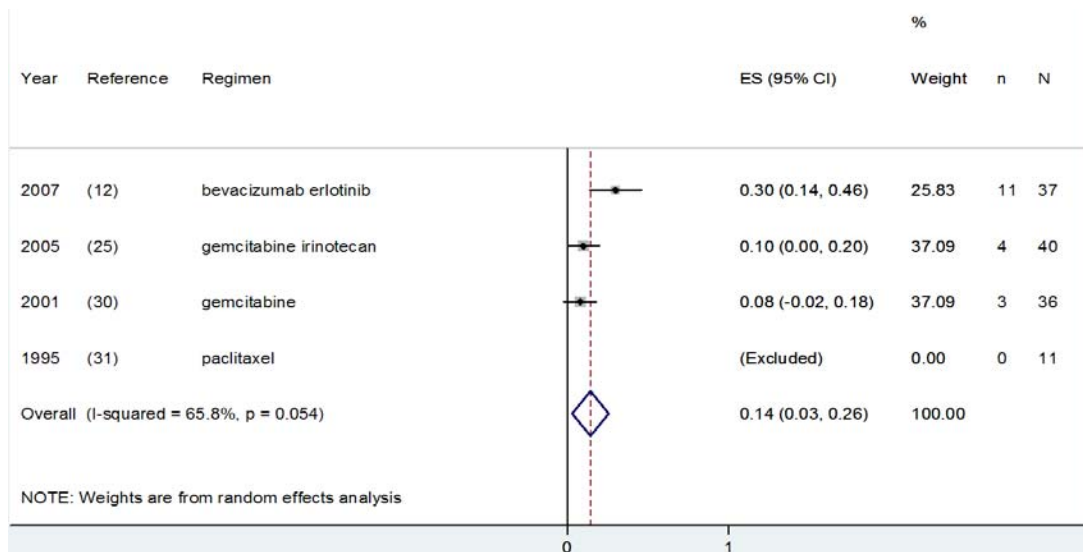


그림 23. 2nd line treatment의 response rate

Bevacizumab, erlotinib을 이용한 (12)번 연구에서 치료결과 보인 생존과 반응률에서 다른 항암치료법에 비하여 결과가 양호한 경향을 보였다. 하지만, 본 연구의 연구대상이 일차 치료에 실패한 사람들뿐만 아니라 간전이 등 예후가 매우 불량할 것이 예상되는 사람들을 포함하고 있는 연구이기 생존과 반응률에 있어 상기 경향이 보였을 가능성을 배제할 수 없으며, 치료법간의 우열은 비교임상시험을 통하여 확인되어야 할 것이다.

### 4.2.7 비교임상시험 문헌의 분석

6건의 비교임상시험 문헌 중 Hazard Ratio (HR) 를 이용하여 군간 비교 수행이 가능한 문헌 4건에 대하여 그림24 와 같이 제시하였다. 서로 통합할 수 있는 치료법들이 아니므로 문헌 간 통합은 수행하지 않았으며, 모든 HR 가 1을 배제하지 못하고 있어 어느 쪽 치료법도 비교치료법에 대하여 통계적으로 유의하게 선호되는 결과는 제시되지 않았다.

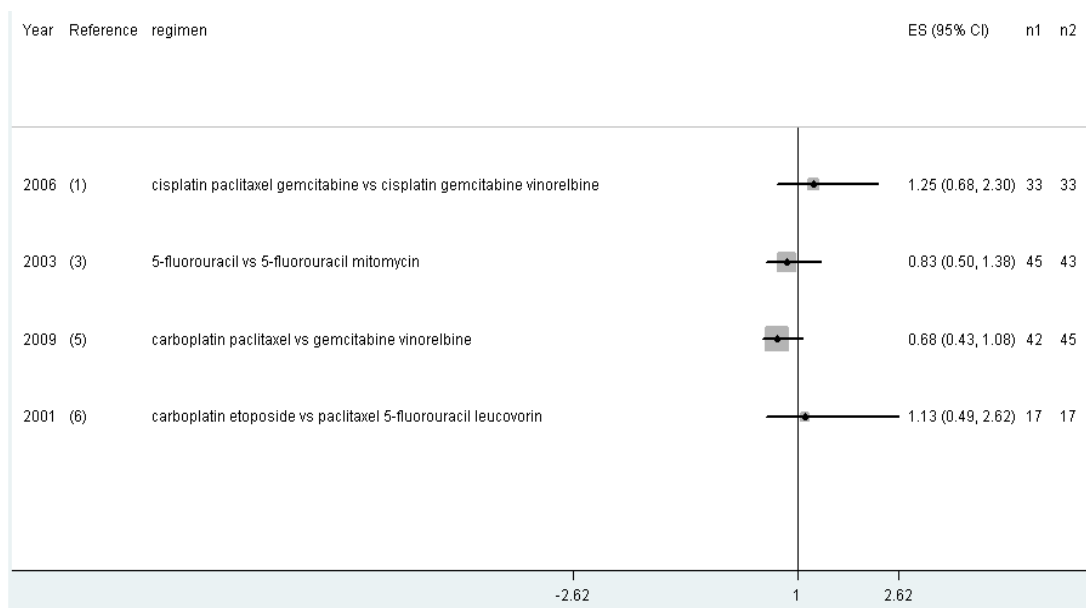


그림 24. 비교임상시험 문헌에서 치료결과

Reference (5)에서 platinum 과 taxane 을 함께 사용하는 regimen이 그렇지 않은 경우보다 생존과 반응에 있어서 우수한 경향이 있다는 single arm trial의 통합결과와 같은 방향의 결과를 확인할 수 있다.

#### 4.2.8 출판비돌림의 평가

전체적으로 이질성이 큰 연구결과들을 통합하고 있는바, 출판비돌림의 영향도 배제하기 어려우므로 이에 대한 가능성을 평가하기 위하여 주결과변수인 중앙생존기간을 이용하여 출판비돌림 검정을 수행하였다.

Egger의 출판비돌림 평가를 위한 직선 추정을 수행한 결과 이의 절편이 -0.297 로 95% 신뢰구간이 0을 포함하였으며[그림 25], 절편이 유의하게 0으로부터 벗어나는 결과는 보이지 않았다[그림 26]. 이를 통해 유의한 출판비돌림의 개입은 없는 것으로 판단하였다.

##### Tests for Publication Bias

##### Begg's Test

adj. Kendall's Score (P-Q) = -31  
 Std. Dev. of Score = 37.86  
 Number of Studies = 23  
 Z = -0.82  
 Pr > |Z| = 0.413  
 Z = 0.79 (continuity corrected)  
 Pr > |Z| = 0.428 (continuity corrected)

##### Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	2.271525	.1437919	15.80	0.000	1.972493	2.570557
bias	-.2969633	.9117283	-0.33	0.748	-2.193006	1.599079

그림 25. Test for publication bias

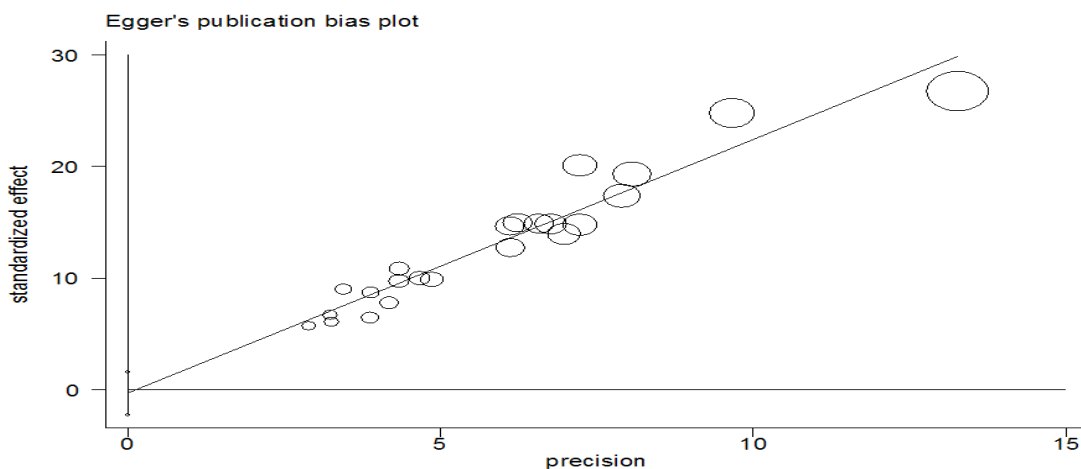


그림 26. Egger's publication bias plot

## 4.2.9 메타회귀분석을 이용한 연구간 이질성 요인 탐색

### 4.2.9.1 연구시점에 따른 이질성

항암화학치료의 효과의 평가에 있어서 연구시점이 다르다면 항암화학치료 자체의 차이뿐만 아니라 시간이 흐름에 따라 보조치료를 포함한 의료서비스의 전반적인 차이로 인한 생존기간 향상을 고려하여야 한다. 본 연구는 치료법에 대한 직접적인 비교가 아닌 치료효과의 경향을 탐색하고 이를 근거로 한 가설개발이 목적인 연구이나, 그 가설의 타당성을 높이기 위하여 연구시점이 결과에 어떤 영향을 미치는지를 탐색해 보았다.

