

3. Bunell, R. J. et al: Esophageal Cancer in the Banta of the Transki associated with mineral deficiency in garden plants. *J. Nat Cancer Inst.* 36, 201~214, 1966.
4. Stocks, P. and Davies, R. I.: Zinc and Copper Content of soils associated with the incidence of Cancer of the stomach and other organs. *Brit. J. Cancer*, 18:14~24, 1964.
5. 引自: Magee, P. N. and Barnes, J. M.: Carcinogenic nitroso compounds. *Adv. Cancer Res.* 10, 164~238, 1967.
6. Armijo, R. and Coulson, A. H.: Epidemiology of stomach cancer in Chile-The role of nitrogen fertilizers. *Int. J. Epidemiol.* 4, 301~309, 1975.
7. King, H. J. et al: Dietary Copper salt and azo dye Carcinogenesis. *J. Nutrition*, 63, 301~309, 1957.
8. Pedrer, E. and Kozelka, F. L.: Effect of copper on hepatic tumors produced by 3-methyl-4-dimethylaminoazobenzene. *Arch. Path.* 52:455~457, 1951.
9. Howell, J. S.: The effect of Copper acetate on P-dimethylamino-azobenzene Carcinogenesis in the rat. *Brit. J. Cancer*. 12, 594~608, 1958.
10. Kamamoto, Y. et al: The inhibitory effect of Copper on DL-ethionine Carcinogenesis in rats. *Cancer Res.*, 33:1129~1135, 1973.
11. Carlten, W. W. and Price, P. S.: Dietarg Copper and the induction of neoplasms in the rat by Acetylaminofluorene and dimethylnitrosamine. *Ind. Cosmet. Toxicol.* 11, 827~840, 1973.
12. Preussmann, R. et al: The effect of heavy metal ions on the rate of decomposition of N-ethyl-N-nitrosourea and other carcinogenic N-nitrosoamides. *Z. Krebsforsch.*, 84, 75~80, 1975.
13. Harington, J. S.: The sulphydryl group and Carcinogenesis. *Adv. Cancer Res.*, 10, 247~308, 1967.
14. 李铭新: 致癌亚硝胺化合物的分析与合成研究的进展: 国外医学参考资料(肿瘤学), (1)5~11, 1976.
15. Migrahi, I. and Emmelot, P.: The effect of Cysteine on the metabolic changes produced by two carcinogenic N-nitroso dialkylamines in rat liver. *Cancer Res.*, 22, 339~351, 1962.

原发性支气管肺癌的倍增时间及其和预后的关系

上海市胸科医院肺内科 廖美琳 方名寿 顾月清
上海市药物研究所 王祖武

近年来, 从细胞增殖动力学规定计算肿瘤的倍增时间以研究原发性肺癌的生长特性已陆续有所报导。倍增时间(Doubling Time 以下简称 T_D)是用生物数学方式来计算肿瘤对数性生长的常数, 即体积增长一倍所需要的时间。本文就 101 例原发性周围型肺癌计算其 T_D , 企图说明以下二个问题, (1) 原

发性肺癌的 T_D 和组织类型, 性别, 年龄, 部位的关系及其发展规律。(2) 对手术治疗的病例, T_D 和生存期间关系及其相关因素的分析。

临床资料及方法

病例选择: 本组资料来自上海市结核病

中心防治所，卢湾区结核病防治所，顺昌路地段医院及上海市胸科医院，共 101 例单个周围型原发性肺癌病例，需有 2 张以上间隔 1~2 月的后前位 X 线胸片。其中 27 例经痰液细胞学证实，1 例经锁骨上淋巴结活检组织学证实，6 例为临床诊断均有典型症状及 X 线表现，并经随访进一步证实，余 67 例经手术标本组织学证实。病理分型为鳞癌 53 例，腺癌 25 例，小细胞癌 9 例，大细胞癌 6 例，未定型 8 例。

