

## 폐암 환자에서 본 Tumor Volume Doubling Time의 임상적 의의

洪 起 禹\* · 李 弘 均\*

= Abstract =

### A Clinical Evaluation of the Tumor Volume Doubling Time in Primary Bronchogenic Carcinoma

Ki Woo Hong\*, M.D., Hong Kyun Lee\*, M.D.

The definition of cancer, its diagnosis and its prognosis all depend upon description of growth. To the layman a synonym for cancer is a "growth".

There are no quantitative terms for the description of growth or growth rate in clinical use. There has been no attempt to assign values that would define "rapidly" or "slowly" growing. Estimates of growth potentiality are implied in the descriptive phrases "poorly differentiated" or "well differentiated," "highly malignant" or "low grade malignancy," and in systems of grading.

These qualifying terms represent a personal impression, clinically useful in prognosis, but relative in nature. They do not lend themselves to uniform application or precise measurement for purpose of comparison.

Growth is related to size and time. The volume of tumor depends upon the duration of the period of growth and the rate of growth. If the interval and change in volume are known, the average growth rate can be determined. If the growth rate is determined, and assumed to be constant, the duration of a given tumor and the time of inception can be estimated.

The commonest concept of the origin of cancer is that as a result of a mutation involving a single cell, succeeding divisions of cells establish a colony with the characteristics recognizable as cancer.

If the growth rate of the hypothetical tumor were constant it could be described in terms of "tumor volume doubling time".

In the department of thoracic surgery of St. Mary hospital in Catholic Medical College, a clinical evaluation for the growth rate, degree of malignancy, resectability and prognosis was done on a total 24 cases of primary bronchogenic carcinoma which contour was significant on the chest X-ray film as possible estimating the tumor volume doubling time.

The following results were obtained:

1. In the cases of 6.0cm or more in diameter of tumor size at operation the resectability rate was lower and in the cases of 60 days or more in the tumor volume doubling time the resectability rate was higher.
2. If differentiation of cancer cells was lower graded in tissue pathology, the tumor volume was shorter and the resectability rate was lower.

\* 가톨릭의대 흉부외과학교실(주임 이홍균 교수)

\* Department of Thoracic Surgery, Catholic Medical College, Seoul, Korea

3. The tumor volume doubling time of the primary bronchogenic carcinoma occurred more over 60 years of age was slightly shorter than under 60 years of age.
4. The tumor size at operation was more important to evaluate the survival time and prognosis than the tumor volume doubling time because the tumor growth was not always constant, we presume.

## 서 론

본래 종양이란 성장하는 특징을 가지고 있으며 이에 따라 종양의 정의, 진단 및 예후는 모두다 성장한다는 점에 중점을 두고 말하게 되지만 지금까지 종양의 성장도에 대한 양적인(quantitative) 용어는 없으며 단지 질적인(qualifying) 용어로서 막연히 “rapidly” growing, “slowly” growing 또는 “poorly differentiated”, “well differentiated” 또는 “highly malignancy”, “low grade malignancy” 등으로 표현하여 왔다. 이러한 질적인 용어들은 개인의 주관에 따라 차이가 많기 때문에 임상적으로 단순흉부 X-선 사진에서 종양의 조기발견과 아울러 종양의 성장도를 추정하기 위한 일정한 양적인 측정방법의 필요성을 느끼게 된다. 이에 Collins<sup>1)</sup>는 처음으로 “Tumor Volume Doubling Time”(이하 TVDT로 약칭)의 개념을 도입시켜 임상적용을 시도한 바 있다.

종양이란 성장하는 특징을 가지고있고 이들의 성장은 시간과 크기에 관여하여 일정한 시간이 경과한 후에 어떤 일정한 크기에 도달했을 경우에야 비로소 X-선상에서 종양이라고 진단할 수 있게 된다. 즉 한개의 세포가 분열과 변이(mutation)를 통하여 하나의 집단(colony)을 형성하였을때 종양이라고 인지할 수 있게 된다.