문헌의 선정제외기준을 적용한 결과, 분석에 포함된 대부분의 문헌은 대부분 2000년 이후의 문헌들이었음을 확인하였고, 연구시점과 중앙생존기간, 1년 생존율, 2년 생존율 및 반응률과의 관계를 도해하고 메타회귀분석을 통하여 그림 27과 같이 특별한 경향성이 없으며, 본 연구에 포함된 연구들에서는 연구시점의 차이로 인하여 생존과 반응에 있어 통계적으로 유의한 이질성을 가지지 않음을 확인하였다.

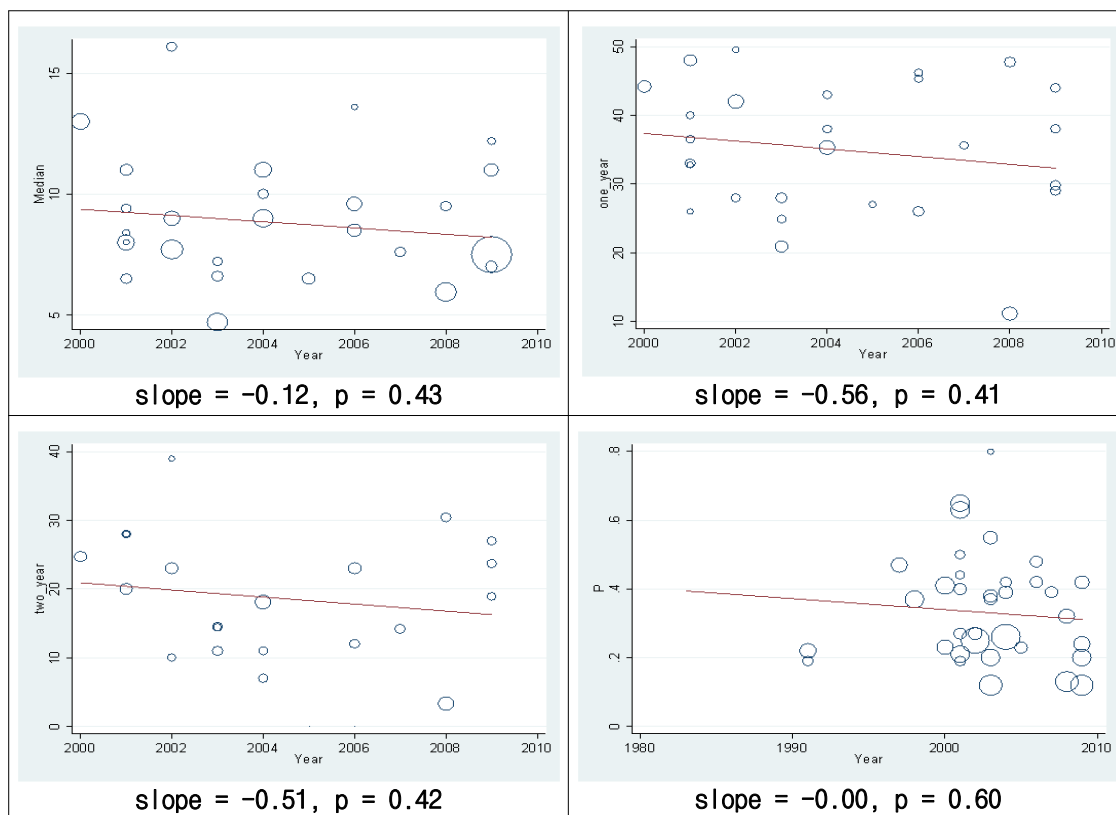


그림 27. 연구시점과 생존 및 반응률의 관계



#### 4.2.9.2 생존결과 및 반응률에 이질성 초래하는 요인 탐색

각 연구별 중앙생존기간 및 1,2년 생존율과 그 연구에서의 주요 예후인자에 해당하는 환자의 분율과의 관계를 확인하는 방법으로 이질성을 초래하는 요인들을 탐색하였다.

분석에 고려된 주요 요인은 성별, 조직형, performance status, 전이부위 및 양상이었으며, 구체적으로 여성의 분율, moderate to well differentiated adenocarcinoma 환자의 분율, ECOG 2이상 환자의 분율, 간전이 양성자의 분율, 다발성 전이 양성자의 분율로써 고려하였다.

중앙생존기간에는 조직형 및 performance status 가, 1년 생존율에 있어서는 performance status 및 간전이 여부가, 2년 생존율에는 성별, performance status 및 간전이 여부가 유의한 경향을 보임을 확인할 수 있었다[그림 28-30].

조직형, performance status, 간전이여부가 연구별 반응률의 이질성에 기여하는 것으로 확인되었다[그림 31].