计算方法：按 Schwartz 氏的 T_D 计算公式⁽¹⁾，先自 X 线胸片中由水平，垂直，左右倾斜四个方向测得平均瘤径以厘米为单位，取其平均值，代入公式，在测量时应尽量排除非癌肿阴影如炎症、不张等。其中 7 例鳞癌有 3 张以上后前位 X 线胸片，在半对数纸上作点，画出肿瘤的生长曲线，并作校正，后取相距最大两点代入公式进行计算。全部数据以中数值表示。

$$\text{计算方式: } T_D = \frac{t \log 2}{3 \log \frac{D_t}{D_0}}$$

$$\text{简化后得: } \frac{0.1 t}{\log D_t - \log D_0}$$

t 为两张 X 线胸片相距时间(日)

$D_t = t$ 时间后 X 线胸片中癌灶直径

$D_0 = t$ 时间前 X 线胸片中癌灶直径

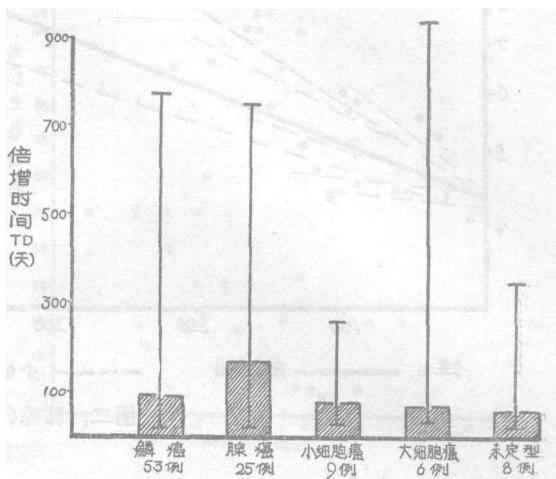
结 果

一、原发性肺癌 T_D 的因素分析及其发展规律

(一) 原发性肺癌的 T_D 和组织类型的关系：

本文的肺癌病例 T_D 中数值为 88.5 天 (21~938 天)，鳞癌为 92 天 (21~773.5 天)；腺癌为 168 天 (23~750 天)；小细胞癌为 75.9 天 (33~266 天)；大细胞癌为 67.2 天 (32.3~938 天) 及未定型癌为 59.1 天 (24~

347.6 天) (图一)。选癌灶从 4~4.5 厘米开始测量的 7 例鳞型肺癌画出生长曲线，规定其发展趋势，可见先呈对数生长，将近 10 厘米直径 (癌细胞数 10^{12}) 时曲线呈抛物线生长，符合 Gompertz 氏方程 (图二)。



图一 原发性肺癌的 T_D 和组织类型的关系

(二) 肺癌 T_D 和年龄的关系

50~59 岁肺癌的 T_D 最长，60 岁之后最短。(图三)

(三) 肺癌 T_D 和性别的关系

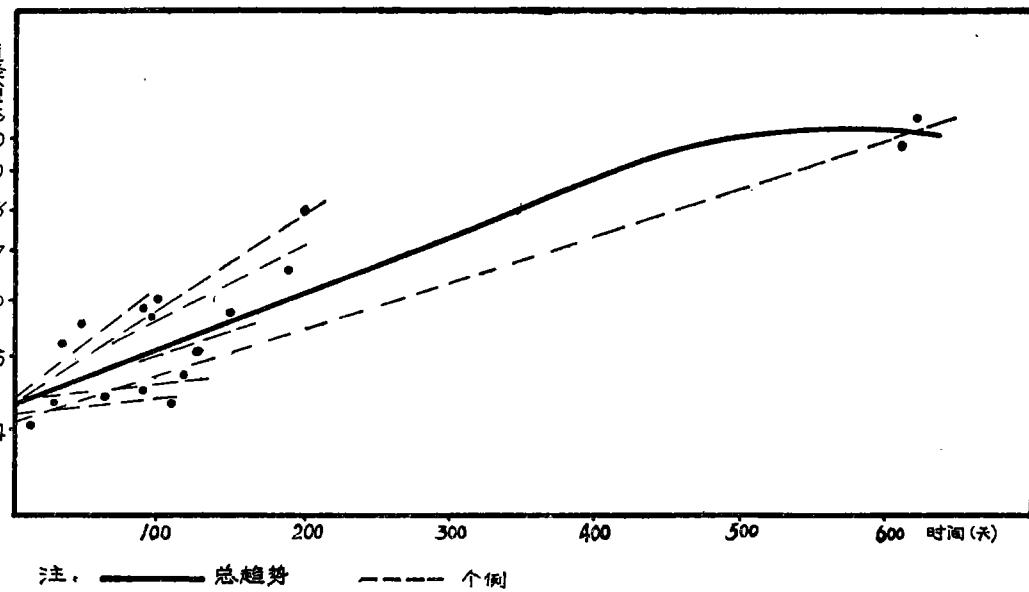
75 例男性肺癌和 26 例女性肺癌的 T_D 中数值分别为 78 天及 79 天，未见差别。

