



■ 抗腫瘤藥物「Tarceva」治療後使用RECIST標準評估療效之爭議探討

文/張正雄

財團法人彰化基督教醫院 內科部血液腫瘤科 主治醫師

國立虎尾科技大學 通識教育中心 兼任助理教授

前言

健保給付之抗腫瘤藥物Erlotinib (如Tarceva)，需經健保署事前審查核准後始得以健保給付使用。依全民健康保險藥物給付項目及支付標準第83條之附件六藥品給付規定(以下稱藥品給付規定)，於102年11月之前給付於肺腺癌一線化療後之維持療法，局部惡化或轉移性非小細胞肺癌的第二、三線治療用藥。同年11月1日再開放給付於具有EGFR-TK突變之局部侵犯性或轉移性(即第ⅢB期或第Ⅳ期)之肺腺癌病患之第一線治療。

每次申請事前審查之療程以3個月為限，每3個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，如給藥4週後，需追蹤胸部X光或電腦斷層等影像檢查一遍，評估療效(Tumor response evaluation)，往後每4週做胸部X光檢查，每隔8週需追蹤其作為評估藥效的影像(如胸部X光或電腦斷層)。因此，第一次申請時，第二、三線用藥通常需提出之前的治療惡化之影像學與臨床資料，申請繼續使用時，則須提出前3個月治療呈現療效的影像學與臨床資料。

前開藥品給付規定，對療效評估的影像學檢查類別與病灶選擇原則，自97年6月增列以下規定：如胸部X光、電腦斷層或其他可作為評估的影像，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。但於臨床上得依何種腫瘤療效評估準則，則無明確或強制之規定。因此對於「病況控制良好，病情穩定」之判斷，就會出現保險醫事服務機構與健保署雙方，因依據的準則不同而產生療效判定的爭議。

在過去的30年，為了在腫瘤臨床試驗之治療反應提供客觀評估標準，有不少以影像學為標準提出的不同原則被發表。世界衛生組織(WHO)的標準，在1981年出版，是第一個提出利用腫瘤的二維測量做療效評估的標準。而固體腫瘤的療效評價標準(The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST)是創建於2000年，並於2009年修訂。RECIST標準是使用一維測量，主要是避免原本WHO標準的若干缺陷和局限性，同時也簡化了測量及計算，減少誤差及人為錯誤。

無論是WHO和RECIST標準，都是在細胞毒性化學治療使用的時期發展出來的，而且也仍然被廣泛使用。然而，在過去10年治療方式改變中，單獨使用腫瘤大小在患者接受標靶治療時進行療效評估，就會出現一些潛在的問題(包括：進行分類腫瘤為反應或進展的不變分界，缺乏有關腫瘤衰減信息的利用，並未進行區分腫瘤中存活與壞死的部分，和因人時地不同產生不一致的尺寸測量等)，因此這些標準似乎有修訂的必要。最近，有幾個針對標靶治療的新標準被提出，如：Choi療效標準(Choi response criteria)用於胃腸道間質性肉瘤，修正的RECIST標準用於肝癌，免疫相關療效標準則用於黑色素瘤。另外Cheson標

準和實體腫瘤的正子斷層掃描療效標準(Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors)·則使用正子斷層掃描提供腫瘤的功能信息和有助於確定腫瘤中的存活比率1-3。即使如此RECIST還是目前臨床試驗最常採用的療效評估標準·健保署相關藥品適應症的開放·通常是根據第三期臨床試驗的實證·因此·關於臨床試驗採用的個案參與試驗原則與療效評估標準·當然可以是臨床診療使用該類藥品參考的原則。

案情摘要

甲女士·因罹患肺腺癌·於95年經手術與使用Gemcitabine (如Gemzar) 配合Cisplatin 進行化學治療·自97年起於某醫院·因肺與腦轉移經申請獲准·而開始使用抗癌藥物 Tarceva治療·其後陸續申請皆獲准續用·但於102年8月再提出續用申請時·經健保署審核認為“依申請醫院所檢附甲女士之診療紀錄·檢查報告等病歷資料·顯示病況已惡化 (progressive disease)·不宜續用。”·因此提出爭議審議申請。

