

Application of “Therapeutic Stages (ZL)” under the Precise Treatment of Gynecological Malignant Tumor Diagnosis and Treatment

Zhiliao Chen, Rui Zhang*

Department of Obstetrics and Gynecology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou Guangdong

Email: *chen.zhl@163.com

Received: Sep. 8th, 2017; accepted: Sep. 22nd, 2017; published: Sep. 27th, 2017

Abstract

Staging is the core content of modern cancer treatment, the provision of the rules of clinical treatment. In fact, no matter what kind of installment, it has limitations and shortcomings. The clinical doctor's task is to determine the most effective treatment process and make prognosis judgment. Tumor staging/scoring significance lies in: 1) To guide the choice of treatment; 2) Provides prognostic information; 3) Evaluate the effect of the treatment; 4) To peer information exchange and communication; 5) Promotes cancer research. Improper installment, will cause serious consequences of clinical diagnosis and treatment is invalid. TNM Staging System is the most common international staging system, its basic principle is divided into T, N and M. Once established, TNM classification and staging system must remain the same in the medical records. Therapeutic Stages (ZL) required on the basis of treatment, different treatment methods have different stages. Sensitive to targeted therapy, cancer should be easy to cure, early rather than late. ZL installment has the following characteristics: 1) Impossibly use TMN stages of tumor size; 2) Must include the content of the therapeutic effect, such as clinical indicators reduce 1/4. Cancer is not a static, integrated disease, with the deepening of the research, the heterogeneity of cancer is discovered gradually, people get to know each cancer patient may have different origin, even cancer patients of the same type. At present, diagnosis of cancer and development of anticancer therapy depend on the TNM staging, we treat the treatment of diseases as a whole anatomy. As the accumulation of clinical experience, we focus tumor therapy on tumor heterogeneity, use ZL matched with precise treatment, open the new journey of tumor diagnosis and treatment.

Keywords

Therapeutic Stages (ZL), Precise Treatment, Gynecological Malignant Tumor

*通讯作者。

“治疗性分期(ZL)”在精准治疗下的妇科恶性肿瘤诊疗的应用

陈志辽, 张睿*

中山大学孙逸仙纪念医院妇产科, 广东 广州

Email: chen.zhl@163.com

收稿日期: 2017年9月8日; 录用日期: 2017年9月22日; 发布日期: 2017年9月27日

摘要

分期是现代肿瘤治疗的核心内容, 是临床治疗的约定规则, 其实无论哪种分期都有局限性和缺点, 临床医生的任务是决定最有效的治疗过程和做出预后判断。肿瘤分期/评分的意义在于: 1) 指导治疗方案的选择; 2) 提供预后信息; 3) 评价治疗效果; 4) 利于同行信息交换与沟通; 5) 促进肿瘤研究。不恰当的分期, 会导致临床诊疗无效的严重后果。TNM分期系统是国际上最为通用的分期系统, 它的基本原则, 分为T、N和M。TNM分类和分期体系一旦确定, 就必须在医疗记录上保持不变。治疗性分期(ZL)必需以治疗方法为基础, 不同治疗方法有不同分期。对靶向治疗敏感, 应该是早期易治肿瘤, 而不是晚期的患者。ZL分期有以下特点: 1) 不可能用肿瘤体积大小的TMN分期; 2) 必须包含治疗效果的内容, 例如临床获得指标减小1/4。癌症并非静态的、整体性的疾病, 随着研究的深入, 癌症异质性逐渐被发觉, 人们逐渐认识到每个癌症患者可能有不同的起源, 即便是同种类型的肿瘤患者也是如此。目前, 我们对待癌症的诊断和开发抗癌疗法都依赖TNM分期, 将疾病的治疗当作一个整体的解剖。随着临床经验积累, 我们将肿瘤治疗的目光放在肿瘤异质性上, 采用与精准治疗相适应的ZL分期, 开启肿瘤诊疗的新旅程。

关键词

治疗性分期(ZL), 精准治疗, 妇科恶性肿瘤

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

分期是现代肿瘤治疗的核心内容, 是临床治疗的约定规则, 其实无论哪种分期都有缺点和局限性, 临床医生的任务是决定最有效的治疗过程和做出预后判断。除了其他条件, 判断和决策需要客观评估疾病严重程度, 例如肿瘤体积大小、治疗是否敏感。为了做到这一点, 需要建立一个新的、完全脱离解剖分期的分期系统。

