

小細胞肺癌臨床指引

一 綜論

小細胞肺癌佔所有肺癌的 12% (台灣) 到 25% (歐美)。多數小細胞肺癌的發生可歸咎於吸菸，另外，和環境因素或是基因缺陷也有關聯。小細胞肺癌和非小細胞肺癌的區別在於它具有快速分裂、增殖和早期擴散的特性。診斷時約有三分之二的小細胞肺癌患者有明顯的遠端轉移，屬於擴散期。其它三分之一的患者病灶侷限於胸腔，可涵蓋在放射線治療 (放療) 的照野之內，屬於局限期。小細胞肺癌對於化學治療 (化療) 和放療具有高度敏感性⁽¹⁾。

1. 小細胞肺癌的生成

藍染、形小的惡性細胞 (約淋巴球的兩倍大)，胞質少，核內染色質細而呈散在性，沒有明顯的核仁，是小細胞肺癌細胞學上的特徵。在保存良好的組織檢體中細胞核的相互擠壓 (nuclear molding) 是它的特點，可是切片檢體中常見細胞夾擠而破碎 (crush artifact)。小細胞肺癌的兩種組織亞型，典型燕麥細胞和中間型細胞 (classic oat cell and intermediate cell)，之間並沒有生物學和臨床上的差異。但是大細胞／小細胞混合型肺癌或是混合著鱗狀細胞癌或腺癌的小細胞肺癌，抗藥性比較強，預後也比

較差。有 30% 的小細胞肺癌患者的遺體解剖發現有夾雜著非小細胞肺癌的分化區域，同樣的變化在未經治療的小細胞肺癌比較少見。上述的發現導引出由多能幹細胞依循著不同的途徑進行分化的肺癌發生假說。

藍色“小”細胞癌的鑑別診斷包括：小細胞肺癌、肺外小細胞癌、Merkel 細胞腫瘤、類癌、淋巴癌、小細胞肉瘤和神經性內分泌腫瘤。小細胞癌可以發生於肺外，如鼻咽、胃腸道、泌尿道⁽²⁾。肺內或肺外的小細胞癌有相似的臨床和生物特性，也有高度的轉移性。然而肺外小細胞癌並沒有 3p 缺損，表示病源性不同⁽³⁾。

目前發現小細胞肺癌有八個抗原群，可分成神經性、上皮性和神經內分泌性三組⁽⁴⁾。上皮性分化產生角質蛋白 (keratin)；神經內分泌和神經性的分化產生 dopa-decarboxylase、calcitonin、neurofilament、neural-cell adhesion molecule (NCAM)、gastrin releasing peptide (GRP)、transferrin 和 insulin-like growth factor-1 (IGF-1) 等蛋白。IGF-1 和 GRP 可經由自體分泌和旁分泌 (paracrine) 的迴路增強小細胞肺癌的生長。香菸中的成份也會刺激這些生長迴路。支氣管上皮細胞損傷會降低 CD10/NEP 的產量⁽⁵⁾，後者可以使 GRP 或其它生長蛋白激素去活化，CD10/NEP 的產量降低會導致 GRP 累積，造成肺部神經內分泌細胞增生導致癌發生^(6,7)。

小細胞肺癌會出現許多腫瘤伴隨症候群 (paraneoplastic syndrome)。有時候病人會產生抗體 (anti-Hu) 交叉對抗肺癌細胞與中樞神經細胞，導致大、小腦的退化症候群⁽⁸⁾。小細胞肺癌也會分泌其它的蛋白激素，包括 ACTH 和升壓素 (vasopressin)，引起不同的腫瘤伴隨症候群及異位激素症候群。

經年累月的接觸菸草和其它致癌物，會引起細胞的突變和增殖刺激，導致肺癌發生。基因的多重變異，有的具有特質性而與肺癌的發生息息相關，有的可能只是隨機或是伴隨發生而已。具有特質性的變異包括 3p 缺損 (3p23→14)，這個區域的缺損導致至少三個可能的抑癌基因喪失功能，不過究竟是些什麼基因還不能確定，有幾個可能的調控性基因 (protein tyrosine phosphatase- γ 、c-raf-1、 β -retinoic acid receptor) 就在附近，但是它們均非禍首。

約有 80% 的小細胞肺癌有 FHIT (fragile histidine triad gene) 基因的異常表現。FHIT 基因位於 3p14.2⁽⁹⁾，它的蛋白產物牽涉到 didanosine tetraphosphate 代謝成為 ATP 與 AMP 的步驟。FHIT 喪失功能造成 didanosine tetraphosphate 累積，因而刺激 DNA 的生成和細胞的增殖。FHIT 可能就是位於染色體 3p 的抑癌基因中的一員，攸關小細胞肺癌的發生。

染色體 9p 失去異質性是另一個有特質性的基因缺損。位在

13q14 的 Rb (retinoblastoma) 基因失去功能也頗常見，將近 60% 的小細胞肺癌細胞株檢測不到蛋白，剩下的 40% 有異常蛋白，上述異常亦見於腫瘤檢體。p53 基因突變也發生於多數的小細胞肺癌細胞株和腫瘤檢體。而 myc 致癌基因，包括 c-myc、N-myc 與 L-myc，在小細胞肺癌亦不乏異常，這些基因製造與調控轉錄有關的 DNA 接合蛋白。研究發現 c-myc 基因的擴增對於小細胞肺癌病人的存活有負面影響⁽¹⁰⁻¹²⁾。

2. 臨床表現

小細胞肺癌初期的典型表現是肺門腫塊合併縱膈淋巴結腫大，導致咳嗽、氣促、體重下降與衰弱，有時會造成阻塞性肺炎。偶而也會以周邊結節表現，但沒有合併縱膈淋巴結腫大的孤立性肺結節並不常見，以細針抽取的細胞學檢查很難區別是小細胞肺癌、類癌，或其它分化良好的神經內分泌腫瘤。這種情況下，建議縱膈腔檢查，必要時手術切除。

3. 分期及預後因子

小細胞肺癌可分為兩期：(1) 局限期，侷限在單側胸廓內的病灶，可被涵蓋入單一放療照野；(2) 擴散期，出現遠端轉移病灶。胸腔放療對一些局限期患者相當重要。然而，對側肺門及鎖骨上窩淋巴結、心包膜或惡性肋膜積液究竟屬於局限期或擴

