

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.15.014

文章编号: 1005-8982(2020)15-0075-04

## 肿瘤倍增时间在非小细胞肺癌患者 预后评价中的作用

赵方超<sup>1</sup>, 王增颖<sup>2</sup>, 林韬<sup>1</sup>

(1. 华北理工大学附属唐山市人民医院 胸外科, 河北 唐山 063001;  
2. 华北理工大学临床医学院, 河北 唐山 063015)

**摘要:**目的 探讨肿瘤倍增时间(TDT)在非小细胞肺癌(NSCLC)患者预后评价中的作用。方法 回顾性分析选取2012年1月—2014年5月华北理工大学附属唐山市人民医院接受NSCLC手术切除的患者247例,收集患者术前2次及以上胸部薄层CT扫描图像。使用Schwartz公式计算肺癌的TDT,探究TDT的长短与其病理生长特点、组织学类型、分化程度等因素的关系。使用Kaplan-Meier生存方法绘制TDT与总生存期(OS)、无复发生存期(RFS)之间的关系曲线图,分析患者生存期。结果 TDT<400 d组中肿瘤直径>3 cm、低分化和实性密度肿瘤患者的比例高于TDT≥400 d组( $P<0.05$ );TDT≥400 d组中女性、无吸烟史和腺癌患者的比例高于TDT<400 d组( $P<0.05$ );两组的年龄、血清癌胚抗原(CEA)、肿瘤部位比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );TDT≥400 d组的OS和RFS优于TDT<400 d组( $P<0.05$ )。结论 TDT对评估NSCLC患者预后有良好的临床应用价值。

**关键词:** 肺肿瘤; 肿瘤倍增时间; 预后评价; 计算机断层扫描

**中图分类号:** R734.2

**文献标识码:** A

## Role of tumor doubling time in prognosis evaluation of patients with non-small cell lung cancer

Fang-chao Zhao<sup>1</sup>, Zeng-ying Wang<sup>2</sup>, Tao-Lin<sup>1</sup>

(1. Department of Thoracic Surgery, Tangshan People's Hospital Affiliated to North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063001, China; 2. The Clinical Medicine School of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063015, China)

**Abstract: Objective** To investigate the role of tumor doubling time (DT) in the prognosis evaluation of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A retrospective analysis of 247 patients who underwent surgical resection of non-small cell lung cancer was performed with a thin-slice CT scan of the chest two or more times before surgery. The Schwartz formula was used to calculate the tumor doubling time (TDT) of lung cancer, and to explore the relationship between the length of TDT and its pathological growth characteristics, histological type and degree of differentiation. The Kaplan Meier survival method was used to map the relationship between TDT and OS and RFS, and the patients' survival time was analyzed. **Results** The proportion of patients with tumor diameter > 3 cm, poorly differentiated and solid density in TDT < 400 d group was higher than that in TDT ≥ 400 d group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The proportion of women, no history of smoking and adenocarcinoma in TDT ≥ 400 d group was higher than that in TDT < 400 d group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in age, serum CEA and tumor location between TDT ≥ 400 d group and TDT < 400 d group

收稿日期: 2020-02-12

[通信作者] 林韬, E-mail: 286746335@qq.com; Tel: 13363218568

( $P > 0.05$ ). The overall survival (OS) and the recurrence-free survival (RFS) of the  $TDT \geq 400$  d group were better than the  $TDT < 400$  d group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Tumor doubling time has a good clinical value in evaluating the prognosis of patients with non-small cell lung cancer.