따라서 세포분열을 통하여 세포의 숫자는 기하급수적으로 증식한다는 가설에 착안하여 1956년 Collins<sup>1)</sup>는 전이성 폐종양과 Wilm씨 종양에서, 1963년 Garland<sup>2)</sup>와 Spratt<sup>3)</sup> 등은 원발성 종양에서 각각 종양의 성장속도를 TVDT로 표시하였다. 즉 이들에 의하면 종양은 일정한 비율로 지수적(exponential)으로 성장한다고 가설하고 종양의 성장속도율과 성장기간을 합리적이고 양적인 측정방법을 임상에 적용시킴으로써 종양의 성장도 악성도, 절제가능 여부와 수술후 예후 등을 추정코저 시도한 바 있다.

우리는 가톨릭의대 부속 성모병원 흉부의과에서 종양의 윤곽이 분명하여 종양면적의 측정이 가능하였던 24례를 선택, 분석하여 TVDT(days)을 산출하고 문헌적 고찰과 함께 그 성적을 분석하고 보고하는 바이다.

## 관찰대상 및 방법

### 1) 재 료

단순흉부 X-선 사진에서 종양의 윤곽이 분명하여 종

양면적의 측정이 가능하였던 24례만 선택하였으며 중간 촬영사진(interval film)이 없는 경우와 흉수, 무기폐, 농양 및 폐엽과 같은 염증반응이 있어서 종양의 윤곽이 불분명하여 그 면적을 측정하기 불가능한 것은 제외하였다. X-선 사진은 오류를 적게 하기 위해 단순 흉부 촬영사진만 선택하였고 기관지촬영사진과 단층촬영사진은 제외하였다.

### 2) 방 법

종양의 직경을 산출함에 있어 종양의 윤곽의 둘레를 직접 복사하는 방법을 사용하였다. 즉 첫 단순흉부 X-선 사진과 다음 촬영한 단순흉부 X-선 사진상에서의 종양의 윤곽을 실재크기 그대로 방안지에 옮겨서 그린 후에 종양의 Geometrical contour의 면적을 방안지상에서 계산, 측정한 다음 Geometrical contour의 면적  $=r^2 \times \pi$ 에서 r(반경)을 산출하고  $2 \times r =$ 직경의 수식으로 직경을 알아내었다. 이때 오류를 적게 하기 위해서 한 사람이 같은 방법으로 복사, 측정하였다.

이와 같은 방법으로 산출된 종양의 직경을 반 대수로

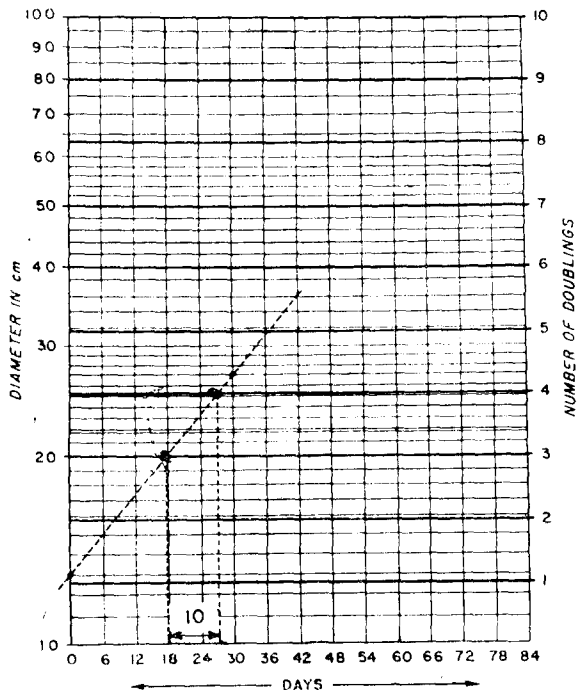


Fig. 1. Collins의 semilogarithmic nomogram.