散期仍有爭議，但在臨床試驗中它們常被排除於局限期之外。另外，約 70% 的病人可發現遠端轉移，通常轉移至肝臟、腎上腺、骨頭、骨髓和腦部。

所有小細胞肺癌的病人，即便是影像學檢查看起來像局限期，都需要全身性治療。分期的重要性在於決定病人是否需要胸部放療，而局限期是胸部放療的適應症。分期檢查包括胸部 X 光、理學檢查，包括肝臟及腎上腺在內的胸部電腦斷層、腦部電腦斷層或磁共振造影、骨骼掃描、單側或雙側骨髓穿刺檢查等。許多在歐洲進行的臨床試驗使用另一套簡化的分期流程，先針對有症狀的部位做檢查，一旦發現是擴散期，便停止進一步檢查。骨髓穿刺檢查相對而言危險性較大，有人認為血清乳酸脫氫酶正常的病人骨髓穿刺的陽性率甚低，僅轉移到骨髓的擴散期病人事實上不到 5%。

不過逐步施行的分期檢查仍然頗多爭議。在血清鹼性磷酸酶沒有升高或是沒有症狀的病人，骨骼掃描仍有 30% 的陽性率。診斷時腦部電腦斷層可發現 15% 的患者有中樞神經系統轉移，但是其中有 30% 沒有症狀。腦部轉移如果早期治療，可減少慢性神經病變的發生。小細胞肺癌增生快速，大部分病人從症狀出現到診斷大約八週，分期應該在七至十天內完成，延緩治療可能使病況更加惡化。

病人的體能狀況不佳，體重減輕及出現一些與疾病範圍擴大有關的因素是重要的負面預後指標。局限期患者，第一期的預後相當好，但若血清乳酸脫氫酶升高則預後變差。擴散期患者，轉移的器官數目和預後成反比，轉移到中樞神經、骨髓或肝臟比轉移到其它部位差，當然這個結果會受到轉移器官數目多寡的影響。有些研究發現女性比男性預後好，箇中原因不明。若出現腫瘤伴隨症候群也代表預後不良。

二 初期評估

完整的初期評估該包括的項目相當明確。病史、理學檢查以及病理切片的複驗確認都很重要。分期檢查應包括胸部 X 光、骨骼掃描、胸部電腦斷層（包括肝臟與腎上腺）和腦部磁共振造影或電腦斷層。腦部磁共振造影較好，是因為靈敏度高。

例行檢驗血球計數、電解質、肝功能測驗、血鈣、血清乳酸脫氫酶、尿素和肌酸酐的基準值。臨床上有需要的話，也應檢查肺功能、心電圖及心臟功能。

雖然文獻報告和臨床醫師之間仍有爭議，單側骨髓抽取及切片檢查對於局限期患者仍屬必要，對於擴散期患者則不然。骨髓檢查結果可能使 10% 原以為是局限期的患者升級成為擴散期，以致必須改變原治療計畫。

若胸部 X 光發現肋膜積液，必須抽液檢查，治療的方式端視檢查結果而定。當肋膜積液發現癌細胞或為滲出液，則屬擴散期。

③ 化學治療

由於小細胞肺癌容易擴散，因此應該當成全身性疾病治療。小細胞肺癌對於許多化療藥物單方或是複方的反應率都很高。使用複方化療或合併其它方式治療，反應率在局限期可達 80 ~ 100% (完全反應率達 50 ~ 70%)，擴散期則為 60 ~ 80% (完全反應率達 8 ~ 30%)⁽¹⁾。然而中位反應期只能維持 6 ~ 8 個月。自診斷起算，局限期與擴散期的中位存活期分別為 14 ~ 20 與 8 ~ 13 個月。一旦復發，中位存活期僅為四個月。約有 20 ~ 40% 的局限期患者及低於 5% 的擴散期患者存活超過兩年⁽¹³⁾。胸部放療能夠將局限期患者的局部控制率由 10% 改善到約 40 ~ 60%，並能延長存活期^(14,15)。

許多不同的化療藥物對於未經治療或復發的小細胞肺癌均有相當效果。這些藥物主要包括：etoposide 和 teniposide、cisplatin 和 carboplatin、ifosfamide、cyclophosphamide、vincristine 和 doxorubicin 等。雖然 nitrosoureas 和 methotrexate 也有效果，但較少使用。另外，一些新藥物，包括 taxanes (paclitaxel、docetaxel)、第一型拓撲酶抑制劑 (topotecan、irinotecan)、gemcitabine、vinorelbine，已被證明有效。刻正進行中的第三相臨床試驗有助於這些新藥在小細胞肺癌治療上的定位，目前它們仍非常規用藥。

對於小細胞肺癌的化療已有幾項定論。Etoposide 加入含有 cyclophosphamide 的處方有益於病患^(16,17)，長期口服 etoposide 的耐受度佳，也有相當療效⁽¹⁸⁾。但當和 cisplatin 併用於治療擴散期患者時，長期口服 etoposide 未必比三天的靜脈注射有效⁽¹⁹⁾。

Etoposide 之所以會和 cisplatin 併用 (EP) 乃是臨床前期研究顯示這兩種藥物合用有協同作用，EP 已成為治療小細胞肺癌最普遍的複方⁽²⁰⁾，而且似乎比 CAV (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine) 更為有效，目前 EP 也是合併胸部放療以治療局限期病患的首選化療處方。因為 etoposide 和 cisplatin 幾乎沒有黏膜毒性，EP 引發間質性肺炎的危險性低，血液學方面的毒性也不致太大。

臨床上，carboplatin 常被用來替代 cisplatin 以降低嘔吐、腎及神經毒性，特別是用在擴散期患者，但是骨髓抑制可能較為嚴重⁽²¹⁾。對於接受混合療法的局限期病患，以 carboplatin 取代 cisplatin 還未被正式評估，劑量和療程的安排是重點。

而 EP 加上 ifosfamide 似乎對擴散期患者的存活更為有利⁽²²⁾。在 171 個擴散期患者中，加入 ifosfamide 可以使兩年存活率由 5% 提升到 13% ($p=0.045$)。然而並非所有的報告都有一致的結論，更何況加入 ifosfamide 會增強毒性⁽²³⁾。超過四到六療程的維持性化療僅能稍微延長反應期，卻無助於改善病人的存活。

由於毒性會累積，因此並不推薦維持性化療。

1. 劑量及劑量強度

化療無法將敏感的腫瘤所殘留的細胞完全消滅，表示有部分腫瘤幹細胞具有抗藥性。因此，交替或依序使用無交叉抗藥性 (non-cross resistant) 的化療複方就被設計來使癌細胞暴露在大量有效的化療藥物之下，試圖以此來克服抗藥性⁽²⁴⁾。但隨機臨床試驗卻無法印證會延長無病期或存活期，或許是因為不同處方之間療效有別的緣故^(25,26)。