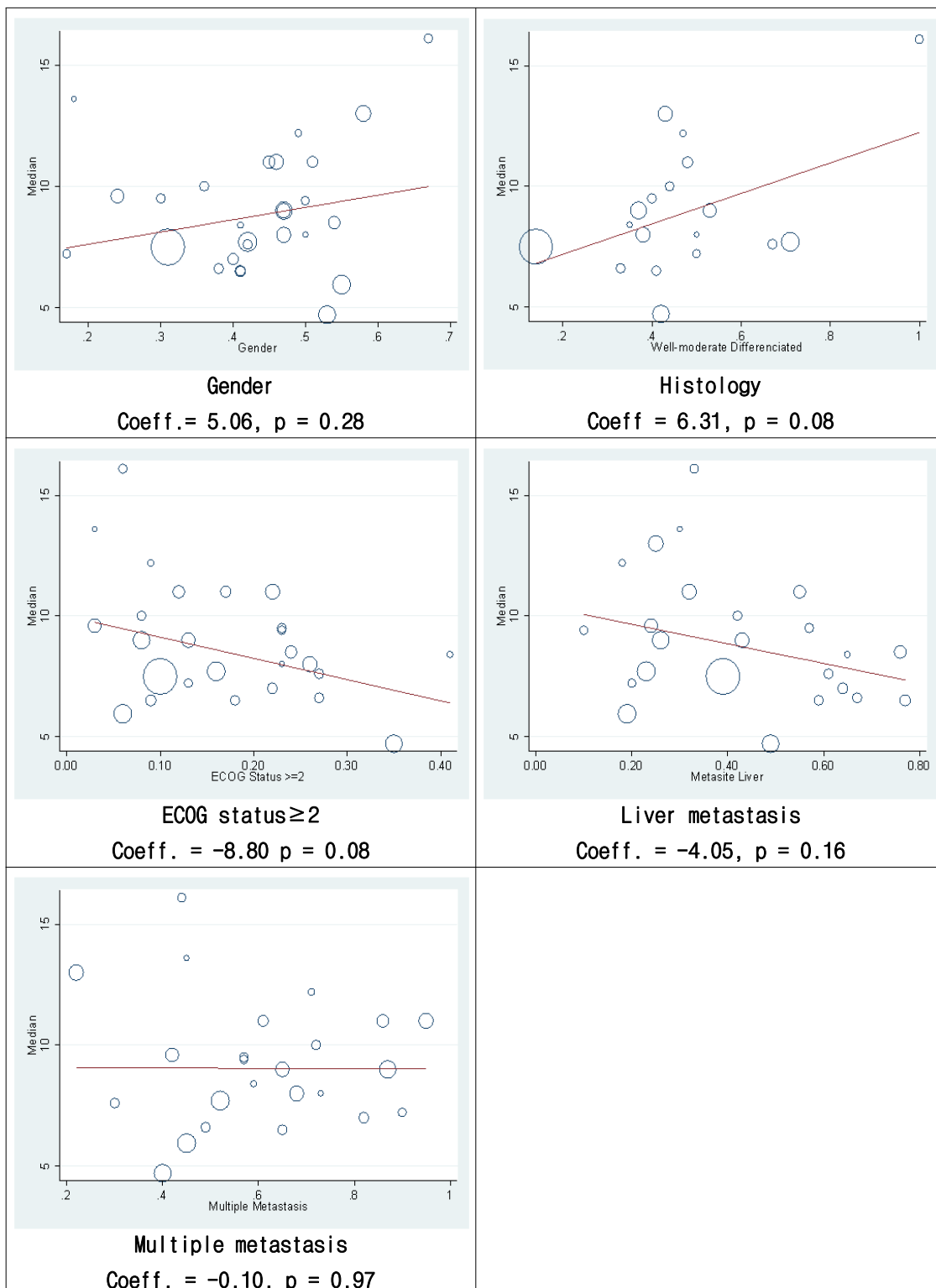


그림 28. 중앙생존기간에 이질성을 초래하는 요인의 확인

원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

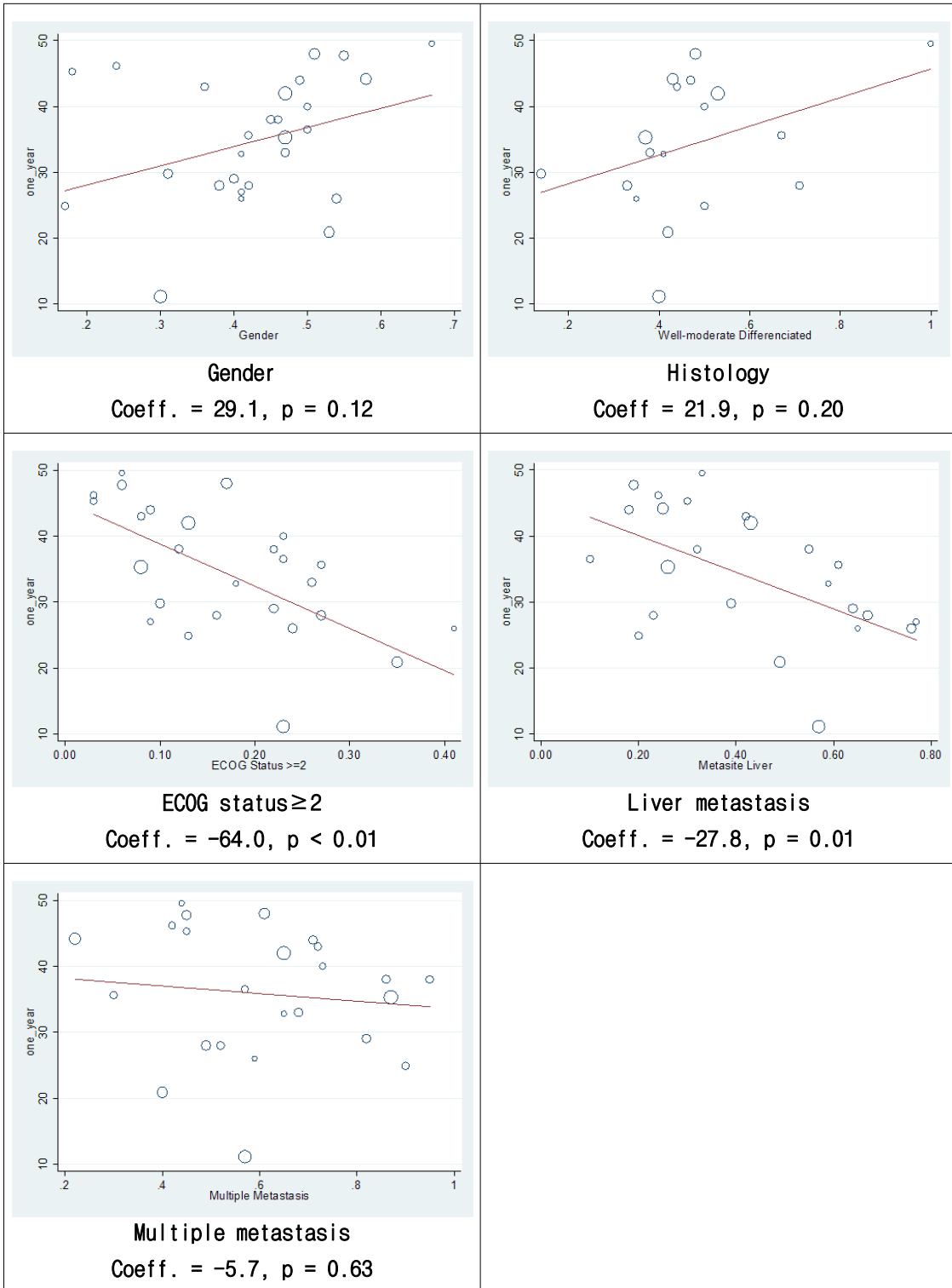


그림 29. 1년 생존율에 이질성을 초래하는 요인의 확인

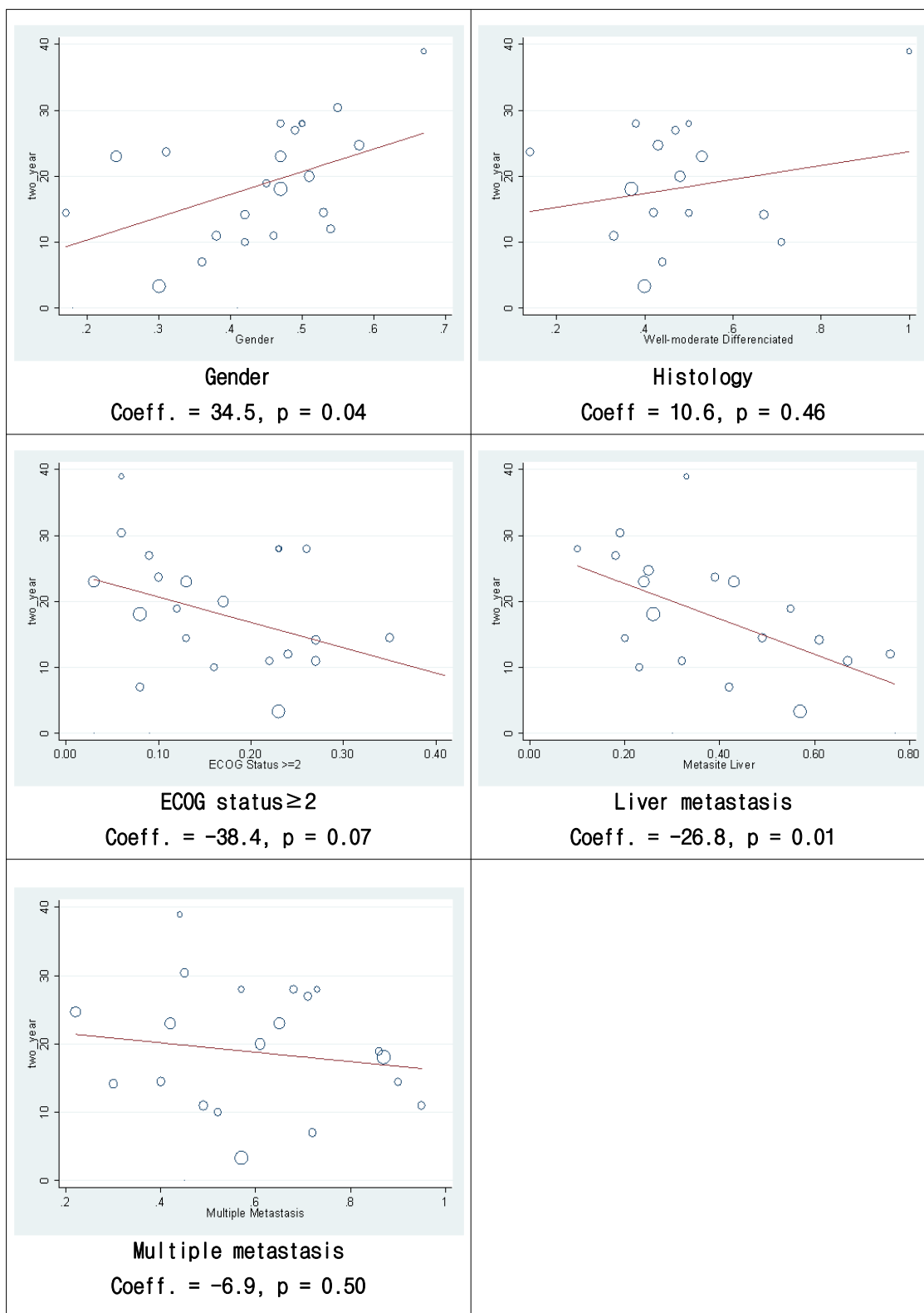


그림 30. 2년 생존율에 이질성을 초래하는 요인의 확인

원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

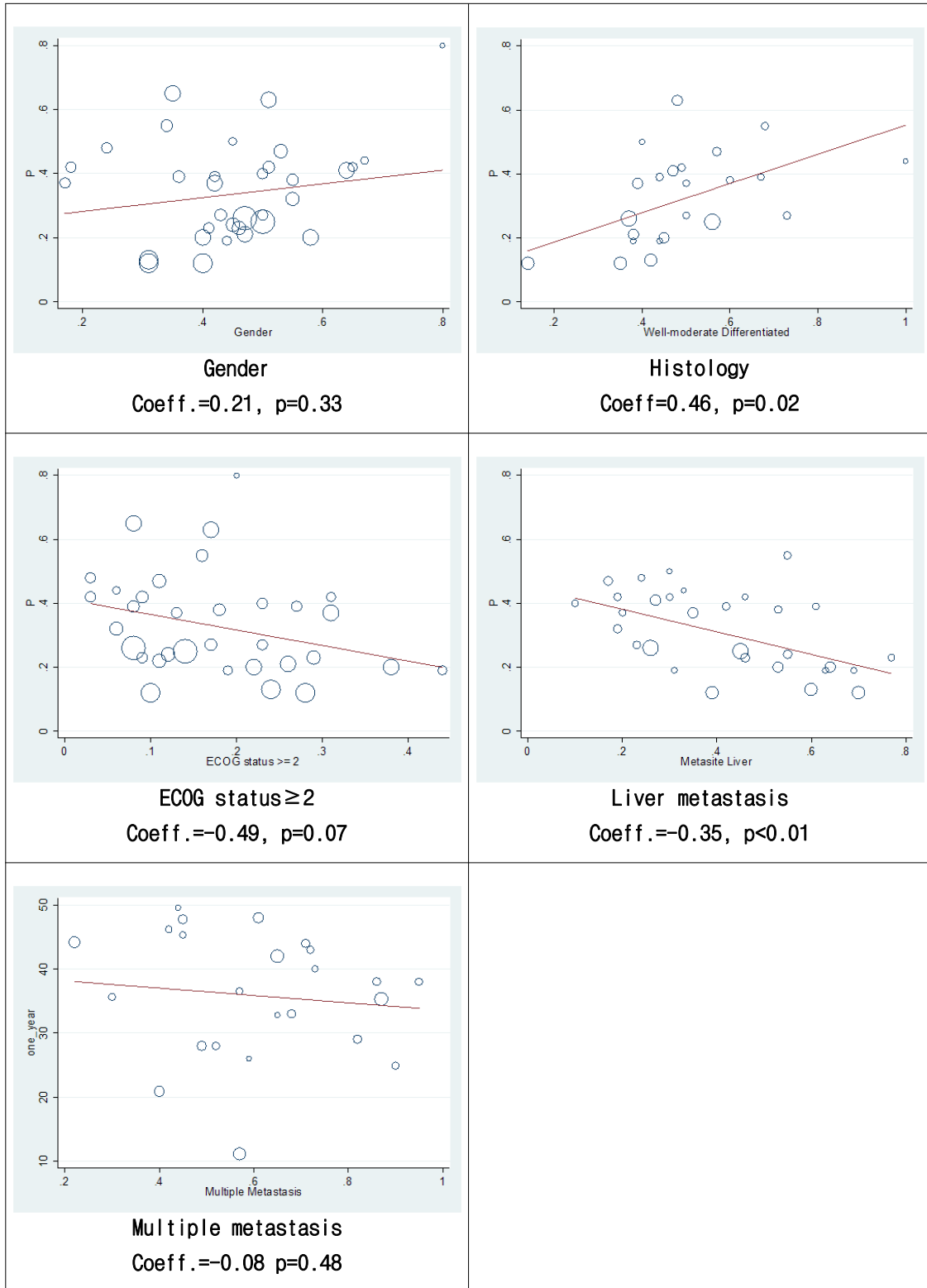


그림 31. 반응률에 이질성을 초래하는 요인의 확인

#### 4.2.10 탐색된 요인에 의한 이질성을 보정한 효과

각각의 위험인자에 대하여 결과 변수별로 단변수 메타회귀분석을 시행한 결과를 [표 15]와 같이 정리하였다. 단변수 결과 유의한 이질성 요인 들을 다변수 메타회귀 모형에 포함하여 보정한 후 결과 변수별 Platinum vs non-Platinum, Taxane vs non-Taxane, 삼제 이상 vs 2제 이하, New regimen vs Old regimen 각각에 대한 소그룹 차이를 추정하였다 [표 16].

앞서 탐색된 단순 소그룹 분석에서 보였던 소그룹 간 생존 결과 차이의 경향성은 Taxane 치료 여부에 대한 소그룹 분석을 제외하고는 소그룹 간 유의한 차이를 보일만큼 뚜렷하지는 않았으며, 이질성 인자들에 대한 보정 후 대부분 차이가 상당히 줄어드는 양상을 보였다. Taxane 포함 치료와 non-Taxane 치료에 대한 생존결과에 대한 소그룹 차이는 보정 후에도 경향성과 크기가 유지되었으며, 중앙생존기간과 1년 생존률의 경우 유의 수준 10% 혹은 5%에서 소그룹 간 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 반응률의 경우 소그룹 간 차이는 거의 사라지는 양상을 보였다.

원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

표 15. 결과변수별 단변수 메타회귀분석의 결과

	Median survival			1-year survival			2-year survival			Response		