Table 1. Comparison of tumor size, cell type & TVDT of resected 9 cases

Case No.	Age	Sex	Cell type	Operation	Tumor contour	Diameter (cm)	TVDT (days)	Survival
1	37	M	Moderated diff. squamous cell	Pneumonectomy(Lt.)	round	3.50 5.21	174	survived
2	51	M	"	" (Lt.)	"	3.48 4.14	198	"
3	47	M	"	" (Lt.)	"	5.02 5.08	98	"
4	56	M	"	" (Rt.)	"	4.58 5.78	52	expired
5	69	M	"	" (Lt.)	irregular	7.0 7.4	82	survived
6	59	M	Poorly diff. squamous cell	" (Rt.)	round	7.0 7.2	46	"
7	55	M	"	" (Lt.)	"	4.8 5.4	89	"
8	57	M	"	Lobectomy (LLL)	"	4.8 5.4	62	expired
9	64	M	Moderated diff. squamous cell	" (RUL)	irregular	4.36 5.33	32	"

Table 2. Comparison of tumor size, cell type & TVDT of unresectable 6 cases

Case No.	Age	Sex	Cell type	Tumor contour	Diameter (cm)	TVDT(days)
1	48	M	Poorly diff. squamous cell	elongated	4.76 5.30	9
2	76	F	"	round	4.06 4.65	46
3	64	M	"	"	4.85 6.60	16
4	68	M	"	"	6.16 6.40	34
5	42	M	Moderated diff. squamous cell	"	6.50 6.98	28
6	55	F	Moderated diff. alveolar cell	"	5.60 6.50	7

(semilogarithm)로 도시한 Collins의 nomogram을 이용하여 TVDT(days)를 산출하였다. (그림 1) 즉 첫 촬영 단순흉부 X-선 사진과 다음 촬영한 단순흉부 X-선 사진간의 간격일을 nomogram의 하현에 표시한 날자란에 맞추어 두 촬영사진에서 산출된 두 직경을 nomogram의 좌현에 표시한 직경란에 그려넣고 이 두 점을 연결하는 직선상에서 우현의 Doubling number를 표시한 굵은 선과 교차하는 두 점에서 각각 수직선을 내려서 하현의 날자를 읽으면 이것이 TVDT(days)이다. (그림 1)

관찰내용 및 성적

종양의 윤곽이 분명하여 종양면적의 측정이 가능하였던 24례중 절제 9례, 개흉하고 절제불능이 6례, 애당초 수술불능이 7례였고 2례에서는 수술을 거부했으며 수술

불능인 7례중 2례에서만 경부 인파결절 생검만을 시행하였다. (표 1, 2, 3)

종양의 모양은 총 24례중 구형이 20례로 가장 많았으며 불규칙형과 신장형(elongated)이 각각 2례씩이었다.

절제수술후 생존기간을 보면 최저 3개월에서 최고 5년 2개월까지 생존해 있으며 현재 6명은 생존, 나머지 3명은 사망하였다. (표 1)

1) 종양의 크기(직경)

전 24례에서 내원당시 단순흉부 X-선 사진에서 보인 종양의 직경은 4.14~10.8cm이었다. 절제한 9례중 수술당시 6.0cm 이상이 2례, 나머지 7례는 6.0cm 이하였다. 개흉하고 절제 불능했던 6례중 수술당시 6.0cm 이상이 4례, 6.0cm 이하가 2례였고 처음부터 수술 불능했던 7례중 내원당시 6.0cm 이상이 5례, 6.0cm 이하가

Table 3. Comparison of tumor size, cell type & TVDT of inoperable 7 cases including 2 cases of scalen node biopsy, and 2 cases refused operation

Case No.	Age	Sex	Cell type	Tumor contour	Diameter (cm)	TVDT(days)
1	43	M	Poorly diff. squamous cell	round	7.08 10.80	126
2	60	M	"	"	4.60 5.60	51
3	59	M	non	"	6.34 8.40	188
4	57	M	non	"	4.66 5.20	15
5	45	M	non	"	7.36 7.98	52
6	54	M	non	"	7.40 8.85	10
7	60	M	non	elongated	7.74 10.40	82
*8	61	M	non	round	4.66 4.96	104
*9	63	F	non	"	5.12 6.20	81

\* Operation refused

Table 4. Comparison of tumor size & TVDT in total 24 cases

		Resected	Unresectable	Inoperable	Refused op.	Total No.
Diameter (cm)	6.0 이하	7	2	2	1 *(4.96)	12
	6.0 이상	2	4	5	1 *(6.20)	12
	Mean	*(5.66)	*(6.07)	*(8.17)	*(5.58)	
Total No. of case		9	6	7	2	24
TVDT (days)	60 이내	3	6	4	0	13
	60-120	4	0	1 2 *(8.4cm)	2	7
	120 이상	2	0	2 *(10.8cm)	0	4
	Mean	93	23	73		
Total No. of case		9	6	7	2	24