另外，利用藥物間毒性不同的特點，也設計了混合多種藥物每週施用的療程，藉以增強劑量強度。雖然病人的選擇難免有偏差，早期第二相的研究顯示有不錯的結果^(27,28)。舉例言之，擴散期病患的五年存活率可達 9%。但是在隨機配對的臨床試驗中，存活期並沒有因而延長⁽²⁹⁻³²⁾，這也許是相對於三週一次的傳統療程，每週一次的化療劑量的調降和療程的拖延更為常見，以致降低了實際的化療強度。再者，劑量、療程和使用的藥物在多個隨機試驗中不盡相同，增加了相互比較의 困難，此外追蹤期亦嫌太短，以致無法評估晚期存活曲線的差異。新近發表的臨床試驗指出，兩週一次的高劑量 CAE (cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide) 併用 G-CSF，要比傳統每三週一次的 CAE 要好⁽³³⁾。

在體外或體內的實驗模式中，已測知放療與許多化療藥物，特別是烷化藥物的劑量反應曲線⁽³⁴⁾。Cohen 等人使用 cyclophosphamide、lomustine 和 methotrexate 畫出小細胞肺癌對化療的劑量反應曲線⁽³⁵⁾。雖然也經其他學者的確認⁽³⁶⁻⁴⁰⁾，高劑量的化療仍有爭議。Klasa 等人進行整合分析，試圖定出各化療藥物或處方的劑量強度與小細胞肺癌患者反應率及存活期間的關係⁽⁴¹⁾。他們假設所有化學藥物效價皆同，但不考量交叉抗藥性 (或是協同作用)、療程設計、藥效長短、暴露時間的差異，因此得到各化療處方的相對劑量強度是 CAV : 0.8 到 1.0 ; CAE : 0.6 到 1.7 ; EP : 0.75 到 1.8。似乎使用 CAV 或是 CAE 時，高劑量強度稍能延長擴散期病人的存活，然而在臨床上並無統計學上的意義。

大部分比較化療劑量強度的臨床試驗都是以擴散期或是兩期混合的病人為對象。有些試驗顯示高劑量和傳統劑量化療相比，有更高的全反應率或部分反應率與稍長的存活期^(35,36)。Arriagada 等人把局限期病患隨機分成兩組，接受六次化療，其中一組在第一次化療時接受較高的劑量；結果顯示實驗組有較高的機會獲得完全反應並有較長的生存期，但原因不明⁽⁴²⁾。總體而言，隨機比對低劑量與傳統標準劑量的化療時，後者似乎生存期較長；而增加一到兩倍傳統劑量的劑量強度，除了少數例外，反應率或生存期似乎並沒有確實改善⁽³³⁾。

目前臨床上可使用的細胞激素 (如 GM-CSF、G-CSF) 能減少化療引起的骨髓抑制與發燒性顆粒球過低的發生，但血小板過低仍是劑量限制因素。在小細胞肺癌的研究中，即使美國食品藥物管理局規範了細胞激素的使用⁽⁴³⁾，但是目前仍沒有足夠的證據顯示維持一定的劑量強度對於存活有重大的影響。對於化療的劑量強度仍然需要進一步的隨機分配研究。而血小板生成激素是否可以使劑量提高，尚待觀察。

造血激素加上幹細胞支持療法可保護病人的骨髓功能免於受到嚴重抑制，並且有助於評估劑量反應與各器官耐受性之間的關係。有幾個小型臨床試驗評估過以高劑量化療合併骨髓支持療法治療小細胞肺癌，發現反應率雖然增加但生存期並未延長。這些小型臨床試驗的併發症與死亡率偏高，病人的特性不均，而且沒有混合治療方式的設計。

高劑量化療加上骨髓支持療法，對先導化療完全反應的局限期病患而言，似乎效果不錯。約有三分之一的病患在三年的追蹤期中沒有惡化的跡象⁽⁴⁴⁾。這些早期研究多半選擇體能狀況良好的病人，但卻有高達 25% 的併發症和死亡率，研究者認為得不償失。

只有一個在 1980 年代進行的小型隨機研究比較傳統化療和高劑量化療合併骨髓移植⁽⁴⁵⁾，結果發現整體反應率，包括完全

反應率增加、反應期也延長，但是存活期卻沒有改善。部分的原因也許和高達 18% 的毒性死亡以及因省略了放療造成的高局部復發率有關。

使用高劑量烷化物化療併用加強性局部放療，彼此之間有互補的作用。Dana-Farber 癌病中心與 Beth Israel 醫院的研究人員曾經發表了一篇第二相臨床試驗報告⁽⁴⁶⁾，他們應用高劑量的烷化物混合處方 (cyclophosphamide、carmustine 和 cisplatin) 加上造血幹細胞支持療法，最後再加上胸腔放療及預防性全腦放療。在未使用高劑量化療之前就有完全反應或是近乎完全反應的病患，有 53% 五年後仍未惡化⁽⁴⁷⁾。高劑量化療加上幹細胞支持療法，即便是對於生理狀況良好的患者，除了參加臨床試驗之外，目前仍未成為常規治療。

2. 老年病患

世界人口趨於老化，肺癌發生率亦隨著年齡增加而升高，至少有 25% 小細胞肺癌病人年齡超過 70 歲。通常這些病人很少參與臨床試驗 (參與者不到 1%)。最近的臨床試驗開始以這個族群為研究對象，瞭解到實際年齡並非關鍵，病人的生理年齡和身體的功能狀況才會左右臨床決策。一個老年人，如果在診斷小細胞肺癌前的幾個月仍然維持高體能性的日常生活，他顯然應該接受全量的化療 (必要時加上放療)，但可能骨髓抑制和器官

功能損傷會比較嚴重，特別在第一次化療之後，這是因為此時化療的毒性和疾病的破壞相加的緣故。

老年人需要更多的支持，雖然如此，老年人和一般人的預後相彷彿。隨機分配試驗發現，較溫和的治療遜於混合化療，如 etoposide 單方不如 platinum/etoposide^(48,49)。另外有些治療策略過去也曾評估過⁽⁵⁰⁻⁵²⁾，比較特別的包括等同於治療一般患者的 etoposide 合併 cisplatin 或 carboplatin，但只給四個療程。Carboplatin 的劑量則因考量到老年人衰退的腎功能而採用曲線下面積來計算。Murray 等人在老人或體弱病患給予強度一樣但短程的化療⁽⁵⁰⁾，雖然只打兩個療程，但是短期與長期的結果相當不錯。不過，這些療法尚未進行隨機試驗。

3. 挽救療法

治療後復發的病患，中位存活期約四到五個月。第二線化療對許多病人有相當的緩和作用，但是反應率與化療結束到復發期間的長短很有關聯。間隔短於二到三個月的病人對大部分的二線藥物反應都很差，是屬於不反應性 (refractory) 的小細胞肺癌。如果間隔時間較長，那麼反應率可望達到 20 ~ 50%。舉例而言，如果 CAV 是第一線的化療藥物，那麼 EP 可望有 45 ~ 50% 的反應率。若 EP 是第一線藥物，那麼 CAV 的反應率為 11%。Etoposide 對於不反應性的小細胞肺癌效果不好，反應率

