

Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, <u>Saijo N</u> , Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D.	International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma.	J. of Thorac. Oncol.	6(2)	244-285	2011
Thongprasert S, Duffield E, <u>Saijo N</u> , Wu YL, Yang JC, Chu DT, Liao M, Chen YM, Kuo HP, Negoro S, Lam KC, Armour A, Magill P, Fukuoka M.	Health-Related Quality-of-Life in a Randomized Phase III First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients from Asia with Advanced NSCLC (IPASS).	J Thorac Oncol.	6(11)	1872-1880	2011
Nishio M, Yamanaka T, Matsumoto K, Kimura H, Sakai K, Sakai A, Sone T, Horiike A, Koizumi F, Kasahara K, Ohira T, Ikeda N, <u>Saijo N</u> , Arao T, Nishio K.	Serum Heparan Sulfate Concentration is Correlated with the Failure of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Patients with Lung Adenocarcinoma.	J Thorac Oncol.	6(11)	1889-1894	2011
<u>Saijo N</u>	Critical comments for roles of biomarkers in the diagnosis and treatment of cancer.	Cancer Treat Rev.	38	63-67	2012
Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, Yamamoto N, Negoro S, Nishio K, Itoh Y, Jiang H, Duffield E, McCormack R, <u>Saijo N</u> , Mok T, Fukuoka M.	Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in Circulating Free DNA in Serum: From IPASS, a Phase III Study of Gefitinib or Carboplatin/Paclitaxel in Non-small Cell Lung Cancer.	J Thorac Oncol.	7(1)	115-121	2012
Miyatake A., <u>Nishio T.</u> , Ogino T.	Development of activity pencil beam algorithm using measured distribution data of positron emitter nuclei generated by proton irradiation of targets containing ^{12}C , ^{16}O and ^{40}Ca nuclei in preparation of clinical application	Med. Phys.	38(10)	5818-5829	2011
Zenda S., Kawashima M., <u>Nishio T.</u> , Kohno R., Nihei K., Onozawa M., Arahira S., Ogino T.	Proton beam therapy as a nonsurgical approach to mucosal melanoma of the head and neck: a pilot study	Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.	81 (1)	135-139	2011
Yamaguchi S., Ishikawa M., Bengua G., Sutherland K., <u>Nishio T.</u> , Tanabe S., Miyamoto N., Suzuki R., Shirato H.	A feasibility study of a molecular-based patient setup verification method using a parallel-plane PET system	Phys. Med. Biol.	56	965-977	2011
Kohno R., Hotta K., Matsuura T., Matsubara K., Nishioka S., <u>Nishio T.</u> , Kawashima M., Ogino T.	Proton dose distribution measurements using a MOSFET detector with a simple dose-weighted correction method for LET effect	J. Appl. Clin. Med. Phys.	12(2)	326-337	2011
Hashimoto K, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, <u>Sumi M</u> , Mayahara H, Kayama T, Shibui S.	Comparison of clinical outcomes of surgery followed by local brain radiotherapy and surgery followed by whole brain radiotherapy in patients with single brain metastasis: single-center retrospective analysis.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	81(4)	475-480	2011