\* Tumor size (diameter, cm)

2례였고 수술 거부한 2례는 각각 4.96cm 와 6.20cm 였다.(표 4)

### 2) TVDT (days)

전 24례중 최단일은 7일이고 최장일은 198일 였으며 30일 이내가 6례, 30~120일이 14례로 가장 많았고 120일 이상은 4례였다. 9례의 절제례에서 보면 60일 이내가 3례, 60~120일이 4례, 120일 이상이 2례였고 그 평균값은 93일이였다. 개흉하고 절제 불능했던 6례는 전부 60일 이내였으며 그 평균값은 23일였고 처음부터 수술 불능했던 7례중, 60일 이내가 4례, 60~120일이 1례, 나머지 2례는 120일 이상였고 그 평균값은 73일 이

었다.(표 4)

수술 불능인 예에서 TVDT가 다소 길어진 것은 수술 불능 7례중 2례는 TVDT가 120일 이상였으며 내원당 시 이미 직경이 각각 8.4cm 와 10.8cm 의 커다란 종양을 형성했기 때문이라고 사료된다.

### 3) 조직 병리학적 세포형과 TVDT (days)

세포형을 알 수 있었던 17례중 16례가 편평세포암이었고 나머지 1례에서만 폐포세포암이었는데 절제한 9례 전부가 편평세포암 이었고 이 중 6례는 중등도 분화 편평세포암이였으며 이들의 평균 TVDT는 106일였고 나머지 3례는 미분화 편평세포암이었고 이들의 평균 TVDT

Table 5. Comparison of cell type & TVDT in 17 cases

	Moderated diff. squamous cell	Poorly diff. squamous cell	Moderated diff. alveolar cell	Total No.
Resected	6 (106)	3 (66)		9
Unresectable	1 (28)	4 (26)	1 (7)	6
Inoperable		2* (89)		2
Total No.	7	9	1	17

괄호안의 숫자는 평균 TVDT

\* only 2 cases of scalen node biopsy in inoperable cases

Table 6. Comparison of age, tumor size and TVDT in total 24 cases

	Age	
	More 60 yrs.	Under 60 yrs.
Mean diameter(cm)	6.38	6.55
Mean TVDT(days)	59	77
Resected	2	7
Unresectable	3	3
Inoperable	2	5
Refused op.	2	0
Total No.	9	15

는 66일이었고 개흉하고 절제불능했던 6례중 중등도 분화 편평세포암이 1례로 TVDT는 28일였고, 4례는 미분화 편평세포암이었으며 그 평균 TVDT는 26일이었고 나머지 1례에서는 중등도 분화 폐포세포암이었고 TVDT는 7일으로써 가장 짧았다. 7례의 수술불능 예중 2례에서만 경부 임파결절 생검상 모두 미분화 편평세포암이었고 그 평균 TVDT는 89일이었다. (표 5)

4) 연령과 TVDT(days)

전 24례중 60세 이상이 9례였고 전부 120일 이내였으며 그 평균 TVDT는 59일였고, 60세 이하가 15례로 평균 TVDT는 77일이고 이중 11례가 120일 이내, 나머지 4례는 120일 이상이었다. (표 6)

고 찰

임상적으로 종양의 성장도, 악성도, 절제 가능 여부 및 수술후 예후등을 추정하기 위해서는 흉부 X-선 사진에서 종양의 성장에 대한 함리적이고 일정한 양적인 (quantitative) 측정방법의 필요성을 느끼게 된다.