大概只有 3%，但相對於其餘復發的病人卻有 40% 的反應率。放療對於疼痛的骨骼病灶和肺部的阻塞性病灶有相當的緩和作用。高劑量化療加上幹細胞支持療法並無作用。

4. 新藥物

許多新藥物單獨使用對於小細胞肺癌也有相當效果，包括 paclitaxel、docetaxel、vinorelbine、gemcitabine、第一型拓撲酶抑制劑（如 topotecan、irinotecan）。為了評估他們在小細胞肺癌治療上的定位，許多研究正針對第一線治療或是挽救治療與傳統藥物做比較。

如何決定新藥是否具有療效仍有方法上的爭議。最普遍而爭議最少的是用在治療非不反應（non-refractory）的復發病患⁽⁵³⁾。Ettinger 等人支持以新藥試用於未治療過的擴散期患者，但必須先小心篩選。在一項研究中，病人或僅接受 EP 治療，或接受了無益的實驗藥物 menogaril 和 EP 的交叉治療⁽⁵⁴⁾，結果雖然兩組的存活期一樣差，但實驗組的早期（兩個月內）死亡率較高。

新藥用於不反應的小細胞肺癌患者也應同時評估。雖然不容易找到反應率可達 20 ~ 30% 的新藥，但是若對不反應的病人有效，將之用在第一線也應會有相當效果。舉例言之，EP 在

CAV 不反應的病人身上相當有效，而 ifosfamide 有時在 EP 不反應的病人身上卻能見到完全反應。

其它新藥包括免疫或以抗原為標靶的藥物，例如 anti-GD3 BEC2⁽⁵³⁾和 N901 免疫毒素，它能辨識小細胞肺癌上的 NCAM⁽⁵⁵⁾。其它還包括使用 anti-GRP 抗體 2A11 以打斷旁分泌／自體分泌的迴路⁽⁵⁶⁾，或是抑制升壓素的小分子。此外，針對 RB 或是 p53 基因缺損的臨床試驗也正在進行。

④ 胸腔放射線治療

胸腔放療可以改善局限期患者的存活，其中位存活期為 14 到 18 個月^(1,57)。包括 2000 個病例的整合分析顯示，對局限期病患胸腔放療可以減少 25 ~ 30% 的局部控制失敗率，兩年存活率可以提高 5 ~ 7%^(14,15)。意圖以傳統化療達到局部控制目前仍是一大挑戰。

局部復發的可能性與大腫瘤 (10^9 到 10^{11} 個細胞)、原發抗藥性、腫瘤合併有具抗藥性的非小細胞肺癌成分、缺血以致於藥物難以進入腫瘤，以及伴隨腫瘤缺氧的抗藥性有關。如以高劑量化療加強全身性控制時，局部控制失敗的機會可能會增加。

Perry 等人觀察是否使用同步胸部放療 50 Gy 的三個隨機分配組別的局限期病人，在三到四年的中位追蹤期之後發現，只接受化療組中 90% 有局部復發率，而同步接受早期或延遲放療的另兩組病人，局部復發率為 60%⁽⁵⁷⁾。接受化療合併放療的病人有較長的無病期和存活期。而且，復發的病人 40% 先有局部復發，表示要改善長期存活有必要更加強局部控制。對於擴散期患者，胸腔放療雖能降低局部復發率，但由於全身性的控制不佳，無助於疾病無惡化期 (progression-free survival) 和存活期的改善。

目前對於胸腔放療的爭議在於化療和放療的時序 (如同步進行、依序進行、還是交替進行)、治療的時間點 (早或晚)、照野的大小 (依照腫瘤原來的大小或是化療縮小後的大小)、劑量以及治療分次等。

加拿大國立癌症研究院進行了一個隨機研究，比對進行放療的時間在化療第二療程或第六療程時，何者較好。結果發現較早開始的放療有比較好的局部與全身控制，並且有較長的存活期⁽⁵⁸⁾。一般而言，固定照野似較適當，而對於有相當程度阻塞後浸潤的病灶，依化療後設定的照野便可提供有效的局部控制。

加強同步放療的劑量似可改善局部控制率與存活期⁽⁵⁹⁻⁶²⁾。在一項 SWOG (South-West Oncology Group) 進行的研究中，154 個局限期患者接受 cisplatin、etoposide 和 vincristine 的化療，並同步接受 45 Gy 的放療，之後再接受 vincristine、methotrexate、etoposide 和 doxorubicin、cyclophosphamide 交替進行四個療程的化療，結果中位存活期為 17.5 個月，四年存活率是 30%⁽⁶⁰⁾。這些結果比之前在化療後接續 48 Gy 的放療成果要好。一項由日本癌症合作組織 (Japanese Cooperative Oncology Group) 進行的研究也顯示同步化放療要比依序進行來得好⁽⁶³⁾。

在 Turrisi 等人的主導下，ECOG/RTOG 以同步化放療 (45

Gy) 治療 412 個病人，其中半數病人接受每天兩次，療程三週；另一半病人接受每天一次，療程五週的放療。結果發現一天兩次的療程食道炎發生的機率較高，但存活也較久。一天兩次和一天一次的療程，其中位存活期分別為 23 與 19 個月 ($p = 0.04$)，而五年存活率為 26% 比 16%^(59,64)。局部控制失敗率在一天一次療程者為 61%，一天兩次療程者為 48%⁽⁶¹⁾。所以生物劑量愈高的放療愈有效果。

這些令人振奮的結果背後也有缺點。由於兩側縱膈淋巴病變的病人要接受一天兩次的放療有技術上的困難，因此上項試驗選定的病人淋巴病變程度較為輕微，也許本來就有較好的預後⁽⁶⁴⁾。而且，這個試驗每天一次的劑量並沒有達到最大耐受量，所以每天分次的治療是否較好還待商榷。準此，無放療的局部復發率為 90%，每天一次 50 Gy 的局部復發率為 60%，而每天兩次 45 Gy 的局部復發率為 48%。

Choi 等人針對局限期病患進行第一相研究來決定放療的最大耐受劑量 (MTD)，同時接受化療以外，一半病人一天接受一次放療，另一半一天兩次⁽⁶²⁾。結論是一天兩次放療的最大耐受劑量為 45 Gy，而一天一次者劑量無法超過 70 Gy。目前美國另有一個第二相試驗，在同步化療時接受劑量 63 Gy 到 66 Gy 的放療。放療的劑量仍有待隨機配對來加以評估。

⑤ 預防性全腦照射 (PCI)