TNM 一个是判断手术效果的指南分期、评估; 另一个治疗性分期 ZL 是精准治疗分期, 是非手术治疗—免疫、靶向治疗的指南和评估。TNM 分期系统是基于肿瘤的大小, 淋巴结播散情况, 是否存在转移。TNM 分期经历了一个世纪, 它是非病因的肿瘤分期, 目前肿瘤临床治疗不理想, TNM 分期前景不理想。

治疗性分期完全不同于 TNM 分期, 它与肿瘤大小无关, 而对肿瘤的生物行为有关, 是精准治疗的评估系统。临床分期将会进入 TMN 分期和精准治疗分期(ZL)并行评估的阶段。

2. 肿瘤临床分期起源和临床作用

肿瘤分期/评分演进争议, 它的意义在于: 1) 指导治疗方案的选择; 2) 提供预后信息; 3) 评价治疗效果; 4) 利于同行信息交换与沟通; 5) 促进肿瘤研究。不恰当的分期, 会导致临床诊疗无效的后果。治疗分期(ZL)是肿瘤的动态评估, 有望从病因治疗上, 做出疗效的对照和选择决策。

2.1. TNM 分期

TNM 分期系统是目前国际上最为通用的分期系统, 它由法国人 Pierre Denoix 于 1943 年至 1952 年间首先提出, 并于 1968 年正式出版了第 1 版《恶性肿瘤 INM 分类法》。它成为临床医生和医学科学工作者对于恶性肿瘤进行分期的标准方法。

TNM 分期系统的基本原则, 分为 T (肿瘤大小)、N (淋巴结转移)和 M (远处转移), 肿瘤可以进一步划分分期。TNM 分类和分期体系一旦确定, 就必须在医疗记录上保持不变。当获得病理学分期或临床分期时, 就需要将病理和临床数据结合起来。

目前, 属于 TNM 分期的常用分期有:

1) 临床分期: 将治疗前临床分期称为 TNM, 对选择和评价疗法是很必要的。这一分期是基于未经治疗前的证据, 这些证据源于体格检查、影像学检查、内镜检查、活检、手术探查及其他相关检查。

2) 病理分期: 术后病理组织学分期称之为 pTNM, 用来指导辅助疗法, 并为评估预后和计算最终结果提供额外的数据。这是基于治疗前获得的证据, 并用手术和病理检查新增的证据进行补充或修正。淋巴结和远处器官转移的病理评估, 需要行显微镜下检查[1]。

2.2. 治疗性分期 (ZL)

ZL 分期以治疗方法为基础, 不同治疗方法有不同分期, 对靶向治疗敏感, 应该是早期易治肿瘤, 而不是晚期的患者。TNM 有些不合理, 它把手术、化疗、放疗治疗的病人全身肿瘤体积大小为依据。

精准治疗是针对血管、基因靶向、和特异免疫的治疗, 它要有一个相适应的临床规则, 也就是治疗性分期。精准治疗下的妇科恶性肿瘤的治疗性分期(ZL), 体现出肿瘤的生物行为 and 精准治疗的反应性。肿瘤恶性程度初诊不分期, 根据靶向治疗的效果, 与肿瘤生物行为 and 机体免疫反应, 做出 ZL 分期。

ZL 分期有以下特点: 1) 放弃用肿瘤大小、转移的 TMN 分期; 2) 必须有治疗效果的内容(例如临床获得指标减小 1/4)。

针对 BRCA1/2 基因的奥利帕尼治疗, 属于精准治疗, 它需要用疗效分期, 疗效好的是早期病人。疗效差, 是晚期病人。从手术到靶向治疗的肿瘤分期, 显示 TNM 分期和 ZL 分期从属不同的分期系统。肿瘤很大, 手术无法切除, 属晚期的时代应该过去。而靶点多少、靶向治疗疗效如何, 成为 ZL 分期的重要因素[2] [3]。

3. 讨论

治疗性分期 ZL 完全不同于 TNM 分期, 它是为精准治疗, 非手术治疗制定的, 如果 TNM 分期去理解 ZL 分期, 是完全解释不通的, 因为它们是两个不同的系统。ZL 强调肿瘤对药物的敏感性分期, 一年为分期的期限, 患者在 1、3、6、12 个月有不同的分期。可以认为临床分期的发展, ZL 分期只是临床非手术诊疗的规则, 有同种肿瘤的比较作用, 没绝对正确。