1935년 Mottram<sup>1)</sup>과 1939년 Brues<sup>2)</sup> 등은 화학적으로

유발시킨 종양에서 잠복기(latent period)와 성장율의 관계를 관찰하고 10<sup>-9</sup> cm<sup>3</sup>의 한개의 세포가 분열을 통해 1 cm<sup>3</sup>에 도달하는데 필요한 시간(days)을 계산하였으며 시진이나 촉진으로 종양을 발견할 수 없고 단지 현미경적으로 알아볼 수 있는 시기를 잠복기라고 하였으며 이 시기의 성장율의 측정이 중요하다고 하였지만 실제로 임상적으로는 불가능한 일이다. 1956년 Collins<sup>1)</sup>는 24례의 진이성 폐종양과 206례의 Wilm씨 종양의 성장을 관찰하고 종양은 대체로 일정한 비율로 지수적(exponential)으로 성장한다는 가설하에 반 대수표(semilogarithm)로 도시한 nomogram을 작성하여 종양의 성장율을 TVDT(days)로 표시하였다. 즉 직경이 2매가 되면 부피는 8배로 3 doubling이 된다고 하고 만약 일정한 비율로 지수적으로 성장한다면 약 10μ 크기의 하나의 종양세포가 직경 1mm의 크기로 되는데는 20 TVDT가 필요하고 1cm가 되는데는 30 TVDT, 10cm의 직경이 되는데는 40 TVDT가 필요하며 이때 종양의 무게는 1kg이나 되어 환자는 그 이상 생존할 수 없다고 하였다.

이로써 종양의 성장속도율과 성장기간에 중점을 두고 소위 "지수적 성장"(exponential growth)이란 가설하에 TVDT는 종양의 성장율에 대한 임상적 측정방법의 하나로 대두되었다.

TVDT(days)을 산출함에 있어 흉부 X-선상 종양의 직경의 측정방법에는 2가지가 있는데 하나는 자로 직접 재는 방법과 또 하나는 종양의 둘레를 측정하여 간접적으로 산출하는 방법이 있으며, 전자의 경우 1cm 이하의 직경 크기의 변화는 X-선상 interval change의 유무를 판단키 어려움으로 후자의 경우가 더욱 신뢰성이 크다.

McTaggart<sup>1)</sup>는 오류를 줄이기 위해서 한 사람이 동일한 방법으로 측정하더라도 직경의 크기에서는 4%, TVDT에서는 7.2%의 표준편차가 있다고 했으며 종양이 클수록, 관찰기간이 길수록, 또한 중간 간격사진이 많을수록 TVDT의 측정은 정확해 진다고 하였다.

1961년 Nathan과 Collins<sup>6)</sup> 등은 177례의 악성 폐종양에서 TVDT가 최단일 7일에서 최장일은 465일이었으며 TVDT가 매우 길어서 465일을 초과하는 것은 모두 양성 종양이라고 했으며 TVDT가 7~11일 이하인 것은 염증성 병변을 생각하라고 했다.

우리의 경우는 TVDT가 60일 이상으로 길어질수록 절제 가능율은 높아져서 TVDT가 60일 이상인 11례중 절제한 것이 6례, 60일 이하인 13례중 절제한 것은 3례였다. TVDT에 의한 5년 생존율을 보면 Steele 등은<sup>7)</sup> 직경 6cm 이하의 무중상, 고립성 폐종양 67례중 TVDT가 120일 이내인 경우에서는 5년 생존율은 21%, 120일 이상인 경우에서는 39%였다고 했다.

절제율은 Steele 등에<sup>7)</sup> 의하면 직경 6cm 이하의 무중상 고립성인 원발성 폐암 392례에서 83.5%라고 하였으며 본 교실에서는 총 24례중 직경 6cm 이하의 폐암 7례와 직경 6cm 이상의 2례를 합친 9례의 낮은 절제율을 보였으며 이는 환자의 내원시기가 너무 늦고 내원당시 이미 커다란 종양, 즉 평균 6cm 이상의 직경을 형성하여 수술시기가 늦었던 중례수가 많았던 것이 원인이 된다고 본다.

세포형에 따른 성장속도(TVDT)를 보면 Weiss<sup>12, 13)</sup> 등은 선암, 편평세포암, 미분화암의 순으로 빨라진다고 했고 특히 미분화암에 속하는 소세포암(small cell type)의 발생 빈도는 Collins는 14%였다고 했으나 Steele<sup>7)</sup> 은 280예중 5례, Jackman<sup>14)</sup> 은 169례중 5례로 보고한 바 있다.