申請醫院則表示·病人自97年開始以Tarceva藥品標準劑量治療·期間追蹤電腦斷層檢查結果·顯示疾病受到良好控制·於101年雖曾因反覆出現皮膚疹減少該藥用量後·追蹤影像學檢查·腫瘤有些微惡化之情形·但目前皮膚疹已消退·預計恢復標準劑量·疾病應可再度獲得控制·且強調102年6月及10月之電腦斷層檢查報告雖指出：肺部腫瘤輕微腫大 (enlarged slightly)·但比較左下肺部腫瘤仍維持在2.7公分·右上肺腫瘤部分·其中一個腫瘤由1.9公分增為2.0公分·另一個腫瘤由7公厘增為8公厘·均未達RECIST criteria的疾病惡化標準(20%增大)·故依然算是病況穩定(stable disease)·並非病況惡化(progressive disease)·請考慮此年邁病人之疾病在Tarceva下控制良好多年·實屬不易·且無發生需耗費龐大醫療資源之併發症。

本案胸部電腦斷層檢查報告時間及結果彙整如下表：

檢查日期	肺右上葉	肺右中葉	肺左下葉
98年06月12日	5.5 mm	4 mm	未敘明
99年11月05日	7 mm	未敘明	4.5 mm
100年03月02日	7 mm/6 mm	7 mm	8 mm
100年08月01日	7 mm/6 mm	7 mm	8 mm
102年03月14日	Size increased slightly	同左	同左
102年06月20日	19 mm/7 mm	未敘明	27 mm
102年10月07日	20 mm/8 mm	未敘明	27 mm

問題討論

一、肺癌治療的臨床療效評估(tumor response evaluation)使用RECIST標準是否合適?

二、RECIST標準關於療效之病況穩定(stable disease)與病況惡化(progressive disease)的定義如何?是否如申請醫院影像學報告之原則·腫瘤的大小每次都只需跟前次做比較?

從過去使用Erlotinib (如Tarceva) 進行肺癌病人化療後第二線治療的臨床試驗文獻報告中·我們可以發現RECIST標準是當時評估療效的根據⁴·因此·既然此類藥品後來臨床適應症與健保給付條件的取得·是根據這些臨床試驗的結果·所以臨床上同樣使用RECIST做為療效評估當屬合理·雖本個案用藥期間剛好跨過2009年·正是RECIST標準1.0與1.1版交替的期間·但根據最近的研究報告文獻⁵·兩版的實質差異還不致太大·所以本個案的臨床療效評估應該不受影響·另外人、時、地不同造成的影響也都有研究曾做探討⁶·但那也不是本案會出現爭議的主要原因·既然申請醫院與審查專家跟國外的研究報告一樣·最常用也最熟悉於RECIST標準的使用⁷·為什麼還會出現爭議呢?

先將RECIST標準提及評估病況惡化(progressive disease)與病況穩定(stable disease)的定義原文節錄如下1:

Progressive Disease (PD) : At least a 20% increase in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum on study (this includes the baseline sum if that is the smallest on study). In addition to the relative increase of 20%, the sum must also demonstrate an absolute increase of at least 5 mm.(Note : the appearance of one or more new lesions is also considered progression).

Stable Disease (SD) : Neither sufficient shrinkage to qualify for PR nor sufficient increase to qualify for PD, taking as reference the smallest sum diameters while on study.

從其定義中我們可以清楚看到判定標準，是需以腫瘤直徑最小總合(the smallest sum diameters)做比較。本個案雖然已有轉移多年，但因臨床病程變化緩慢，查前揭附表的數據，可見每次3到6個月間的腫瘤大小變化不大，加上申請醫院的胸部電腦斷層報告都只以3個月前的片子做比較，這部分有可能是對每3個月向健保署提出續用申請時需有影像學報告之規定的誤解，因此，雖然本案長期或以RECIST標準來評估，腫瘤早已應評斷為惡化，但幾年間都還順利向健保署申請取得Tarceva之用藥核准，經治療且長期存活。以附表之資料，根據RECIST之評定標準，當可懷疑100年時肺右上葉出現另一6mm新結節，左下葉結節增大至8mm時，就需考慮病情已惡化（因申請醫院未附101年之報告，無從確定也許是稍晚101年惡化？）。但102年之數據（與先前腫瘤直徑最小總合之數據比較），每個腫瘤增加約14.5mm到27mm，當不用RECIST標準，相信所有人都會同意是疾病惡化。因此，本案明顯是申請醫院的醫師，對於RECIST標準的定義不夠熟悉，雖然提出爭議審議是以個案的權益為訴求，但是系統上的疏忽卻是未來值得加強的，健保署於之前的審查未能發現且提醒申請醫院，依其所提供的報告，本個案應以達到最大療效，腫瘤最小直徑總合做影像學報告的根據，有可能延遲不續用與核准續用的時機，也是未來可以改善的空間。當健保署審核意見已清楚告知疾病已惡化，申請醫院與醫師還未能發現對於RECIST標準的不熟悉，當是更應積極檢討改善的。如此才能真正發揮健保給付昂貴標靶藥物於癌症治療的效益，也才是病患之福。