臨床上有高達 39% 的小細胞肺癌病人有顱內轉移，遺體解剖時更發現 40 ~ 50% 的病人有這種情形。無論是隨機或非隨機研究都顯示預防性全腦放療能有效防患腦部轉移 (6% 對 22%)，但是個別研究的檢力 (power) 並不足以顯示有利病人的存活。晚期的神經學後遺症常被歸咎於放療，特別是單次劑量超過 3 Gy 或同步併用化療。

化療達到完全反應的病人發生腦部單獨轉移的機會是 17 ~ 28%。Arriagada 等人進行一個大規模且經詳盡分析的研究，觀察 294 個對化療有完全反應的病人，經隨機分配為觀察組或是接受八次頭部照射共 24 Gy 劑量兩組⁽⁶⁵⁾。兩年後發現，以腦部轉移為首次單獨轉移症候的病人，在觀察組有 45%，而在治療組只有 19%。兩年後發生腦部轉移的累積率分別為 67% 和 45%。

預防性全腦放療能使腦部單獨轉移的病人因腦部轉移而死的機率自 35% 降至 19%。兩年存活率，有預防性全腦放療者為 29%，沒有者為 21.5% ($p = 0.14$)，但這個研究沒有足夠檢力偵測到 7 ~ 10% 的存活優勢。神經精神學的檢驗在兩年後並沒有發現因為預防性全腦放療造成的神經損傷。預防性全腦放療若在化療完成後再給予，或每次給予小劑量，均可降低神經毒性。

總括來說，如果病人活得夠久，大部分病人都會有腦部轉移。腦部轉移產生的許多病症往往不是治療性的全腦放療可以完全改善。對所有預防性全腦放療的文獻加以整合分析，可以發現腦部轉移症狀可自 25% 降到 5%。對於化療完全反應的病人（多數為局限期），預防性全腦放療可以增加 4% 的存活率⁽⁶⁶⁾，這個增加率和胸部放療所增加的存活率相當。

是否施予預防性全腦放療的決定，有賴病人和醫師做詳盡的討論。按照現有的整合分析，除非病人已有因疾病引起的嚴重神經學缺損，否則對於那些對化療有完全反應的局限期病人應極力建議施行預防性全腦放療；對化療有完全反應的擴散期病人也可考慮。

六 早期小細胞肺癌的手術切除

能早期診斷的小細胞肺癌通常少於 10%，一般不建議單以手術治療。若術後追加化療，五年存活率約為 35 ~ 40%。沒有淋巴結轉移的患者比有淋巴結轉移的患者預後好得多。有縱膈淋巴結轉移者，即使手術切除，通常也預後不良。術前化療的病人，五年存活率為 35 ~ 65%。術前化療是否可以肅清縱膈淋巴結轉移、延長術後存活期，尚不得而知。

美國肺癌研究組織 (The Lung Cancer Study Group) 曾進行唯一的前瞻隨機研究，評估手術在治療小細胞肺癌的角色。此一研究並不包括第 I 期 (T1N0 或 T2N0) 的病人。局限期病人接受五個療程 CAV 的化療，如果有效，病人即被隨機分配到手術或不手術兩組，兩組病人均接受胸部和腦部放療。結果兩組病人的存活曲線並沒有差別，中位存活期為 16 個月，二年存活率為 20%⁽⁶⁷⁾。由於沒有納入第 I 期的病人，這個研究結果很難和其它研究相互比較。

⑦ 以生物製劑加強效果

許多臨床試驗評估在腫瘤量極小時，如化療後達到部分或完全反應時，以免疫療法加強療效。研究結果有時互相矛盾。但大體而言，卡介苗、MER、Thymosin 和干擾素並沒有重要的生物效應。介白質-2 對於大範圍的小細胞肺癌有少許效果，但是還未進行第三相試驗確認⁽⁶⁸⁾。由於免疫毒素或是單株抗體治療在第一相和第二相試驗時的低療效與高毒性，目前尚未進行大規模試驗加以評估。

八 未加入臨床試驗患者的處理

臨床試驗通常以當前最新的藥物或療法來治療小細胞肺癌。由於目前小細胞肺癌的標準治療法結果未能令人滿意，因此應多鼓勵病人參與臨床試驗。

對局限期患者而言，建議同步化放療。給予含 platinum/etoposide 的化療總共四到六個療程 (第 1 級建議)，胸部放療則在化療之前三療程給予，每天每次超過 1.8 Gy，共達 45 Gy 的相等生物效應劑量 (第 1 級建議)。對於達到完全反應的病人也建議施行預防性全腦放療。

對擴散期病人而言，建議積極給予標準複方化療，並努力尋求新的治療方法。含 platinum/etoposide 的化療較 etoposide 單方要好。新的化療藥物和臨床試驗，將會帶給我們更有利的選擇⁽⁶⁹⁾。

九 未來的方向

小細胞肺癌多面向的生物特性有利於治療的規劃設計。以腫瘤的相關抗原做為治療的標靶，回復 RB、p53，或是直到目前還未瞭解的 3p 等抑癌基因的功能，或是製作抗癌疫苗等，都是新的研發方向。研發治療小細胞肺癌的新化療藥物，應針對其抗藥性評估並研究「殘餘腫瘤」（無法用現行化療完全消滅的癌細胞），瞭解這一群細胞的弱點何在。而高劑量化療與高劑量放療也值得深入研究。

肺癌的化學預防也很重要。對小細胞肺癌而言，打斷一些和自體分泌或是旁分泌有關的生長迴路或許可以奏效。對全球公衛方面，最重要的是宣導戒菸，並防止孩童吸菸。

參考資料

1. Seifter EJ, Ihde DC: Therapy of small cell lung cancer: A perspective on two decades of clinical research. *Semin Oncol* 15:278-299, 1988.
2. Remick S, Hafez G, Carbone P: Extrapulmonary small-cell carcinoma: A review of the literature with emphasis on therapy and outcome. *Medicine* 66:457-471, 1987.
3. Johnson B, Whang-Peng J, Naylor S, et al: Retention of chromosome 3 in extrapulmonary small cell cancer shown by molecular and cytogenetic studies. *J Natl Cancer Inst* 81:1223-1228, 1989.
4. Souhami RL, Beverley PCL, Bobrow LG, et al: The antigens of lung cancer: Results of the Second International Workshop on Lung Cancer Antigens. *J Natl Cancer Inst* 83:609-612, 1991.
5. King KA, Hua J, Torday JS, et al: CD10/neutral endopeptidase 24.11 regulates fetal lung growth and maturation in utero by potentiating endogenous bombesin-like peptides. *J Clin Invest* 91:1969-1973, 1993.
6. Auerbach O, Stout A, Hammond E, et al: Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *N Engl J Med* 265:253-258, 1961.
7. Skarin A: Respiratory tract and head and neck cancer. *Sci Am Med* 1995:1-32, 1995.
8. Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, et al: Auto-antibodies in paraneoplastic syndromes with small cell lung cancer. *Neurology* 38:1391-1398, 1988.
9. Sozzi G, Veronese M, Negrini M, et al: The FHIT gene at 3p14.2 is abnormal in lung cancer. *Cell* 85:17-26, 1996.
10. Funa K, Steinholtz L, Nou E, et al: Increased expression of N-