본 교실에서도 세포의 분화도가 낮을수록 TVDT는 빨라지고 절제 가능율도 낮아졌다.

연령과 TVDT와의 관계를 보면 Collins<sup>1)</sup> 는 나이가 젊을수록 종양은 빨리 성장하여 TVDT는 짧아져서 대부분이 120일 이내였다고 했으며 Steele 등에<sup>7)</sup> 의하면 60세 이상인 경우에서는 120일 이내가 40%이고 60세 이하인 경우에는 66%였다. Nathan<sup>6)</sup> 등은 암연령층인 40세 이후에서의 고립성 폐종양은 절제 수술을 장려하지만 이러한 암연령층 일지라도 TVDT가 매우 길어져서 465일 이상이면 거의 전부가 양성 종양이라고 보고한 바 있다.

연령에 따른 수술후 5년 생존율을 보면 Steele 등에<sup>7)</sup> 의하면 나이가 젊을수록 수술후 오래 살며 수술당시 65세 이상인 경우는 22%, 65세 이하인 경우는 35%였으며 근처 절제 수술한 경우에서 5년 생존율은 약 40%, 고식적 절제 수술한 경우에는 8%였다고 하였다.

Higgins<sup>15)</sup>, Weiss 등은<sup>12, 13)</sup> 수술후 생존기간에 영향을 미치는 삼대 요소는 종양의 크기, TVDT와 연령이며 이것들끼리는 상호 관련성이 없으며 서로 독립적으

로 예후에 영향을 미친다고 하였다. 그러나 Steele 등은<sup>7)</sup> 67례의 원발성 폐종양에서 종양의 크기에 따른 5년 생존율을 관찰하고 직경이 수술당시 2.5cm 이하인 경우에는 48%, 2.5~6.0cm 인 경우에는 13%라고 보고하면서 생존기간에 영향을 미치는 것은 TVDT 보다는 수술당시 종양의 크기가 더욱 중요하다고 하였다. 또한 Steele 은 수술후 예후를 추정함에 있어 "cure index" 를 정하였으며 이것은 수술후 전이, 또는 국소적인 종양의 재발이 그의 원발성 종양과 똑같은 속도로 성장한다는 가정하에 환자의 수술후 생존 기간을 원발성 종양의 TVDT로 나눈 값을 말하며 이 값이 40 이상이면 임상적으로 치유된 것이라고 하였다. 그러나 전이된 경우에서 원발성 종양과 똑같은 성장속도인지는 의심스럽다고 하였으며 Weiss 등은<sup>12, 13)</sup> 전이한 경우에 있어서 성장속도율은 그의 원발성 종양의 성장 속도율보다는 빠르다고 했으며 원격부 전이 보다는 국소적 재발이 환자의 생존기간에 더욱 뚜렷한 영향을 미친다고 하였다.

그러나 아직도 암의 조기발견은 큰 과제로 남아있다. Collins<sup>1)</sup> 는 TVDT가 60일인 경우 한개의 종양세포에서 1cm의 직경이 될려면 5년, 2.5cm 가 되는데는 6년 걸리고 TVDT가 100일인 경우 1cm의 직경이 되는데는 8년이나 걸린다고 했으며 Steele<sup>7)</sup> 은 직경 6cm 이하의 원발성 폐암 67례에서 TVDT를 보고 30~300일에 기준을 두고 폐종양이 X-선상 발견될 수 있기까지는 적어도 2.5~25년 걸린다고 했다. Rigler<sup>8)</sup>, Newell<sup>9)</sup> 과 Hodes<sup>10)</sup> 는 종양의 직경이 이미 1.0cm로 되어야 비로소 X-선상에서 발견할 수 있다고 하였다.

이처럼 우리가 현재 사용하고 있는 방법으로 종양을 발견하기 이전에 이미 수년전부터 종양세포는 성장하고 있다는 사실을 주지하면서 조기발견, 조기절제에 노력해야만 하며 그렇게 할려면 내원시기를 빠르게 하는 것이 최상책이겠으나 한국적 실정에 비추어 매우 힘든 일이다. 우리의 경우 대부분에서 X-선 촬영사건간의 간격일이 종양의 TVDT 보다는 길었고 내원시기가 늦어서 이미 6.0cm 이상의 큰 종양으로 성장되어 옴으로 절제율도 낮았다.