(四) 肺癌 T_D 和病灶部位的关系

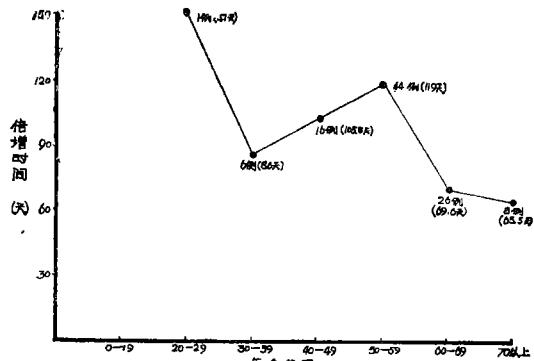
有 69 例肺癌的 T_D 作了病灶部位的分布统计，两侧相仿，都为 3 月，右中叶 T_D 最长，左下叶次之，然后依次为右上叶，右下叶和左上叶。(图四)

二、原发性肺癌的 T_D 和手术后生存期的关系

采用手术治疗的肺癌有随访结果或生存 5 年以上者共 45 例，按术前 T_D 将其分为三组：(一) 21 天~60 天，(二) 61~100 天，(三) >101 天三组。45 例中有 5 例死于术后 6 月内，内 4 例 T_D 为 21~60 天。三组的五年生存率分别为 36.4%，60% 及 54.2% (表一)。



图二 肺癌(鳞型)的生存时间



图三 肺癌倍增时间和年龄的关系

表一 原发性肺癌手术后生存期和肿瘤倍增时间的关系

术 后 生 存 时 间	T_D (天)	21~60	61~100	>100
		例数	例数 (百分比)	例数 (百分比)
< 6月	4(36.4)	1(10)	0(0)	
~ 2年	2(18.2)	2(20)	6(25)	
~ 5年	1(9.0)	1(10)	5(20.8)	
> 5年	2(18.2)	5(50)	6(25)	
>10年	2(18.2)	1(10)	7(29.2)	
全 数	11(100)	10(100)	24(100)	

在 $T_D < 100$ 天组的 21 例中 10 例生存 5 年以上, 内 50% (5 例) 健存, 生存期中数值为 8 年 (5~11 年)。 $T_D > 100$ 天的 24 例中, 13 例生存 5 年以上, 内 92.3% (12 例) 健存, 生存期中数值为 10 年 (5~17 年)。两组健存率相比, 有统计学意义。