	Coef	95% CI	p-value	Coef	95% CI	p-value	Coef	95% CI	p-value	Coef	95% CI	p-value
Gender	5.06	(-4.34,14.46)	0.28	29.13	(-7.67,65.9)	0.12	34.49	(2.67,66.31)	0.04	0.21	(-0.23,0.66)	0.33
Histology	6.31	(-0.90,13.53)	0.08	21.85	(-12.65,56.36)	0.20	10.60	(-19.26,40.46)	0.46	0.46	(0.10,0.82)	0.02
ECOG status $\geq 2$	-8.80	(-18.85,1.26)	0.08	-64.04	(-104.76,-23.32)	<0.01	-38.44	(-80.36,3.48)	0.07	-0.49	(-1.01,0.04)	0.07
Liver metastasis	-4.05	(-9.77,1.68)	0.16	-27.80	(-48.67,-6.93)	0.01	-26.79	(-45.92,-7.66)	0.01	-0.35	(-0.58,-0.12)	<0.01
Multiple metastasis	-0.10	(-6.00,5.80)	0.97	-5.73	(-30.06,18.60)	0.63	-6.87	(-27.62,13.87)	0.50	-0.08	(-0.32,0.15)	0.48

표 16. 메타회귀분석을 이용한 이질성 요인 보정 후 소그룹 차이

표	Median	1 Year survival	2 Year survival	Response
Platinum	0.12 (0.927)	-4.80 (0.345)	1.62 (0.720)	-0.02 (0.709)
Taxane	<b>1.51 (0.099)</b>	<b>8.39 (0.023)</b>	0.79 (0.825)	-0.02 (0.695)
$\geq 3$ Combination	-0.40 (0.741)	2.32 (0.564)	1.83 (0.586)	-0.04 (0.542)
New regimen	0.00 (0.879)	0.00 (0.921)	-0.03 (0.585)	0.07 (0.252)

## 5. 고찰

---



## 5.1 연구결과요약

선정제외기준을 통과한 34건의 임상시험 문헌이 최종 분석에 포함되었으며, 이 중 6건이 비교임상시험 문헌 이었고 그 외 28건은 특정 조합의 항암화학요법에 대한 단일군 설계로써 수행된 연구였다.