- myc in human small cell lung cancer biopsies predicts lack of response to chemotherapy and poor prognosis. *Am J Clin Pathol* 88:216-220, 1987.
11. Noguchi M, Hirohasi S, Hara F: Heterogeneous amplification of myc family oncogenes in small cell lung carcinoma. *Cancer* 66: 2053-2058, 1990.
 12. Brennan J, O'Connor T, Makuch R, et al: myc Family DNA amplification in 107 tumors and tumor cell lines from patients with small cell lung cancer treated with different combination chemotherapy regimens. *Cancer Res* 51:1708-1712, 1991.
 13. Osterlind K, Hansen HH, Hansen M, et al: Long-term disease-free survival in small-cell carcinoma of the lung: A study of clinical determinants. *J Clin Oncol* 14:1307-1313, 1986.
 14. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 327:1618-1624, 1992.
 15. Warde P, Payne D: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 10:890-895, 1992.
 16. Hong WK, Nicaise C, Lawson R, et al: Etoposide combined with cyclophosphamide plus vincristine compared with doxorubicin plus cyclophosphamide plus vincristine and with cyclophosphamide plus vincristine in the treatment of small cell carcinoma of the lung: A randomized trial of the Bristol Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 7:450-456, 1989.
 17. Jett JR, Everson L, Therneau TM, et al: Treatment of limited-stage small-cell lung cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine with or without etoposide: A randomized study of the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol* 8:33-39, 1990.

-
18. Johnson DH, Greco FA, Strupp J, et al: Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer: A phase II trial. *J Clin Oncol* 8:1613-1617, 1990.
 19. Miller AA, Herndon JE, Hollis DR, et al: Schedule dependency of 21 day oral versus three day intravenous etoposide in combination with intravenous cisplatin in extensive stage small cell lung cancer: A randomized phase III study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 8:1871-1879, 1995.
 20. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al: VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 3:1471-1477, 1985.
 21. Bishop JF, Raghavan D, Stuart-Harris R, et al: Carboplatin (CBDCA, JM-8) and VP-16-213 in previously untreated patients with small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 5:1574-1578, 1987.
 22. Loehrer PJ, Ansari R, Gonin R, et al: Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer – a Hoosier oncology group study. *J Clin Oncol* 13:2594-2599, 1995.
 23. Miyamoto H, Nakabayashi T, Isobe H, et al: A phase III comparison of etoposide/cisplatin with or without added ifosfamide in small-cell lung cancer. *Oncology* 49:431-435, 1992.
 24. Goldie JH, Coldman AJ: A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 63:1727-1733, 1979.
 25. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al: Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 83:855-861, 1991.
 26. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al: Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide

- and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 10:282-291, 1992.
27. Miles DW, Earl HM, Souhami RL, et al: Intensive weekly chemotherapy for good-prognosis patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 9:280-285, 1991.
 28. Murray N, Gelmon K, Shah A, et al: Potential for long-term survival in extensive stage small-cell lung cancer (ESCLC) with CODE chemotherapy and radiotherapy [abstract]. *Lung Cancer* 11 (Suppl 1):99, 1994.
 29. Sculier JP, Paesmans M, Bureau G, et al: Multiple drug weekly chemotherapy versus standard combination regimen in small cell lung cancer: A phase III randomized study conducted by the European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 11:1858-1865, 1993.
 30. Souhami RL, Rudd R, Ruiz de Elvira MC, et al: Randomized trial comparing weekly versus 3-week chemotherapy in small cell lung cancer: A Cancer Research Campaign trial. *J Clin Oncol* 12:1806-1813, 1994.
 31. Fukuoka M, Masuda N, Negero S, et al: CODE chemotherapy with or without granulocyte colony stimulating Factor in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 75:306-309, 1997.
 32. Murray N, Livingston R, Shepherd F, et al: A randomized study of CODE plus thoracic irradiation versus alternating CAV/EP for extensive stage small cell lung cancer (ESCLC) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16:456a, 1997.
 33. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, et al: Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: Results of a British

-
- Medical Research Council multicentre randomized trial. *J Clin Oncol* 18:395-404, 2000.
34. Teicher BA: Preclinical models for high-dose therapy, In Armitage JO, Antman KH (eds): High-Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells, 2nd Ed, pp 14-42. Baltimore, Williams and Wilkins, 1995.
 35. Cohen MH, Creaven PJ, Fossieck BE, et al: Intensive chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 61:349-354, 1977.
 36. Mehta C, Vogl SE: High-dose cyclophosphamide in the induction therapy of small cell lung cancer: Minor improvements in rate of remission and survival. *Proc Am Assoc Cancer Res* 23: 155, 1982.
 37. Brower M, Ihde DC, Johnston-Early A, et al: Treatment of extensive stage small cell bronchogenic carcinoma: Effects of variation in intensity of induction chemotherapy. *Am J Med* 75:993-1000, 1983.
 38. Figueredo AT, Hryniuk WM, Strautmanis I, et al: Co-trimoxazole prophylaxis during high-dose chemotherapy of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 3:5484, 1985.
 39. Johnson DH, Einhorn LH, Birch R, et al: A randomized comparison of high dose versus conventional dose cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for extensive stage small cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 5:1731-1738, 1987.
 40. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, et al: Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 12:2022-2034, 1994.
 41. Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ: Dose-intensity meta-analysis

- of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 9:499-508, 1991.
42. Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon J-P, et al: Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 329:1848-1852, 1993.
 43. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al: Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 325:164-170, 1991.
 44. Elias A, Cohen BF: Dose intensive therapy in lung cancer, In Armitage JO, Antman KH (eds): High-Dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hematopoietins, Stem Cells, 2nd Ed, pp 824-846. Baltimore, Williams and Wilkins, 1995.
 45. Humblet Y, Symann M, Bosly A, et al: Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small-cell carcinoma of the lung: A randomized study. *J Clin Oncol* 5:1864-1873, 1987.
 46. Elias AD, Ayash L, Frei E III, et al: Intensive combined modality therapy for limited stage small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:559-566, 1993.
 47. Elias A, Ibrahim J, Skarin AT, et al: Dose intensive therapy for limited stage small cell lung cancer: long-term outcome. *J Clin Oncol* 17:1175-1184, 1999.
 48. Girling DJ: Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: A stopped multicentre randomised trial. *Lancet* 348:563-566, 1996.
 49. Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al: Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: Randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 89:577-580, 1997.