三、影响肺癌 T_D 和术后生存期的因素分析

(一) 肿瘤大小在 T_D 和术后生存期中

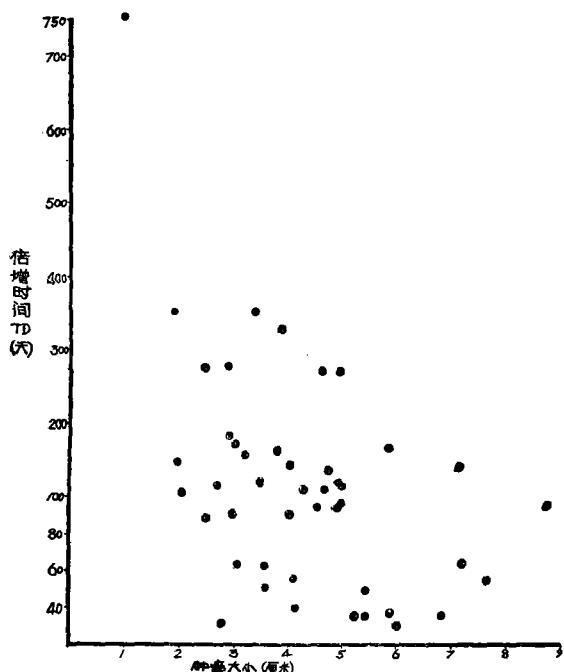
图四 69 例肺癌病灶部位和倍增时间的关系

的关系

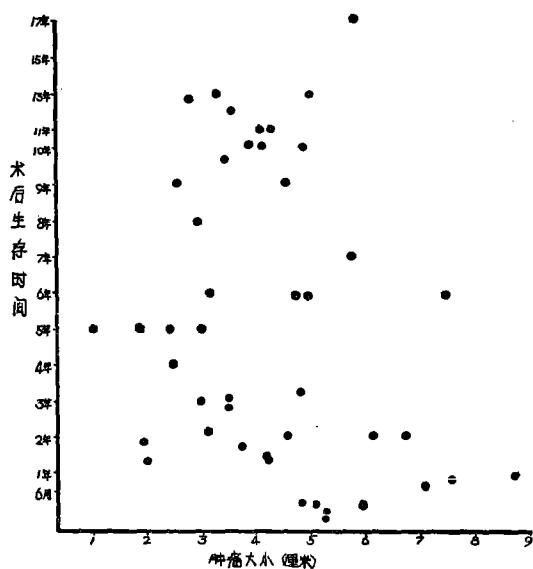
瘤径小于3厘米者11例, T_D 中数值148天, (32.3~75.2天), 术后生存期中数值为5年。肿瘤3.1~5厘米者23例, T_D 值110天(39~350天), 术后生存期为6年, 余11例肿瘤大于5厘米, T_D 值为49天(30.5~164天), 术后生存期为8月。(图五、六)。从 T_D 分组来看 $T_D > 100$ 天组肿瘤最小, 术后生存时间最长(表二)。

表二 肺癌倍增时间和肿瘤大小及术后生存时间关系

T_D (天)	肿瘤大小 生存时间	肿瘤大小 (厘米)	术后生存 时间中 数 (范围)	例 数
21~60	5.3 2.78~6.75	2年(2月~ 11年)	11	
61~100	4.69 2.47~8.28	3年10月(4 月~10年)	10	
>100	3.68 1.18~7.15	5年(6.5 月~17年)	24	



图五 45例肺癌 T_D 和肿瘤大小的关系



图六 45例肺癌术后生存时间 和肿瘤大小之关系

(二) 胸内侵犯和 T_D 关系

从病理组织学检查资料来看, 肺癌胸内侵犯包括胸内淋巴结转移, 支气管残端或胸膜侵犯等。根据转移范围分为无转移, 一处, 二处及三处转移四组。无转移组共16例, 内11例术后生存期大于5年, T_D 中数值158天(63.9~752天), 余5例术后生存期2月~3年1月 T_D 中数值为50.27天(35.6~172天), 其死因均为远道转移。胸内有转移的29例中, T_D 值和术后生存期的关系不明显(图七)。

(三) 组织类型在 T_D 和术后生存期间关系

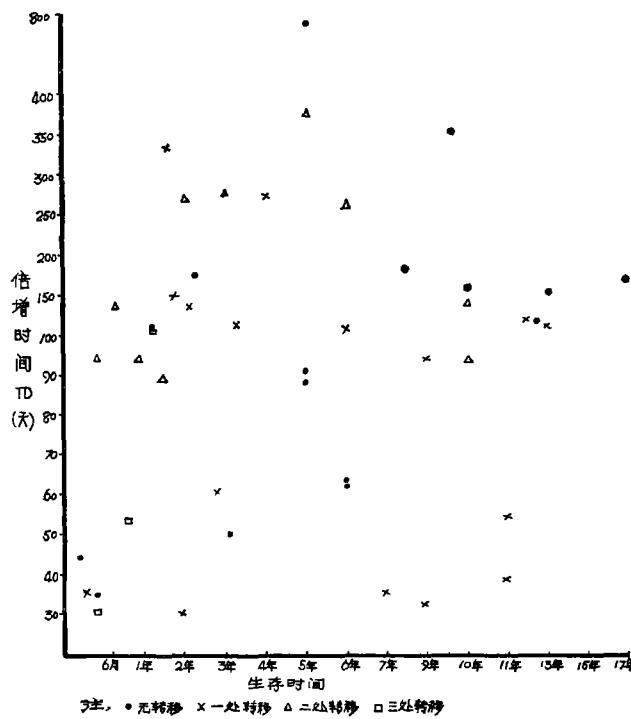
鳞癌及腺癌在 T_D 和术后生存期间稍有关系, 4例大细胞癌 T_D 值较为分散, 自32.3~752天, 而生存期均大于5年。6例小细胞癌除1例生存术后10年, 余皆死于2年内, 其 T_D 值也较为分散(图八)。