문헌 간의 임상적 다양성과 이질성 그리고 비교연구가 희박한 기존 연구들의 설계상의 제한점 등을 고려하여, 다양한 항암화학요법들을 범주화하고 소그룹 메타분석을 수행하여 치료효과를 향상시킬 수 있는 치료법을 탐색하기위한 분석을 수행하였다.

1차 항암화학요법을 받은 CUP 환자의 중앙생존기간은 약 8.8 개월 정도로 추정되며 1년 생존율은 35%, 2년 생존율은 19% 정도로 추정되었다. 현재 보험 적용이 되고 있지 않는 taxane을 사용한 경우와 사용하지 않은 경우로 나누어 결과를 분석해본 결과, taxane을 사용한 경우 그렇지 않은 경우보다 생존결과와 반응률이 높은 경향이 관찰되었으며 (9.4 vs 8.3 개월 중앙생존기간, 41 vs 31% 1년 생존율, 22 vs 16% 2년 생존율, 0.39 vs 0.29 반응률), 분석에 포함된 연구간 이질성을 일으키는 요인을 보정 하였을 때에도 taxane을 포함한 치료를 했을 때 생존 결과 향상의 경향은 뚜렷하게 유지되었고, 통계적으로 유의한 1.5개월( $p=0.099$ ) 가량의 중앙생존기간의 향상과 8.4%( $p=0.023$ ) 가량의 1년 생존률의 향상을 추정할 수 있었다.

Platinum을 포함한 치료가 포함하지 않은 경우보다 높은 생존결과와 반응률을 단순 소그룹 분석 결과에서 보였으나(9.2 vs 6.8개월 중앙생존기간, 36 vs 29% 1년 생존율, 20 vs 11% 2년 생존율, 0.35 vs 0.21 반응률), 연구간 이질성을 보정한 후에 이러한 차이의 경향은 미미하게 관찰되었다.

그 외, 병용된 항암제 수가 많을수록 생존결과가 향상되는 결과를 소그룹 분석에서 보였으나, 연구간 이질성 보정 후에는 더 이상 경향이 유지되지 않았다. 90년대 이후 비교적 근래에 등장한 새로운 regimen을 포함한 경우나 전통적인 regimen을 사용하는 경우로 나누어 볼 때 생존결과의 차이는 거의 보이지 않았다.

단순 소그룹 분석을 통한 반응률 차이에 있어서는 기존의 치료법보다 최근에 등장한

taxane, gemcitabine, irinotecan 등을 조합한 치료법이 효과가 좋은 것으로 보였고 (29% vs 38%), 단일 요법 보다 2제 요법의 반응률이 높았고 3제 요법의 반응률이 뚜렷하게 높아지는 양상을 보였으나 (12% vs 29% vs 38%), 각 연구에 포함된 환자들의 조직학적 특성, 간 전이 여부, 전이 양상 등을 보정한 후에 이러한 차이는 매우 미미하여 반응을 향상이 치료법에 기인한다고 볼 수 있는 근거는 뚜렷하게 나타나지 않았다.

## 결론

소그룹 메타분석에 근거한 탐색적 분석으로 수행된 본 연구 결과를 통하여 특정 치료간의 뚜렷한 우열을 확증할 수는 없었으나, 기존 연구들을 통해 축적된 근거를 정리하여 평가하고 통합하는 작업을 통하여 치료법에 따른 치료효과의 전반적인 방향성에 대한 확인과 제시가 가능하였다.

원발부위불명 전이암 환자에 대한 1차 복합항암화학요법에 있어, 연구 간 다르게 나타나는 치료효과에 영향을 미칠 수 있는 요인들을 확인하여 보정한 메타분석결과를 통해 taxane 포함 항암화학요법의 경우 그렇지 않은 경우보다 생존기간 연장 및 생존 향상에 대한 경향이 뚜렷하게 관찰되었다. 분석에 포함된 taxane 포함 화학요법 중 taxane과 platinum을 병용했을 때의 생존결과가(1년 생존률의 경우 41.8%) platinum 을 포함하지 않은 taxane 병용요법의 경우(36.6%) 또는 taxane을 포함하지 않은 platinum 병용요법 (32.11%) 보다 높고, taxane과 platinum을 모두 포함하지 않는 기타 병용요법의 경우보다 현저히 높았으며(25.56%), 이는 taxane과 platinum의 조합이 다양한 복합항암화학요법에 대한 최적의 핵심조합으로서의 가설을 뒷받침할 수 있을 것이다.

이러한 결과는 원발부위불명 전이암 환자의 1차 항암화학요법에 대한 선택에 기초근거로 활용될 수 있을 것이며, 추가적인 임상연구를 통한 근거자료 생성에 필요한 기초 정보로 활용될 수 있을 것이다.

## 5.2 연구의 의의

본 연구는 원발부위불명 전이암의 치료에 있어서 근거중심 임상 의사결정을 돕기 위한 연구로서 관련 국내외 연구자료를 체계적으로 확인하는 첫 번째 시도이다.

본 연구 결과를 기반으로 원발부위불명 전이암의 치료와 관련하여 현장 임상가들의 경험적인 가설의 방향성을 본 연구를 통해 확인하고, 추후 계획되고 수행될 관련 임상연구들에 있어서도 유용한 기본 자료가 될 것이다.

## 5.3 연구의 한계

본 체계적 문헌고찰은 원발부위불명 전이암 환자를 대상으로 한 다양한 항암화학요법치료에 대한 어떠한 형태의 근거가 기존에 존재하고 있으며 특정 방향성이 있는가를 일정 수준이상의 기존의 근거를 망라하여 광범위한 탐색을 수행한 연구로서, 본 체계적문헌고찰의 결과를 통해 구체적인 특정 치료법 간 상대적 효과에 대해 확증적인 결론을 내리기에는 제한점이 있다.

비교대상 치료법 간의 상대적 치료효과에 대한 비교임상시험을 통한 기존 근거 연구자료들이 매우 부족함을 확인하였고, 현존하는 연구들의 특성을 감안한 최선의 분석적인 접근을 사용하였으나, 연구들 간의 확인되지 않은 이질성까지 모두 보정한 결과라고 보기는 어려울 것이다.

또한, 효능이 비슷한 경우의 치료법의 선택에 있어서는 비용 및 치료에 따르는 유해성 등을 고려할 수 있어야 하나 본 체계적 문헌고찰의 범위 안에서 이를 다루기에는 한계가 있었다.

## 5.4 후속연구 제안

본 연구를 통하여 원발부위불명 전이암의 치료법에 대하여 비교임상시험을 통한 기존 연구는 매우 부족하며, 특히 국내에서 수행된 임상연구가 많지 않음을 확인할 수 있었다.

본 연구에서 제기된 platinum 과 taxane을 병용하여 포함하는 복합항암화학요법 치료효과에 대한 추가적인 확증적 임상시험, 특히 효능이 비슷한 것으로 제시된 치료법들에서의 독성 및 이와 연관된 삶의 질을 확인하기 위한 연구가 필요할 것이다.

## 6. 결론

---

원발부위불명 전이암 환자의 중앙생존기간은 platinum 기반 치료를 수행했을 때 약 8.8개월 정도로 추정되며 1년 생존율은 35%, 2년 생존율은 19% 정도로 추정되었다.

여러 치료법들에 대한 소그룹 분석을 통해 치료 결과를 나누어 탐색해본 결과, platinum (9.2 vs 6.8개월 중앙생존기간, 36 vs 29% 1년 생존율, 20 vs 11% 2년 생존율, 0.35 vs 0.21 반응률) 및 taxane (9.4 vs 8.3 개월, 41 vs 31%, 22 vs 16%, 0.39 vs 0.29)을 포함한 다양한 조합을 사용하는 것이 생존결과 및 반응률이 높았다.

소그룹 간 경향을 명확한 차이로서 입증하기에는 소그룹 추정치의 신뢰구간이 겹치는 등 그 차이가 충분히 확보되지는 못했으며, 각연구들의 연구시점의 차이 또는 환자 특성 간의 차이 등 연구간 이질성으로 인하여 명확한 근거를 제시하기에는 어려움이 있었다. 그러나 연구 간 상당한 이질성에도 불구하고 1년 생존률에 있어서는 Taxane 을 포함한 치료의 경우 그렇지 않은 경우보다 매우 뚜렷한 차이를 보였다.