与 TNM 分期不同: 1) ZL 分期 1 期, 不代表肿瘤积小, 而是肿瘤对治疗反应敏感。肿瘤减退快, 治

疗效果快。2) ZL 分期 4 期, 不代表远处转移。而是肿瘤对治疗反应不敏感, 肿瘤减退慢, 治疗效果差。治疗分期(ZI)描述的不是肿瘤的大小和转移, 而是 1、3、6、12 月的精准治疗疗效, 是肿瘤治疗敏感性的反映。I 期 a 表示最敏感, IV 期 C 表示最不敏感。易治的肿瘤只有 I 期, 难治肿瘤都有 I、II、III、IV 期。有时肿瘤治疗期间反复, 会出现 II 期 C, 向 III 期 A 发展的情况。治愈的肿瘤, 一般都在 A 期, 有些在 I 期达到 A 分期, 有些要 IV 期, 才到达 A 亚期。这种分期, 能及时、直观和客观地描述肿瘤治疗效果和患者的预后。

不同病人的 ZL 分期描述:

普通的患者是: I 期 A; II 期 B; III 期 B; IV 期 C

治愈的患者是: I 期 A; II 期 A; III 期 A; IV 期 A

难治的患者是: I 期 C; II 期 C; III 期 C; IV 期 C

恶性肿瘤治疗分期(ZL)原则: 1) 非解剖分期, 与 TNM 分期无关, 是治疗分期。2) 治疗分期, 用治疗 1 个月、3 个月、6 个月、12 个月肿瘤减退 1/4 (25%)为依据, 治疗效果越快, 期限越早。治疗效果越慢, 期限越晚。3) 以某种靶向药物分期, 靶向药物改变分期改变。分期的本质是肿瘤细胞的生物学行为做基础的。因此, 分期示范: “宫颈腺癌奥利帕里治疗分期”; “卵巢生殖细胞瘤贝伐单抗治疗分期”。

ZL 分期示范:

卵巢癌治疗性分期: (不同靶向药物不同分期, 对于靶向治疗, 不同药物的肿瘤分期是不同的)。

《卵巢癌贝伐单抗靶向药物治疗性分期》(获得指标包括: 临床、实验室血清、影像学)

I 期: 1 个月很有效

I A 期: 1 个月获得指标下降>75%

I B 期: 1 个月获得指标下降达到 25%~75%

I C 期: 1 个月获得指标下降<25%

II 期: 3 个月有效

II A 期: 3 个月获得指标下降>75%

II B 期: 3 个月获得指标下降达到 25%~75%

II C 期: 3 个月获得指标下降<25%

III 期: 6 个月效果欠佳

III A 期: 6 个月获得指标下降>75%

III B 期: 6 个月获得指标下降达到 25%~75%

III C 期: 6 个月获得指标下降<25%

IV 期: 12 个月效果不佳

IV A 期: 12 个月获得指标下降>75%

IV B 期: 12 个月获得指标下降达到 25%~75%

IV C 期: 12 个月获得指标下降<25%

妇科恶性肿瘤靶向治疗性分期表格

| | | 获得临床指标下降>75% | 获得临床指标下降达到 25%~75% | 获得临床指标下降<25% |
|-------|---------|--------------|--------------------|--------------|
| I 期 | 第 1 个月 | I A 期 | I B 期 | I C 期 |
| II 期 | 第 3 个月 | II A 期 | II B 期 | II C 期 |
| III 期 | 第 6 个月 | III A 期 | III B 期 | III C 期 |
| IV 期 | 第 12 个月 | IV A 期 | IV B 期 | IV C 期 |

ZL 分期的临床获得的指标来源:

1) 物理诊断 物理诊断可能为医生提供相关线索了解肿瘤的位置, 大小以及是否已经侵及淋巴结组织, 和/或累及其他器官。

2) 影像学检查 影像学检查手段可以提供原发肿瘤位置, 受累和播散情况的相关信息, 是决定肿瘤分期的重要检查方法。目前主要用于肿瘤分期的手段包括放射线检查(X-ray), 超声检查(ultrasound), 核磁共振(MRI), 计算机断层扫描(CT), 内窥镜检查(endoscope)以及广泛应用的正电子发射成像(PET)。

3) 实验室检查 抽外周血, 肿瘤标志物。实验室检查用以分析从患者体内得到的血液, 尿液和其他体液组织。也可以提供很多肿瘤的相关信息。特别是一些具有高特异性的肿瘤相关标记产物的检查。