## 결 론

가톨릭의대 부속 성모병원 흉부외과에서 종양의 윤곽이 뚜렷하여 종양면적의 측정이 가능하였던 24례를 선택하여 TVDT(days)을 산출하고 종양의 성장도, 악성도, 절제가능 여부와 수술후 예후등을 추정하였다.

1. 폐암의 종양의 크기가 수술당시에 이미 직경 6.0cm 이상인 예에서는 절제 가능율이 낮아지고 TVDT가 60일 이상으로 길어질수록 절제 가능율은 높아진다.

2. 조직 병리학적으로 암세포의 분화도가 낮을수록 TVDT가 짧고, 절제 가능성도 낮아진다.
3. 60세 이후에서 발생한 폐암의 TVDT은 60세 이전에서 발생한 것보다 다소 짧았다.
4. 종양의 크기와 TVDT로 수술 성적을 예측하는데는 수술당시의 종양의 크기가 더 의의롭고, 종양의 성장은 언제나 일정한 성장율을 갖는 것으로 보기 어렵기 때문에 TVDT은 도움은 되나 결정적인 것은 아니라고 본다.

REFERENCES

- 1) Collins, V.P., Loeffler, R.K., and Tivey, H.: *Observations on growth rates of human tumors. Am. J. Roentgenol.* 76:988-1000, November 1956.
- 2) Garland, L.H., Coulson, W., and Wollin, E.: *Rate of growth and apparent duration of untreated primary bronchial carcinoma. Cancer* 16:674, 1963.
- 3) Spratt, J.S., Spjut, H.J., and Roper, C.L.: *The frequency distribution of rates of growth and the estimated duration of primary pulmonary carcinomas. Cancer* 16:687, 1963.
- 4) Mottram, J.C.: *On origin of tar tumors in mice, whether from single cell or many cells. J. path. & Bact.* 40:407-414, March 1935.
- 5) Brues, A.M., Weinger, A.E., and Andervant, H.B.: *Relation between latent period and growth rate in chemically induced tumors. Proc. Soc. Exper. & Med.* 11:1553, 1949.
- 6) Nathan, M.H., Collins, V.P., and Adams R. A. B. S.: *Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate. Radiology* 79:221-230, 1962.
- 7) Steele, J.D., and Buell, P., Berkeley, Calif. ·

*Asymptomatic solitary pulmonary nodules. J. Thoracic and Cardiovascular Surg.* 65:140-151, 1973.

- 8) Rigler, L.G.: *The possibilities and limitations of roentgen diagnosis. Am. J. Roentgenol.* 61:743-761, June 1949.
- 9) Newell, R.R., and Garneau, R.: *The threshold visibility of pulmonary shadows. Radiology* 56: 409-415, March 1951.
- 10) Hodes, P.J.: *Pitfalls in the roentgen diagnosis of pulmonary disease. Chicago M. Soc. Bull.* 56:100-102, Aug. 15, 1953.
- 11) McTaggart, W.G.: *Estimation of growth rate expressed as doubling time: Consistency of mechanics involved in determination. Cited from Nathan, M.H., et al. Radiology* 79:224, 1962.
- 12) Weiss, W., Boucot, K.R., and Cooper, D.A.: *Growth rate in the detection and prognosis of bronchogenic carcinoma. J.A.M.A.* 198:1246, 1966.
- 13) Weiss, W., Boucot, K.R., and Cooper, D.A.: *Survival of men with peripheral lung cancer in relation to histological characteristics and growth rate. Am. Rev. Resp. Dis.* 98:75, 1968.
- 14) Jackman, R.J., Good, C.A., Clagett, O.T., and Woolner, L.B.: *Survival rates in peripheral bronchogenic carcinomas up to four centimeters in diameter presenting as solitary pulmonary nodules. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 57:1, 1969.
- 15) Higgins, G.A., Lawton, R., Heilbrunn, A., and Keehn, R.J.: *Prognostic factors in lung cancer. Ann. Thorac. Surg.* 7:472, 1969.