**Keywords:** lung neoplasms; tumor doubling time; prognostic evaluation; computed tomography

肿瘤倍增时间 (tumor doubling time, TDT) 指肿瘤细胞体积增加一倍所需的时间, 是反映肿瘤生长特征的重要指标<sup>[1]</sup>。在世界范围内, 肺癌是最致命的恶性肿瘤之一。有国内外文献报道关注肺癌的 TDT, 认为 TDT 是肺癌患者一个独立且重要的预后因素<sup>[2-3]</sup>。这些研究使用 CT 扫描发现, TDT 与肺癌预后之间存在关联, 较长的 TDT 通常有较好的预后。此外, 有研究结果证实<sup>[4]</sup>, 使用 TDT 检测肺癌具有高敏感性和特异性。因此, 使用 TDT 作为肺癌的预后指标已逐渐被临床医生接受。本研究旨在确定 TDT 是否与接受手术切除的非小细胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 患者的预后有关, 并分析 TDT 与 NSCLC 患者预后的关系, 探究其在患者预后评价中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月—2014 年 5 月华北理工大学附属唐山市人民医院行手术治疗的 NSCLC 患者 569 例作为研究对象。其中排除行楔形切除术 129 例, 术前行化疗和 / 或放疗 10 例, 术前 2 个月内胸部薄层 CT 扫描  $< 2$  次 49 例, 肿瘤大小因肿瘤与周围脏器界限不清, 肿瘤周围的炎症改变或阻塞性肺炎而无法评估的患者 74 例, 病例资料及随访结果不完整 37 例, 非肿瘤原因引起死亡 23 例, 对剩余的 247 例患者进行回顾, 并通过胸部薄层 CT 扫描计算肿瘤的 TDT。纳入的患者中, 148 例  $TDT < 400$  d ( $TDT < 400$  d 组), 99 例 (包括无限 TDT 患者)  $TDT \geq 400$  d ( $TDT \geq 400$  d 组)。收集临床病理学资料, 包括年龄、性别、吸烟史、血清癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、肿瘤部位、组织学类型、分化程度及肿瘤密度。

### 1.2 测量和计算

所有 CT 扫描通过本院影像科薄层 CT (1.25 mm 厚切片) 进行。使用具体设置 (WL: -700 HU 和 WW: 1 500 HU) 的肺野窗口中的软件程序的卡尺工具测量所有肿瘤。所有肿瘤直径由 2 位 5 年以上经验的胸外科医生测量, 取平均测量值。如果数据差异超

过 2 cm, 则再次检查和测量图像。测量最大肿瘤直径和最大垂直肿瘤直径 (见图 1)。使用 Schwartz 公式计算肿瘤的 TDT<sup>[5]</sup>。

$$\text{肿瘤体积 (V)} = \pi / 6 \times ab^2$$

$$\text{肿瘤倍增时间 (TDT)} = (t \times \log 2) / \log (V_t / V_0)$$

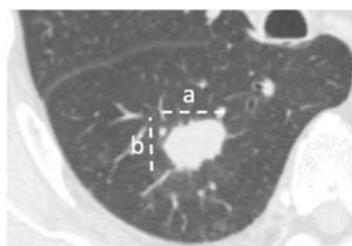


图 1 最大肿瘤直径和最大垂直肿瘤直径测量示意图

其中, a= 最大肿瘤直径; b= 最大垂直肿瘤直径; t=2 次测量的间隔时间;  $V_t$ = 最近扫描的肿瘤体积;  $V_0$ = 初始扫描的肿瘤体积。

根据先前的研究<sup>[4]</sup>, TDT 截止值设定为 400 d, 其中  $TDT < 400$  d 为快速生长,  $TDT \geq 400$  d 为缓慢生长。如果 TDT 计算值为无穷大, 则意味着尺寸在 2 个月内无变化, 该类患者被划分到  $TDT \geq 400$  d 组。

### 1.3 随访

所有患者在手术后 5 年内每 6 个月就诊 1 次, 评估包括 CEA 在内的肿瘤标志物, 并进行胸部 CT 检查。脑磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 每年进行 1 次。截至 2019 年 5 月, 所有患者完全随访。总生存期 (overall survival, OS) 定义为从手术到死亡或最近随访日期, 无复发生存期 (recurrence free survival, RFS) 定义为从手术到复发或非肺癌相关死亡的时间。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用独立样本  $t$  检验; 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验; 使用 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线, 采用 Log-rank  $\chi^2$  检验进行比较。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的临床病理特征比较

TDT<400 d 组患者的肿瘤直径、分化程度和肿瘤密度与 TDT ≥ 400 d 组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), TDT<400 d 组肿瘤直径 >3 cm、低分化和实性密度肿瘤患者比例高于 TDT ≥ 400 d 组。TDT ≥ 400 d 组患者的性别构成比、吸烟史和组织学类型与 TDT<400 d 组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), TDT ≥ 400 d 组无吸烟史和腺癌患者的比例高于 TDT<400 d 组。两组的年龄、血清 CEA、肿瘤部位比

较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 TDT 与 OS 之间的关系

通过 Kaplan–Meier 方法绘制的生存曲线发现, TDT ≥ 400 d 组的 OS 优于 TDT<400 d 组 ( $\chi^2=9.515$ ,  $P=0.000$ )。见图 2。