讨 论

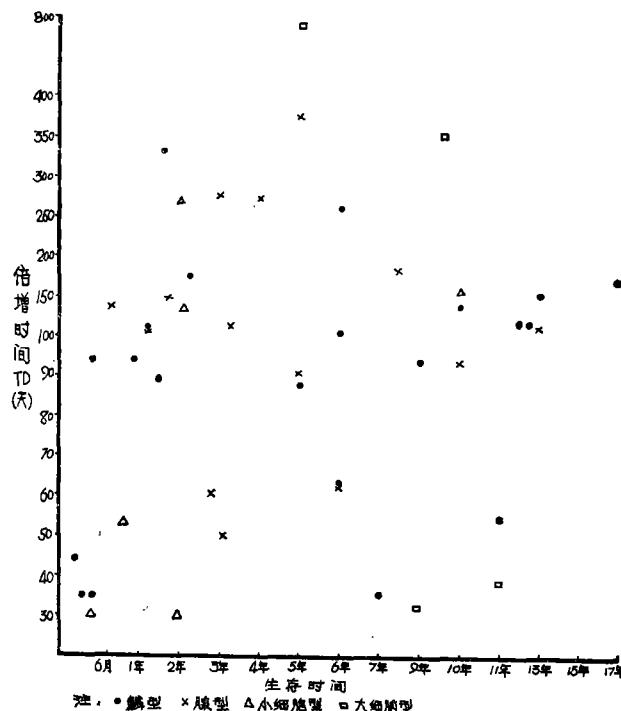
T_D 可用作肿瘤生长的指标，也可用作治疗和估计预后参考，但只能计算肺内周围型单个块形病灶，如伴有播散或远处转移灶在临幊上则无意义，测量时必需除去癌肿四周的炎症，不张等阴影。测者视力的误差，X线胸片焦距或曝光条件不同也可影响结果。由于在计算时要求精确，摄片条件尽量相同，且二张胸部X线片间隔尽量在1月以上，最好能摄侧位胸片，以便计算肿瘤体积，这样得到的倍增时间就更为准确。在一个阶段内所测得之 T_D 基本上代表该阶段的生长速度，作长期推算易生误差，所以最好有连续性。较长时间之资料，则可较全面的了解肿瘤发展情况。此外，也有用 $4/3 \pi r^2$ 球形面积公式计算，以求提高准确性。

本组 101 例原发性肺癌 T_D 中数值为 88.5 天，较 Schwartz 氏所报告 78 天略长。鳞癌为 92 天，大、小细胞癌最短分别为 67.2 及 75.9 天，符合临幊上未分化型肺癌发展快，病程短的特点。腺癌的 T_D 最长为 168 天，腺癌本身生长虽慢，但易发生早期转移，播散，不能单从局部肿块大小来估计其预后情况，准确度受一定限制。

从 7 例鳞癌生长曲线中，早期呈指数生长，将近死亡时 (10^{12}) 肿瘤 T_D 延长，这可能随细胞体积之增大，通过反馈机制，减少了进入细胞周期的比率有关，此外血供不足，营养不良，中心坏死增加了细胞的丢失，也有一定关系。