연구 간 이질성을 탐색하기 위하여 수행된 메타회귀분석 결과, 분석에 포함된 임상시험 들은 결과적으로 2000년 이후의 연구들로서 실제로 연구시점에 따른 특성이 연구결과에 영향을 미친다고 보기는 어려웠으나, 연구에 포함된 여성의 분율, moderate to well differentiated adenocarcinoma 환자의 분율, ECOG 2이상 환자의 분율, 간전이 양성자의 분율 등은 결과변수에 따라 연구결과에 유의한 관련성을 보였다.

생존 또는 반응률에 대한 결과변수 별로 결과에 유의한 영향을 미치는 인자를 보정한 후 관심 소그룹 간 차이를 추정한 결과, taxane 포함 치료 여부에 따라 보였던 차이는, 중앙생존기간의 경우 10% 그리고 1년 생존률은 5% 유의수준에서 통계적 유의성을 확보할 만큼, 분명한 양상을 보였다.

치료법들 간에 보였던 반응률의 차이는 인자 보정 후에는 매우 미미한 양상으로 사라지는 것을 확인하였으며, 치료 반응률의 정도는 치료법 보다는 기저 환자 상태에 의한 차이에 더 많은 부분 기인하는 것으로 추정할 수 있을 것으로 보였다.

Taxane과 platinum을 복합치료 했을 때의 생존결과는 platinum을 포함하지 않은 taxane 복합치료의 경우와 taxane을 포함하지 않은 platinum 복합치료 보다 높았고,

## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

taxane과 platinum을 모두 포함하지 않는 기타 복합항암요법의 경우보다 현저히 높았으며, 이는 원발부위불명 전이암 환자에 대한 1차 항암화학요법으로써 시도되는 다양한 복합항암화학요법 중 최적의 핵심조합으로서 taxane과 platinum 병용에 대한 가설을 뒷받침할 수 있을 것이다.

소그룹 분석에 근거한 탐색적 분석으로 수행된 본 연구 결과를 통하여 특정 치료간의 뚜렷한 우열을 확증할 수는 없었으나, 기존 연구들을 통해 축적된 근거를 정리하여 평가하고 통합하는 작업을 통하여 치료법에 따른 치료효과의 전반적인 방향성에 대한 확인과 제시가 가능하였다. 이는 원발부위불명 전이암에 대한 근거중심 정책의 향후 방향 설정을 위한 기초 근거로서 제공될 수 있을 것이며 추가적인 임상연구를 통한 근거자료 생성에 필요한 기초 정보로 활용될 수 있을 것이다.

## 7. 참고문헌

---



## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

1. E. Briasoulis, N. Pavlidis, E. Felip. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2009 20 (Supplement 4) i v154-iv155.
2. Kasper et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 17 ed. 2008 Ch. 95.
3. 국가암정보센터[Internet]. 원발부위 불명암. 2009-[cited 2009 May 10]. Available from: [http://www.cancer.go.kr/cms/cancer/cure/04/1212055\\_1761.html](http://www.cancer.go.kr/cms/cancer/cure/04/1212055_1761.html)
4. NCI(National Cancer Institute) [Internet]. Newly Diagnosed Carcinoma of Unknown Primary[cited 2009 May 10]. Available from:<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/unknownprimary/HealthProfessional/page5>.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Occult Primary. 2009.
6. 조은경, 이근석, 정철원, 김원석, 이기형, 허대석 등. 원발 부위 불명의 전이암의 예후인자. *J Korean Cancer Assoc*. 1999 31(3):607-16.
7. 김태용, 조요한, 김진수, 홍용상, 이근욱, 윤탁 등. 경부 림프절 종대로 발현한 원발 부위 불명의 전이암. *대한두경부종양학회지*. 2004 20(2):181-8.
8. 송서영, 김원석, 이혜란, 정현식, 이남수, 오성용 등. 원발부위 불명의 선암. *대한내과학회지*. 2001 61(3):234-9.
9. 건강보험심사평가원 공고 제2009 - 2호
10. Egger M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*. 1997 315:629-634.
11. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2000 56(2):455-63
12. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological Index for Non-Randomized Studies(MINORS: Development and Validation of a New Instrument. *ANZ J Surg*. 2003 73:712-716.
13. 김수영, 신승수, 한서경, 조혜민, 정현재. 임상연구 문헌의 질평가 도구 개발 연구. 건강보험심사평가원, 한림대 산학협력단. 2009.
14. Julian PT Higgins, Sally Green. *Cochrane Handbook for Systematic*

- Reviews of Intervention. The Cochrane Collaboration. 2008.
15. 김형준, 김수영. 가정의학회지에 실린 중재 관련 비무작위연구논문의 질 평가. Korean J Fam Med. 2009 30:129-137.
  16. Tierney JF, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. BioMed Central Trials 2007, 8:16
  17. Simon R. Confidence intervals for Reporting Results of Clinical Trials. Annals of Internal Medicine. 1986; 105:429-435

## 8. 부록

---

## \* 부록 1. - 문헌의 배제사유

### 1. 국외문헌

번호	문헌	배제사유
1	Berry, W., M. Elkordy, et al. Results of a phase II study of weekly paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of unknown primary origin: a reasonable regimen for the community-based clinic?	진단기준위배
2	Jeremic, B., D. J. Zivic, et al. 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.	두경부전이암
3	Jeremic, B., L. Zivic, et al. Radiotherapy and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary tumor localized to the neck. A phase II study.	두경부전이암
4	Pouessel, D., S. Culine, et al. Gemcitabine and docetaxel after failure of cisplatin-based chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site.	진단기준위배
5	Zouhair, A., P. A. Coucke, et al. Prospective study of accelerated postoperative radiation therapy in patients with squamous-cell carcinoma of the head and neck	두경부전이암
6	Argiris, A., S. M. Smith, et al. Concurrent chemoradiotherapy for N2 or N3 squamous cell carcinoma of the head and neck from an occult primary.	두경부전이암
7	Culine, S., M. Fabbro, et al. Alternative bimonthly cycles of doxorubicin, cyclophosphamide, and etoposide, cisplatin with hematopoietic growth factor support in patients with carcinoma of unknown primary site.	치료법부적합
8	Karapetis, C. S., D. Yip, et al. Epirubicin, cisplatin, and prolonged or brief infusional 5-fluorouracil in the treatment of carcinoma of unknown primary site.	진단기준위배
9	Sumi, H., K. Itoh, et al. Treatable subsets in cancer of unknown primary origin.	후향적차트리뷰
10	Voog, E., Y. Merrouche, et al. Multicentric phase II study of cisplatin and etoposide in patients with metastatic carcinoma of unknown primary.	진단기준위배
11	Lofts, F. J., H. Gogas, et al. Management of adenocarcinoma of unknown primary with a 5-fluorouracil-cisplatin chemotherapy regimen (CFTam).	진단기준위배
12	Hess, K. R., M. C. Abbruzzese, et al. Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma.	진단기준위배
13	Warner, E., R. Goel, et al. A multicentre phase II study of carboplatin and prolonged oral etoposide in the treatment of cancer of unknown primary site (CUPS).	진단기준위배

## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

14	van der Gaast, A., J. Verweij, et al. Simple prognostic model to predict survival in patients with undifferentiated carcinoma of unknown primary site.	진단기준위배
15	Khansur, T., C. Allred, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil for metastatic squamous cell carcinoma from unknown primary.	진단기준위배
16	de Campos, E. S., L. P. Menasce, et al. Metastatic carcinoma of uncertain primary site: a retrospective review of 57 patients treated with vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide (VAC) or VAC alternating with cisplatin and etoposide (VAC/PE).	진단기준위배
17	Nole, F., M. Colleoni, et al. Fluorouracil plus folinic acid in metastatic adenocarcinoma of unknown primary site suggestive of a gastrointestinal primary.	진단기준위배
18	Pavlidis, N., P. Kosmidis, et al. Subsets of tumors responsive to cisplatin or carboplatin combinations in patients with carcinoma of unknown primary site. A Hellenic Cooperative Oncology Group Study.	진단기준위배
19	al-Idrissi, H. Y. Combined 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin C in the management of adenocarcinoma metastasizing to the liver from an unknown primary site.	진단기준위배
20	Sulkes, A., B. Uziely, et al. Combination chemotherapy in metastatic tumors of unknown origin. 5-Fluorouracil, adriamycin and mitomycin C for adenocarcinomas and adriamycin, vinblastine and mitomycin C for anaplastic carcinomas.	진단기준위배
21	Spigel, D. R., J. D. Hainsworth, et al. Neuroendocrine Carcinoma of Unknown Primary Site.	진단기준위배
22	Lazaridis, G., G. Pentheroudakis, et al. Liver metastases from cancer of unknown primary(CUPL): A retrospective analysis of presentation, management and prognosis in 49 patients and systematic review of the literature.	진단기준위배
23	Greco, F. A., G. I. Rodriguez, 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.	치료법부적합
24	Culine, S., M. Ycho, et al. 5-fluorouracil and leucovorin as second-line chemotherapy in carcinomas of unknown primary site.	진단기준위배
25	Maartense, E., H. C. Kluin-Nelemans, et al. Carcinoma of unknown primary site: Long term follow-up after treatment with paclitaxel, carboplatin, and etoposide.	중복출판
26	Giralt, J. L., J. Gonzalez, et al. Brain metastases in patients with no known primary tumor: The role of stereotactic radiosurgery.	두경부전이암
27	Grau, C., L. V. Johansen, et al. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours: Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology.	두경부전이암
28	Greco, F. A., J. B. Erland, et al. Carcinoma of unknown primary site: Phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin.	중복출판
29	Amichetti, M., M. Romano, et al. Hyperthermia and radiotherapy for inoperable squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph	두경부전이암

	nodes from an unknown primary site.	
30	Culine, S., M. Fabbro, et al. Chemotherapy in carcinomas of unknown primary site: A high-dose intensity policy.	치료법부적합
31	Greco, F. A. and J. D. Hainsworth The evolving role of paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site.	중복출판
32	Colletier, P. J., A. S. Garden, et al. Postoperative radiation for squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown primary site: Outcomes and patterns of failure.	두경부전이암
33	Medini, E., A. M. Medini, et al. The management of metastatic squamous cellcarcinomain cervical lymph nodes from anunknown primary.	두경부전이암
34	Hainsworth, J. D., J. B. Erland, et al. Carcinoma of unknown primary site: Treatment with 1-hour paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide.	중복출판
35	Galan, M. C., J. J. Grau, et al. Treatment with adriamycin and ftorafuracil in carcinoma of unknown origin.	원저가 아님
36	Lenzi, R., M. N. Raber, et al. Phase I and II trials of a laboratory-derived synergistic combination of cisplatin and 2'-deoxy-5-azacytidine.	진단기준위배
37	Van der Gaast, A., S. C. Henzen-Logmans, et al. Phase II study of oral administration of etoposide for patients with well- and moderately-differentiated adenocarcinomas of unknown primary site.	진단기준위배
38	Hainsworth, J. D., D. H. Johnson, et al. The role of cisplatin/bleomycin-based chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma of unknown primary site.	진단기준위배
39	Wagener, D. J. T., P. H. M. De Mulder, et al. Phase II trial of cisplatin for adenocarcinoma of unknown primary site.	진단기준위배
40	Van der Gaast, A., J. Verweij, et al. Carcinoma of unknown primary: Identification of a treatable subset?	진단기준위배
41	Kambhu, S. A., D. P. Kelsen, et al. Metastatic adenocarcinomas of unknown primary site. Prognostic variables and treatment results.	진단기준위배
42	Jacobs, M. C., M. Eisenberger, et al. Carboplatin (CBDCA) and radiotherapy for stage lvcarcinoma of the head and neck: A phase I-II study.	두경부전이암
43	Treat, J., S. C. Falchuk, et al. Phase II trial of methotrexate-FAM (m-FAM) in adenocarcinoma of unknown primary.	진단기준위배
44	Hainsworth, J. D., E. P. Wright, et al. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: Correlation of light microscopic findings with response to cisplatin-based combination chemotherapy.	진단기준위배
45	Milliken, S. T., M. H. N. Tattersall, et al. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site. A randomized study of two combination chemotherapy regimens.	진단기준위배
46	Goldberg, R. M., F. P. Smith, et al. 5-Fluorouracil, adriamycin, and mitomycin in the treatment of adenocarcinoma of unknown primary.	진단기준위배
47	Madani, I., L. Vakaet, et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical lymph node metastases from unknown primary cancer.	두경부전이암

## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

48	Palmeri, S., A. Misino, et al. Cisplatin (CDDP), gemcitabine (Gem), and paclitaxel (Tax) or vinorelbine (VNR) in metastatic carcinoma of unknown primary (CUP).	중복출판
49	Lortholary, A., S. Culine, et al. Cisplatin in combination with either gemcitabine (GC) or irinotecan (IC) in carcinomas of unknown primary (CUP): results of a randomized phase II study.	중복출판
50	Dowell, J. E., A. M. Garrett, et al. A randomized phase II comparison of carboplatin (C) and etoposide (E) with paclitaxel (T), 5-fluorouracil (F), and leucovorin (L) in patients (PTS) with carcinoma from an unknown primary site (CUP).	원저가 아님
51	Falkson, C. I. and G. L. Cohen Mitomycin C, epirubicin and cisplatin versus mitomycin C alone as therapy for carcinoma of unknown primary origin.	진단기준위배
52	Jeremic, B. Metastatic squamous-cell carcinoma (SCC) of an unknown origin primary localised to the neck. Benefit from an aggressive treatment.	원저가 아님
53	Eagan, R. T., T. M. Therneau, et al. Lack of value for cisplatin added to mitomycin-doxorubicin combination chemotherapy for carcinoma of unknown primary site. A randomized trial.	진단기준위배
54	Woods, R. L., R. M. Fox, et al. Metastatic adenocarcinomas of unknown primary site: a randomized study of two combination-chemotherapy regimens.	진단기준위배

## 2. 국내문헌

번호	문헌	배제사유
1	조은경, 이근석, 정철원 등 원발 부위 불명의 전이암의 예후인자	진단기준위배
2	김태용, 조용한 등 경부 림프절 종대로 발현한 원발 부위 불명의 전이암	두경부전이암
3	김규보 등 Treatment outcome of metastatic carcinoma if cervical lymph node from an unknown primary	두경부전이암
4	김귀연, 서창욱 등 Treatment of metastatic cervical cancerous nodes from an unknown primary site	진단기준위배
5	박인규, 윤상모 등 근원 불명 전이성 경부암의 방사선치료	두경부전이암
6	이정은 원발병소 불명암의 경부림프절 전이에서 방사선치료의 역할	두경부전이암
7	이재진, 김시영, 조경삼 등 원발부위 불명 전이암 103례의 후향적 임상분석	진단기준위배
8	최병국, 유영진 등 원발부위 불명암에 대한 PEFL(Cisplatin, Etoposide, 5-Fluorouracil, Leucoeroin) 복합화학요법의 효과 및 치료반응군과 생존양호군의 선별	진단기준위배