-
50. Murray N, Grafton C, Shah A, et al: Abbreviated treatment for elderly, infirm, or non-compliant patients with limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 16:3323-3328, 1998.
 51. Weestel V, Murray N, Gelmon K, et al: New combination of the old drugs for elderly patients with small-cell lung cancer: A phase II study of the PAVE regimen. *J Clin Oncol* 16:1940-1947, 1998.
 52. Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, et al: Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17:3540-3545, 1999.
 53. Grant SC, Kris MG, Miller V, et al: Long survival in 15 patients with small cell lung cancer (SCLC) immunized with BECS plus BCG after initial therapy: An update [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16:454a, 1997.
 54. Ettinger DS, Finkelstein DM, Abelloff MD, et al: Justification for evaluating new anti-cancer drugs in selected untreated patients with extensive-stage small-cell lung cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group randomized study. *J Natl Cancer Inst* 84:1077-1084, 1992.
 55. Lynch TJ, Lambert JM, Coral F, et al: Immunotoxin therapy of small-cell lung cancer: A phase I study of NSO1-blocked ricin. *Clin Oncol* 15:723-734, 1997.
 56. Mulshine J, Avis I, Carrasquillo J, et al: Phase I study of an antigestrin releasing peptide (GRP) monoclonal antibody in patients with lung cancer [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 9:230, 1990.
 57. Perry MC, Eaten WL, Propert KJ, et al: Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the

- lung. *New Engl J Med* 316:912-918, 1987.
58. Murray N, Coy P, Pater JL, et al: Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 11:336-344, 1993.
 59. Turrisi AT, Glover DJ, Mason BA: A preliminary report: Concurrent twice-daily radiotherapy plus platinum-etoposide chemotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:183-187, 1988.
 60. McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ, et al: Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 8:892-898, 1990.
 61. Turrisi AT, Kim K, Johnson DH, et al: Daily (qd) vs twice-daily (bid) thoracic irradiation (TI) with concurrent cisplatin-etoposide (PE) for limited small cell lung cancer (LSCLC): Preliminary results on 352 randomized eligible patients. *Lung Cancer* 11 (Suppl 1):172, 1994.
 62. Choi NC, Herndon II JE, Rosenman J, et al: Phase I study to determine the maximum tolerated dose (MTD) of radiation in standard daily and hyperfractionated accelerated twice daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited stage small cell lung cancer (Cancer and Leukemia Group B 8837). *J Clin Oncol* 16:3528-3536, 1998.
 63. Goto K, Nishiwaki Y, Takada M, et al: Final results of a phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy (TRT) in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer (LD-SCLC): The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 468a (1805), 1999.

-
64. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al: Twice daily compared with once daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 340:265-271, 1999.
 65. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 87:183-190, 1995.
 66. Auperin A, Arriagada R, Pignon J-P, et al: Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 341:476-484, 1999.
 67. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al: A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 106:320-323S, 1994.
 68. Clamon G, Herndon J, Ferry MC, et al: Interleukin-2 activity in patients with extensive small-cell lung cancer: A phase II trial of Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst* 85:316-320, 1993.
 69. Aisner J: Extensive-disease small-cell lung cancer: The thrill of victory the agony of defeat. *J Clin Oncol* 14:658-665, 1996.

小細胞肺癌臨床指引

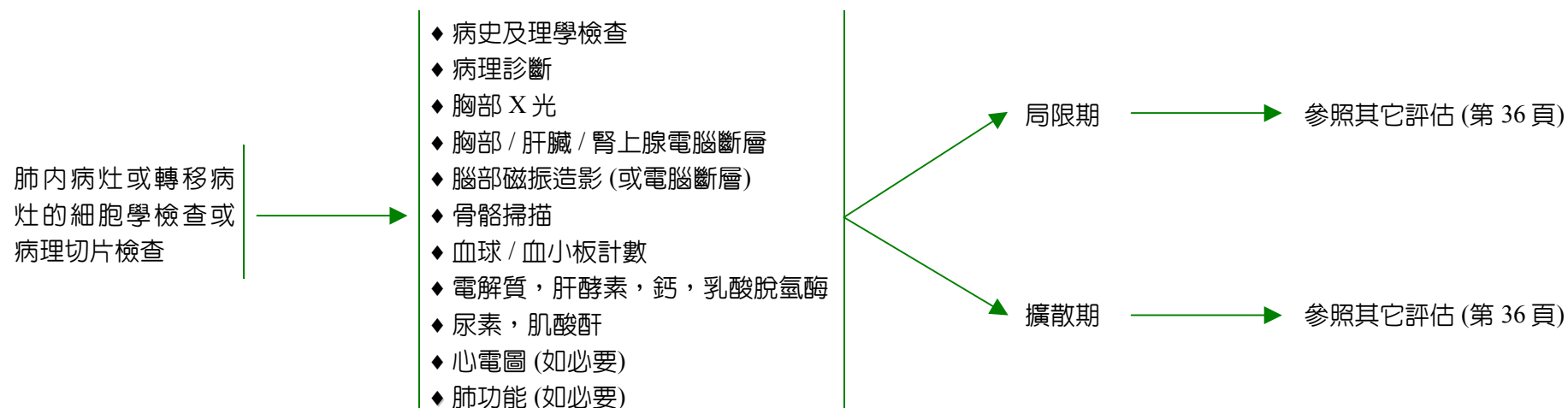
國家衛生研究院

臺灣癌症臨床研究合作組織 (2003 年版)