4) 病理检查 病理报告的信息包括肿瘤的大小, 是否侵及其他组织和脏器, 肿瘤细胞的类型, 肿瘤的分化程度。

5) 外科手术记录 手术记录有助于了解术中的具体发现, 肿瘤的大小, 外观, 并且可以和影像学等检查互为参考, 并且可以提供有关于淋巴结和其他器官受累的直观信息[4] [5]。

4. 结论

妇科恶性肿瘤 TMN 分期沿用传统的手术、化疗、放疗综合治疗方法, TNM 循证分期的传统治疗耗费巨大, 效果不佳, TMN 分期与临床治疗不匹配。“靶向精准治疗”恶性肿瘤, 需要特殊分期。靶向精准治疗下, 妇科恶性肿瘤治疗重点放在免疫细胞和肿瘤异质性上。精准治疗用基因靶向药物和免疫细胞治疗, 特异性高, 很少复发, 没有化疗和放疗辅助, 手术以减瘤为主, 但仍需随访。靶向精准治疗后, 肿瘤内科接替肿瘤外科, 工作重点在肿瘤基因定性、药物制作、用药监测、疗效评估、治疗调整、预后随访。精准治疗分期将利用妇科肿瘤内科治疗的过程[6] [7]。

众所周知癌症并非静态的、整体性的疾病, 随着研究的深入, 癌症异质性逐渐被发觉, 人们逐渐认识到每个癌症患者可能有不同的起源, 即便是同种类型的肿瘤患者也是如此; 同时研究还发现肿瘤异质性对肿瘤的治疗效果有很大的影响。在没有理解癌症异质性驱动力的情况下, 治疗方案只受益于少部分患者将不足为奇。目前, 我们对待癌症的诊断和开发抗癌疗法都依赖 TNM 分期, 将疾病的治疗当作一个整体的解剖。随着临床经验积累, 让我们将肿瘤治疗的目光放在肿瘤异质性上, 采用与精准治疗相适应的 ZL 分期, 开启肿瘤诊疗的新旅程。

恶性肿瘤治疗性分期(ZL)是不同于 TNM 分期的临床评估系统, 它避免以肿瘤体积大小分期, 它把恶性肿瘤的治疗效果作为评判依据, 与恶性肿瘤的生物学特点关联, 为合理诊治恶性肿瘤提出了科学的标准。避免了“肿瘤越小、越是早期, 越是好治”的误解, 提出“越好治的肿瘤, 是越早期”的观点, 为临床筛选出更合理的恶性肿瘤治疗方法, 具有一定新颖性。

参考文献 (References)

- [1] Kolomainen, D.F., Larkin, J.M., Badran, M., *et al.* (2002) Epithelial Ovarian Cancer Metastasizing to the Brain: A Late Manifestation of the Disease with an Increasing Incidence. *Journal of Clinical Oncology*, **20**, 982-986. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.4.982>
- [2] Micha, J.P., Goldstein, B.H., Hunter, J.V., *et al.* (2004) Long-Term Survival in an Ovarian Cancer Patient with Brain Metastases. *Gynecologic Oncology*, **92**, 978-980. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.11.024>
- [3] Siegel, R., Ma, J., Zou, Z. and Jemal, A. (2014) Cancer Statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **64**, 103-105. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>
- [4] Cohen, Z.R., Suki, D., Weinberg, J.S., *et al.* (2004) Brain Metastases in Patients with Ovarian Carcinoma: Prognostic Factors and Outcome. *Journal of Neuro-Oncology*, **66**, 313-325. <https://doi.org/10.1023/B:NEON.0000014516.04943.38>
- [5] Zahoor, H., Luketich, J.D., Weksler, B., Winger, D.G., Christie, N.A., Levy, R.M., Gibson, M.K., Davison, J.M. and

-
- Nason, K.S. (2015) The Revised American Joint Committee on Cancer Staging System (7th edition) Improves Prognostic Stratification after Minimally Invasive Esophagectomy for Esophagogastric Adenocarcinoma. *The American Journal of Surgery*, **210**, 610-617. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.05.010>
- [6] Mikami, M., Suzuki, A., Takehara, K., *et al.* (2003) A Case of Ovarian Cancer with Remote Metastases, with Emphasis on Changes in Tumor Marker Values. *Gynecologic Oncology*, **90**, 462-465. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(03\)00265-8](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(03)00265-8)
- [7] Tay, S.K. and Rajesh, H. (2005) Brain Metastases from Epithelial Ovarian Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **15**, 824-829. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2005.00143.x>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: md@hanspub.org