图七 45 例肺癌胸内转移和 T_D 之关系



图八 45 例肺癌组织类型在 T_D 和术后生存时间的关系

50~59岁组的 T_D 较诸30~49岁及60岁以上的肺癌患者为长。这是由于年轻肺癌患者，恶性程度高，发展快及老年人免疫功能衰退⁽²⁾，减弱了机体保护机制，以致肿瘤发展快的说法所致，尚待进一步研究。本组资料中男、女性别间 T_D 无差异。

左右两肺的 T_D 相仿，均为3月，右中叶最长，这和上海市胸科医院报告，右中叶的三年生存率最高相呼应⁽³⁾。左下叶，右上叶次之，右下叶，左上叶最短，和临幊上认为左肺预后优于右肺，下叶优于上叶不同⁽³⁾。这可能由于 T_D 仅表示癌肿于肺脏不同部位的生长特性而已，不涉及其它有关解剖，生理等因素的影响。

从本组术后45例分析看來，全组5例死于术后6月內，4例 T_D 为21~60天，而且5年生存率也低于 $T_D>61$ 天者。从术后5年以上健存率来看， $T_D>100$ 天者占92.3%而 $T_D<100$ 天者仅50%，由此观之， T_D 的长短和手术治疗预后相关，可供决定手术时参考。 T_D 短于60天者，预后不佳而Meyer氏统计 $T_D<80$ 天预后不佳⁽⁴⁾。如 $T_D>100$ 天，预后较好，能存活5年以上者则手术治愈极会大。但也不能过分强调 T_D 在决定治疗和判断预后中的作用，必须综合其他因素。如本组11例 $T_D<60$ 天者，也有4例存活5年以上。

影响肺癌手术治疗生存期的因素较多，也为近年很多肿瘤工作者探讨的一个重要课题，包括肿瘤大小，有无转移，组织类型，免疫状况等，Meyer曾提出手术时肿瘤之大小和生存率有关，而生长率和肿瘤大小无关⁽⁵⁾。本组45例资料中发现肿瘤大小和 T_D 有一定关系，肿瘤小于5厘米的 T_D 和术后生存期中数值分别为小于110天及5年以上，而肿瘤大于5厘米者， T_D 及术后生存期仅49天以8月，这可能为 T_D 愈长，肿

瘤生长慢，能于较小肿瘤时发现的机会增多，获得手术机会多，生存期也长。但本组有一例肿瘤虽直径达5.775厘米，而 T_D 为164天，术后生存17年，似提示即使肿瘤较大，如 $T_D>61$ 天，无转移，仍应争取手术有术后长期生存的希望。

无胸内转移者其 T_D 和术后生存期有相关。在有了胸内转移后，就不能看出 T_D 和预后的关系。此外，本组无转移的16例中有5例因远道转移死于术后3年1月内，最短者为术后2个月，可能由于存在隐性转移灶之故。

鳞、腺型肺癌的 T_D 和术后生存期稍有关系，4例大小细胞癌的 T_D 和术后生存期无关，其原因不能从本组资料中说明。

综上所述，肺癌之 T_D 长短和手术预后相关， $T_D>61$ 天者的预后较 <60 天者为佳，如 $T_D>100$ 天，且术后存活5年，则外科治愈的希望极大。但是肿瘤的发展应从各方面因素考虑，例如组织类型，远处转移等不能单凭局部肿瘤之增长速度来决定。肿瘤大小也是影响预后因素之一，从本组材料看來， T_D 长的肿瘤生长缓慢，能早期发现的机会增多，则预后佳。

总之，原发性周围型肺癌体积 T_D 的研究对临床发病情况、组织类型，手术预后有一定相关性，可供参考，虽精确度尚不够，但方便易算，有一定临床应用意义。

参 考 文 献

1. Schwartz M. A., Cancer 14:1272, 1961
2. 北京神经外科研究所肿瘤组，一种观察肿瘤患者免疫功能的方法，迟缓型皮肤超敏反应，1972.11
3. 徐昌文等，影响肺癌三年生存率的因素探讨 中华医学杂志 51:632, 1965
4. Meyer J. A., Cancer 31:1468, 1973
5. Meyer J. A., The Annals of Thoracic Surgery 14:322, 1972