### 2.3 TDT 与 RFS 之间的关系

通过 Kaplan–Meier 方法绘制的生存曲线发现, TDT ≥ 400 d 组的 RFS 优于 TDT<400 d 组 ( $\chi^2=1.509$ ,  $P=0.000$ )。见图 3。

表 1 两组患者的临床病理特征比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	吸烟史 例 (%)		血清 CEA/ ( $\mu\text{g/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	肿瘤直径 例 (%)		肿瘤部位 例 (%)	
				有	无		≤ 3 cm	>3 cm	中央型	周围型
TDT<400 d 组	148	108/40	69.7 ± 9.1	105 (70.9)	43 (29.1)	4.7 ± 8.3	91 (61.5)	57 (38.5)	46 (31.1)	102 (68.9)
TDT ≥ 400 d 组	99	48/51	68.3 ± 9.5	43 (43.4)	56 (56.6)	4.2 ± 8.9	95 (96.0)	4 (4.0)	24 (24.2)	75 (75.8)
$\chi^2/t$ 值		15.288	8.341		18.695	0.774		37.906		1.366
P 值		0.000	0.053		0.000	0.624		0.000		0.242

组别	组织学类型 例 (%)			分化程度 例 (%)			肿瘤密度 例 (%)		
	腺癌	鳞癌	其他	高分化	中分化	低分化	磨玻璃密度	混杂密度	实性密度
TDT<400 d 组	83 (56.1)	41 (27.7)	24 (16.2)	12 (8.1)	92 (62.2)	44 (29.7)	23 (15.5)	52 (35.1)	73 (49.3)
TDT ≥ 400 d 组	91 (91.9)	6 (6.1)	2 (2.0)	44 (44.4)	52 (52.5)	3 (3.0)	90 (90.9)	5 (5.1)	4 (4.0)
$\chi^2/t$ 值		36.774			57.713			135.94	
P 值		0.000			0.000			0.000	

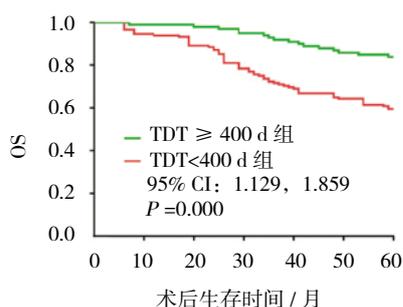


图 2 TDT 与 OS 关系曲线

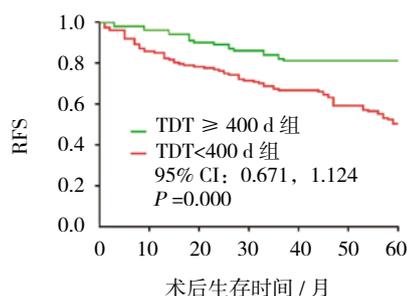


图 3 TDT 与 RFS 关系曲线

## 3 讨论

肺 TDT 的长短与其病理生长特点、组织学类型、分化程度等因素直接相关<sup>[6-7]</sup>。MIURA 等<sup>[8]</sup>发现, 肺腺癌较鳞癌、小细胞肺癌等组织类型的 TDT 较长; 分化好的肺癌的 TDT 较分化差或未分化的肺癌的长; 肿瘤呈实体性生长的 TDT 较伏壁式生长的短。本

研究结果显示, TDT<400 d 组中肿瘤直径 >3 cm、低分化和实性密度肿瘤患者的比例高于 TDT ≥ 400 d 组。TDT ≥ 400 d 组无吸烟史和腺癌患者的比例高于 TDT<400 d 组。表明吸烟、肿瘤直径 >3 cm、鳞癌、低分化及实性密度肿瘤患者 TDT 更短。