參考資料

1. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-247.
2. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, et al. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics*. 2013 Sep-Oct;33(5):1323-41.
3. Shanbhogue AK, Karnad AB, Prasad SR. Tumor response evaluation in oncology: current update. *J Comput Assist Tomogr*. 2010 Jul;34(4):479-84.
4. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 14;353(2):123-32.
5. Nishino M, Cardarella S, Jackman DM, et al. RECIST 1.1 in NSCLC patients with EGFR mutations treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: comparison with RECIST 1.0. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Jul;201(1):W64-71.
6. Muenzel D, Engels HP, Bruegel M, et al. Intra- and inter-observer variability in

measurement of target lesions: implication on response evaluation according to RECIST 1.1. Radiol Oncol. 2012 Mar;46(1):8-18.

7. Liu Y, Litière S, de Vries EG, et al. The role of response evaluation criteria in solid tumour in anticancer treatment evaluation : Results of a survey in the oncology community. Eur J Cancer. 2013 Nov 13. Article in press

8.全民健康保險藥物給付項目及支付標準第83條附件六藥品給付規定之9.29. Erlotinib (如 Tarceva) : (96/6/1、96/8/1、97/6/1、101/5/1、101/10/1、102/4/1、102/11/1) 附表九之二

1.限單獨使用於

(1)適用於具有EGFR-TK突變之局部侵犯性或轉移性(即第ⅢB期或第Ⅳ期)之肺腺癌病患之第一線治療(102/11/1)。

(2)已接受4個週期platinum類第一線化學療法後，腫瘤範圍穩定(stable disease，不含partial response或complete response)之局部晚期或轉移性肺腺癌的維持療法。(102/4/1)

(3)先前已使用過platinum類第一線化學治療，或70歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之腺性非小細胞肺癌之第二線用藥。(97/6/1)

(4)先前已使用過platinum類及docetaxel或paclitaxel化學治療後，但仍局部惡化或轉移之非小細胞肺癌之第三線用藥。

2.需經事前審查核准後使用，若經事前審查核准，因臨床治療需轉換同成份不同含量品項，得經報備後依臨床狀況轉換使用，惟總使用期限不得超過該次申請事前審查之療程期限。(97/6/1)

(1)用於已接受platinum類第一線化學療法後，病情穩定之維持療法：檢具確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，並附已接受4個週期platinum類第一線化學療法後，腫瘤範圍穩定(stable disease，不含partial response或complete response)之影像診斷證明(如胸部X光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)。(102/4/1)

(2)用於第二線用藥：檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受platinum類第一線化學治療，或70歲(含)以上接受過第一線化學治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明(如胸部X光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。(97/6/1)

(3)用於第三線用藥：檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，並附曾經接受第一線及第二線化學藥物如platinum(cisplatin或carboplatin)與taxanes(paclitaxel或docetaxel)治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明(如胸部X光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量(measurable)的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估(evaluable)的病灶亦可採用。(97/6/1)

(4)每次申請事前審查之療程以三個月為限，每三個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，如給藥四週後，需追蹤胸部X光或電腦斷層等影像檢查一遍，評估療效，往後每四週做胸部X光檢查，每隔八週需追蹤其作為評估藥效的影像(如胸部X光或電腦斷層)。(101/5/1)

3.醫師每次開藥以4週為限。(101/10/1)

4.本藥品與gefitinib(如Iressa)不得併用。

備註1：非小細胞肺癌病患的第二線治療用藥之定義為：病患需先經第一線含鉑化學治療，或70歲(含)以上接受過第一線化學治療後，因疾病惡化，此時所給予之治療即為第二線用藥。(97/6/1)

備註2：非小細胞肺癌病患的第三線治療用藥之定義為：病患需先經第一線化學藥物治療

後，因疾病惡化，再經第二線不同的化學藥物治療之後，若疾病再度惡化，此時所給予之治療即為第三線用藥。

本報所刊登之內容皆屬於本會所有，若要轉載、再利用，應先經本會同意。

聯絡電話：:02-8590-7178 傳真：02-8590-7070 聯絡人：陳昭蓉

信箱：agselina633@mohw.gov.tw