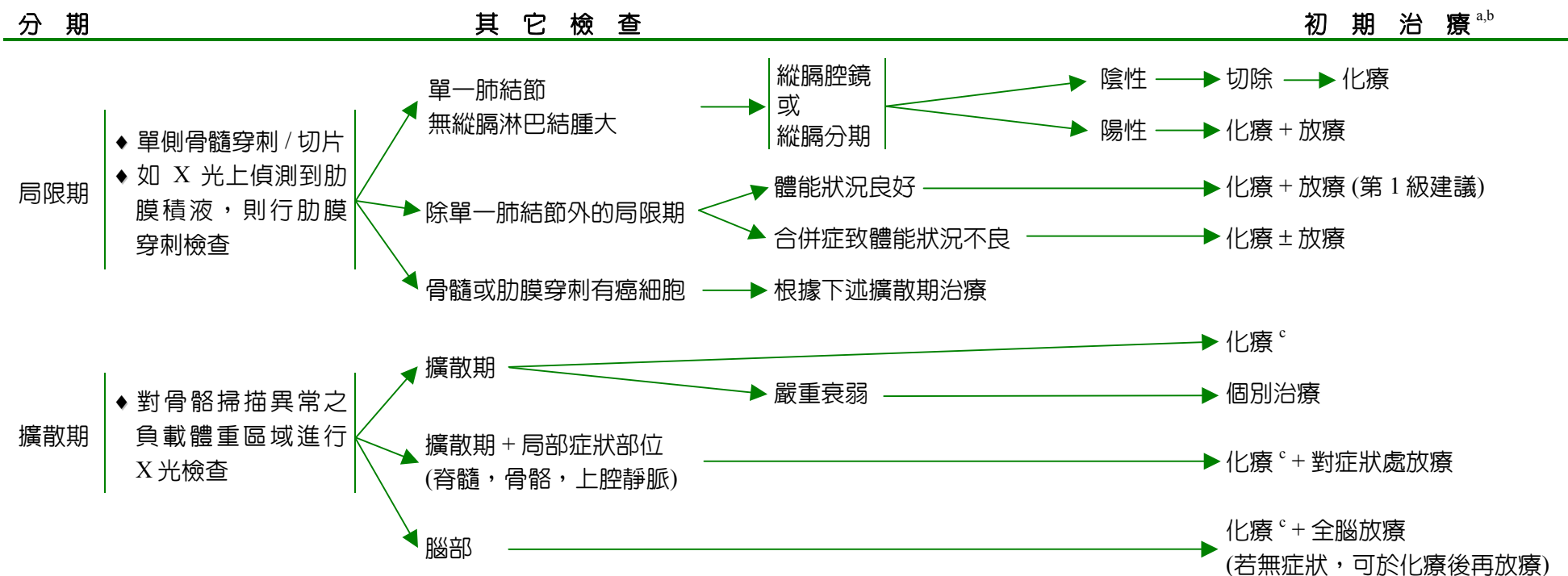
診 斷

初 步 評 估

分 期



註：除非另有明示，所有皆為第 2A 級建議



a 化療做為主要治療：

- ◆ 局限期疾病 – cisplatin/etoposide 或 carboplatin/etoposide，四到六個療程。若為化療 + 放療，建議使用 cisplatin + etoposide (第 1 級建議)
- ◆ 擴散期 – 含 cisplatin/etoposide (第 1 級建議) 或含 carboplatin/etoposide 處方，可再加 ifosfamide；六到八個療程

b 對局限期的放療：

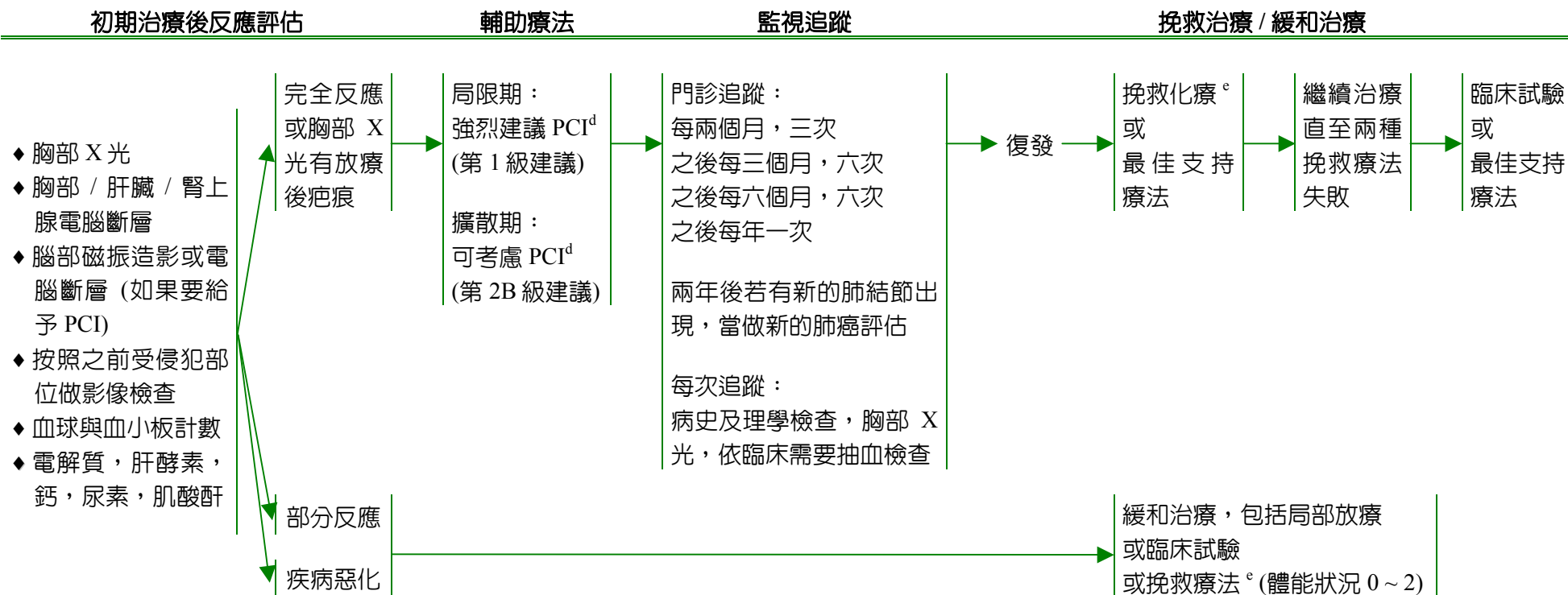
- ◆ 每日 180 cGy，至總劑量至少達 4500 cGy
- ◆ 和第一、二或第三個化療療程一同開始 (第 1 級建議)
- ◆ 除非是放射性肺炎的高危險群，否則依原來腫瘤大小照射，然後可隨腫瘤縮小減小照野
- ◆ 若身體狀況良好，同步進行化療和放療比循序進行要好 (第 1 級建議)

c 對化療有完全反應或幾乎完全反應的擴散期病人，若腫瘤負擔不大，可給予胸部放療 (第 2B 級建議)

小細胞肺癌臨床指引

國家衛生研究院

臺灣癌症臨床研究合作組織 (2003 年版)



d 預防性全腦照射 (PCI) – 總劑量達 2400 ~ 3600 cGy

e 挽救化療：

- ◆ 優先考量臨床試驗
- ◆ 三個月內復發，體能狀況 0 ~ 2 – ifosfamide, taxane, gemcitabine
- ◆ 三個月後復發 – topotecan, irinotecan, CAV, ifosfamide, gemcitabine, taxane, 口服 etoposide，若六個月後復發，可用原來化療藥物

支持療法

放療時不建議使用 G-CSF 或 GM-CSF

- ◆ 抗利尿激素分泌不當：
 - 限水
 - Demeclocycline
- ◆ 庫欣氏症候群：
 - 考慮 ketoconazole
 - 試著在抗癌治療前控制
- ◆ 腦膜疾病：
 - 參考國衛院癌性 / 淋巴癌性腦膜炎準則