研究表明, 较短的 TDT 与肿瘤恶性和预后不良

有关<sup>[9]</sup>。例如,据 JEONG 等<sup>[10]</sup>报道,胸腺上皮肿瘤较短的 TDT 与侵袭性组织学表型呈负相关。KIM 等<sup>[11]</sup>报道,肝细胞肿瘤体积的 TDT 与肝功能、生存率下降及复发率上升有关,肝细胞肿瘤体积的 TDT 可以作为肝细胞癌患者的动态预后标志物。KOIZUMI 等<sup>[12]</sup>研究表明,较高风险等级的平滑肌瘤和神经鞘瘤较低风险等级的 TDT 更短,预后更差。文献报道<sup>[13]</sup>,TDT 为 400 d 是区分惰性和恶性病变的最佳临界值,TDT 可能是区分侵袭性和慢性癌症的关键参数。本研究结果显示,TDT  $\geq$  400 d 组的 OS 和 RFS 均优于 TDT < 400 d 组。以上结果提示,长 TDT ( $\geq$  400 d) 的患者比短 TDT (< 400 d) 的患者具有更长的 RFS 和 OS,总体预后更好。表明 TDT 值能作为评估 NSCLC 预后的独立风险因素。

这项研究有几个局限性。首先,排除在手术前未进行 2 次薄层 CT 扫描的患者 49 例。此外,排除因肿瘤或肺腔周围的炎症改变或阻塞性肺炎而无法评估的患者 74 例。这些无法测量的患者往往患有晚期疾病,对其的排除可能会影响结果。因此,存在引入选择偏差的可能性。其次,本研究的样本量相对较少。最后,2 位胸外科医生进行放射学评估,虽然是在放射科医师的指导下进行,但可能存在轻微的测量误差。

#### 参 考 文 献:

- [1] MACKINTOSH J A, MARSHALL H M, YANG I A, et al. A retrospective study of volume doubling time in surgically resected non-small cell lung cancer[J]. *Respirology*, 2014, 19(5): 755-762.
- [2] FRELINGHUYSEN M, FEST J, van der VOORT van ZYP N C, et al. Consequences of referral time and volume doubling time in inoperable patients with early stage lung cancer[J]. *Clinical Lung Cancer*, 2017, 18(6): e403-e409.
- [3] 付金花,陈武飞,滑炎卿. 倍增时间在磨玻璃结节随访中的应用价值[J]. *临床放射学杂志*, 2017, 36(6): 886-888.
- [4] KIM C, LEE S M, CHOE J, et al. Volume doubling time of lung cancer detected in idiopathic interstitial pneumonia: comparison with that in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Radiology*, 2018, 28(4): 1402-1409.
- [5] DEVARAJ A, van GINNEKEN B V, NAIR A, et al. Use of volumetry for lung nodule management: theory and practice[J]. *Radiology*, 2017, 284(3): 1021-1029.
- [6] 虞桂平,蒋侠,黄斌,等. 容积生长率及倍增时间应用于肺小结节鉴别诊断价值评价[J]. *河南外科学杂志*, 2018, 24(4): 1-2.
- [7] 叶剑锋,许茂盛,喻迎星,等. 容积生长率与倍增时间在肺小结节鉴别诊断中的应用研究[J]. *浙江临床医学*, 2017, 19(5): 834-836.
- [8] MIURA K, HAMANAKA K, KOIZUMI T, et al. Solid component tumor doubling time is a prognostic factor in non-small cell lung cancer patients[J]. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2019, 14(1): 57.
- [9] BORGHESI A, FARINA D, MICHELINI S, et al. Pulmonary adenocarcinomas presenting as ground glass opacities on multidetector CT: three dimensional computer assisted analysis of growth pattern and doubling time[J]. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 2016, 22(6): 525-533.
- [10] JEONG D Y, LEE K S, CHUNG M J, et al. Journal club: doubling time of thymic epithelial tumors correlates with World Health Organization histopathologic classification[J]. *American Journal of Roentgenology*, 2017, 209(4): W202-W210.
- [11] KIM J K, KIM H D, JUN M J, et al. Tumor volume doubling time as a dynamic prognostic marker for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2017, 62(10): 2923-2931.
- [12] KOIZUMI S, KIDA M, YAMAUCHI H, et al. Clinical implications of doubling time of gastrointestinal submucosal tumors[J]. *World Journal Gastroenterology*, 2016, 22(45): 10015-10023.
- [13] HEUVELMANS M A, OUDKERK M, de BOCK G H, et al. Optimisation of volume-doubling time cutoff for fast-growing lung nodules in CT lung cancer screening reduces false-positive referrals[J]. *European Radiology*, 2013, 23(7): 1836-1845.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 赵方超,王增颖,林韬. 肿瘤倍增时间在非小细胞肺癌患者预后评价中的作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(15): 75-78.