## \* 부록 2. - 선정된 참고문헌

1. Palmeri, S., V. Lorusso, et al. Cisplatin and gemcitabine with either vinorelbine or paclitaxel in the treatment of carcinomas of unknown primary site : results of an Italian multicenter, randomized, phase II study.
2. Culine, S., A. Lortholary, 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 (GEFCAP1 01).
3. Assersohn, L., A. R. Norman, et al. A randomised study of protracted venous infusion of 5-fluorouracil (5-FU) with or without bolus mitomycin C (MMC) in patients with carcinoma of unknown primary.[see comment].
4. Schildt, R. A., P. S. Kennedy, et al. Management of patients with metastatic adenocarcinoma of unknown origin: a Southwest Oncology Group study.
5. Huebner, G., H. Link, 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.
6. Dowell, J. E., A. M. Garrett, et al. A randomized Phase II trial in patients with carcinoma of an unknown primary site.
7. Schuette, K., G. Folprecht, et al. Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin in patients with adeno- and undifferentiated carcinoma of unknown primary.
8. Yonemori, K., M. Ando, et al. Irinotecan plus carboplatin for patients with carcinoma of unknown primary site.
9. Pentheroudakis, G., E. Briasoulis, 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.
10. Briasoulis, E., G. Fountzilas, et al. Multicenter phase-II trial of irinotecan plus oxaliplatin [IROX regimen] in patients with poor-prognosis cancer of unknown primary: a hellenic cooperative oncology group study.
11. Schneider, B. J., B. El-Rayes, et al. Phase II trial of carboplatin, gemcitabine, and capecitabine in patients with carcinoma of unknown primary site.
12. Hainsworth, J. D., D. R. Spigel, et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in carcinomas of unknown primary site: the Minnie Pearl Cancer Research Network.
13. Pittman, K. B., I. N. Olver, et al. Gemcitabine and carboplatin in carcinoma of unknown primary site: a phase 2 Adelaide Cancer Trials and Education Collaborative study.
14. El-Rayes, B. F., A. F. Shields, et al. A phase II study of carboplatin and paclitaxel in adenocarcinoma of unknown primary.
15. Piga, A., R. Nortilli, et al. Carboplatin, doxorubicin and etoposide in the treatment of tumours of unknown primary site.
16. Pouessel, D., S. Culine, et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site.
17. Balana, C., J. L. Manzano, et al. A phase II study of cisplatin, etoposide and gemcitabine in an unfavourable group of patients with carcinoma of unknown



## 원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

- primary site.
18. Macdonald, A. G., M. C. Nicolson, et al. A phase II study of mitomycin C, cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil (MCF) in the treatment of patients with carcinoma of unknown primary site.
  19. Guardiola, E., X. Pivot, et al. Combination of cisplatin-doxorubicin-cyclophosphamide in adenocarcinoma of unknown primary site: a phase II trial.
  20. Parnis, F. X., I. N. Olver, et al. Phase II study of epirubicin, cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil (ECF) for carcinoma of unknown primary site.
  21. Briasoulis, E., H. Kalofonos, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study.
  22. Briasoulis, E., N. Tsavaris, et al. Combination regimen with carboplatin, epirubicin and etoposide in metastatic carcinomas of unknown primary site: A Hellenic Co-Operative Oncology Group Phase II Study.
  23. Greco, F. A. and J. D. Hainsworth One-hour paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide in the treatment of carcinoma of unknown primary site.
  24. Raber, M. N., J. Faintuch, et al. Continuous infusion 5-fluorouracil, etoposide and cis-diamminedichloroplatinum in patients with metastatic carcinoma of unknown primary origin.
  25. Hainsworth, J. D., D. R. Spigel, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and irinotecan in patients with previously treated carcinoma of an unknown primary site: A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial.
  26. Park, Y. H., B. Y. Ryoo, et al. A phase II study of paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site.
  27. Mukai, H., T. Watanabe, et al. Unknown primary carcinoma: A feasibility assessment of combination chemotherapy with cisplatin and docetaxel.
  28. Greco, F. A., H. A. Burris III, et al. Gemcitabine, carboplatin, and paclitaxel for patients with carcinoma of unknown primary site: A Minnie Pearl Cancer Research Network study.
  29. Hainsworth, J. D., H. A. Burris III, et al. Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of advanced squamous and other selected carcinomas: Results of a Phase II trial.
  30. Hainsworth, J. D., H. A. Burris III, et al. Gemcitabine in the second-line therapy of patients with carcinoma of unknown primary site: A Phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network.
  31. Lenzi, R., M. N. Raber, et al. A pilot study of paclitaxel in previously treated patients with metastatic unknown primary carcinomas.
  32. Greco, F. A., J. Gray, et al. Taxane-based chemotherapy for patients with carcinoma of unknown primary site.
  33. Saghatchian, M., K. Fizazi, et al. Carcinoma of an unknown primary site: A chemotherapy strategy based on histological differentiation - Results of a prospective study.
  34. Gill, I., P. Guaglianone, et al. High dose intensity of cisplatin and etoposide in adenocarcinoma of unknown primary.

## \* 부록 3. - 질평가 양식

## RCT용 질평가 양식

문헌ID		평가자		평가일	
년도			저자		
제목					

Domain	확인할 내용들	Judgment (Yes, No, Unclear)	Description
Sequence of generation	무작위 배정과정을 설명하는가? 두 군이 비교성이 있는가?		
Allocation concealment	배정 순서를 설명하는가? 대상이 어느 군에 속하는지 미리 알 수 있지 않은가?		
Blinding	눈가림을 환자와 평가자 모두에서 시행하였는가? 눈가림이 효과적으로 유지되었는가?		
	Response		
	Survival		
Incomplete outcome	주결과변수 측정에 있어서 빠진 사람이 있는지 설명하는가?		
	있다면 왜 빠졌는지 설명하는가? (무작위된 수와 분석된 수가 같은가?)		
Selective reporting	Method 부분에서 보고한다는 것들에 대해서 결과를 모두 보고하고 있는가?		
Other source of bias	기타 비뚤림의 가능성이 있는가?		

원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

## Non-RCT 질평가 양식

문헌ID		평가자		평가일	
년도			저자		
제목					

Methodological items for non-randomized studies (MINORS)	Score*
1. 분명한 목적이 있는지.	
2. 환자가 연속적으로 포함되었는지.	
3. 사전에 마련된 프로토콜에 의해서 자료가 수집되었는가. (전향적인가를 확인)	
4. 주결과변수가 연구 목적에 부합하며 명확히 정의 되어있고, 결과는 Intention-to-treat 에 의한 결과인가.	
5. 객관적 결과변수들은 평가능가림이 이루어진채 평가되었고 주관적 결과변수들의 평가에는 이중능가림이 수행되었는가. 그렇지 않은 경우에는 능가림이 이루어질 수 없었던 이유를 기술하고 있는가.	
6. 추적기간은 적절 했는가.	
7. 탈락이 5%미만인지.	
8. 연구크기가 전향적으로 계산되었는지.	
<b>총 점</b>	

### \* 부록 4. - 자료추출 양식

CUP SR DATA EXTRACTION FORM			
문헌ID			
년도			
저자			
제목			
연구설계		RCT	
		SINGLE ARM TRIAL	
		CASE SERIES	
연구 수행지			
선정기준 검사			
		복부CT	2nd line <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 50px; height: 15px;"></span>
		흉부CT	
		흉부X-ray	
피험자	N		탈락 <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 50px; height: 20px;"></span>

원발부위불명 전이암 치료법의 유효성

예후인자

연령	MEDIAN	<input type="text"/>	RANGE	<input type="text"/>
	MEAN	<input type="text"/>	SD	<input type="text"/>
성별	남	<input type="text"/>		
	여	<input type="text"/>		
전이	간전이	<input type="text"/>	뇌전이	<input type="text"/>
	뼈전이	<input type="text"/>	폐전이	<input type="text"/>
	전이부위>2	<input type="text"/>		
조직형	1. Moderate+ well diff Adeno			<input type="text"/>
	2. PD adeno+Undiff			<input type="text"/>
	3. NECa			<input type="text"/>
	4. Others			<input type="text"/>

ECOG	0	<input type="text"/>	3	<input type="text"/>
	1	<input type="text"/>	4	<input type="text"/>
	2	<input type="text"/>		<input type="text"/>

중재내용

<input type="text"/>	PLATINUM	<input type="text"/>
<input type="text"/>	Taxane	<input type="text"/>
<input type="text"/>	Antimetabolite	<input type="text"/>
<input type="text"/>	Alkylating agents	<input type="text"/>
<input type="text"/>	Vinca alkaloids	<input type="text"/>
<input type="text"/>	Etoposide	<input type="text"/>
<input type="text"/>	Anthracyclines	<input type="text"/>
<input type="text"/>	Mitomycin	<input type="text"/>
<input type="text"/>	Irinotecan	<input type="text"/>
<input type="text"/>	Cytotoxic agent	<input type="text"/>

치료결과

RESPONSE 분석

	CR	
	PR	
	RR	
SURVIVAL	분석	
	Follow-up period	
	Median Survival	
	Confidence Interval	
	1-year Survival	
	Confidence Interval	
	2-year Survival	
	Confidence Interval	

발행일 2010. 7. 7  
발행인 허대석  
발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.  
한국보건의료연구원의 승인없이 상업적인 목적으로  
사용하거나 판매할 수 없습니다.