Sekine I, <u>Sumi M</u> , Ito Y, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Kubota K, Tamura T.	Phase I Study of Concurrent High-Dose Three-Dimensional Conformal Radiotherapy with Chemotherapy Using Cisplatin and Vinorelbine for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	82(2)	953-959	2012
Minami-Shimmyo Y, Ohe Y, Yamamoto S, <u>Sumi M</u> , Nokihara H, Horinouchi H, Yamamoto N, Sekine I, Kubota K, Tamura T.	Risk factors for treatment-related death associated with chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer.	J Thorac Oncol.	7(1)	177-182	2012
Yoshida A, Tsuta K, <u>Watanabe S</u> , Sekine I, Fukayama M, Tsuda H, Furuta K, Shibata T.	Frequent ALK rearrangement and TTF-1/p63 co-expression in lung adenocarcinoma with signet-ring cell component	Lung Cancer	72(3)	309-315	2011
Shiba N, Kusumoto M, Tsuta K, Watanabe H, <u>Watanabe S</u> , Tochigi N, Arai Y.	A case of malignant pleural mesothelioma with osseous and cartilaginous differentiation	J Thorac Imaging	26(1)	W30-W32	2011
Wei S, Asamura H, Kawachi R, Sakurai H, <u>Watanabe S</u> .	Which is the better prognostic factor for resected non-small cell lung cancer: the number of metastatic lymph nodes or the currently used nodal stage classification?	J Thorac Oncol	6(2)	310-318	2011
<u>渡辺俊一</u> .	肺癌（特集 悪性腫瘍の術中病理診断を効果的に活用する—どこを検索すべきか、どう対応すべきか）	臨床外科	66 (4)	458-463	2011
Yoshimitsu K, Maruyama T, Muragaki Y, Suzuki T, Saito T, Nitta M, Tanaka M, Chernov M, Tamura M, Ikuta S, Okamoto J, Okada Y, <u>Iseki H</u>	Wireless Modification of the Intraoperative Examination Monitor for Awake Surgery	Neurologia medico-chirurgica	51(6)	472-476	2011
Hayashi M, Chernov M, Tamura N, Taira T, Izawa M, Yomo S, Nagai M, Cheng-Siu C, Pavel I, Tamura M, Muragaki Y, Okada Y, <u>Iseki H</u> , Takakura K	Stereotactic radiosurgery of essential trigeminal neuralgia using Leksell Gamma Knife model C with automatic positioning system	Neurosurg Rev	34	497-508	2011
<u>Fujimoto H</u> , Nakanishi H, Miki T, Kubota Y, Takahashi S, Suzuki K, Kanayama H, Mikami K and Homma Y	Oncological outcomes of the prostate cancer patients registered in 2004: Report from the Cancer Registration Committee of the JUA.	International Journal of Urology	18(12)	876-881	2011
Hamaguchi T, Shirao K, <u>Moriya Y</u> , Yoshida S, Kodaira S, Ohashi Y, The NSAS-CC Group.	Final results of randomized trials by the National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer (NSAS-CC).	Cancer Chemother Pharmacol	67	587-596	2011
Shiomi A, Ito M, Saito N, Ohue M, Hirai T, Kubo Y, <u>Moriya Y</u> .	Diverting stoma in rectal cancer surgery. A retrospective study of 329 patients from Japanese cancer centers.	Int J Colorectal Disease	26(1)	79-87	2011
Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Inada R, Takawa M, <u>Moriya Y</u> .	Short-Term outcomes of laparoscopic intersphincteric resection for lower rectal cancer and comparison with open approach.	Digestive Surgery	28	404-409	2011
Matsumoto T, Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, <u>Moriya Y</u> .	Cecal schwannoma with laparoscopic wedge resection: Report of case.	Asian J Endosc Surg	4	178-180	2011
Nobuoka D, Motomura Y, Shirakawa H, Yoshikawa T, Kuronuma T, Takahashi M, Nakachi K, Ishii H, Furuse J, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kinoshita T, Komori H, Baba H, Fujiwara T, <u>Nakatsura T</u> .	Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma induces glypican-3 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes.	Int.J.Oncol.	40(1)	63-70	2012

Nakatsugawa M, Horie K, Yoshikawa T, Shimomura M, Kikuchi Y, Sakemura N, Suzuki S, Nobuoka D, Hirohashi Y, Torigoe T, Harada K, Takasu H, Sato N, <u>Nakatsura T.</u>	Identification of an HLA-A *0201-restricted cytotoxic T lymphocyte epitope from the lung carcinoma antigen, Lengsin.	Int.J.Oncol.	39(4)	1041-1049	2011
Suzuki S, Yoshikawa T, Hirose T, Shibata K, Kikkawa F, Akatsuka Y, <u>Nakatsura T.</u>	Glypican-3 could be an effective target for immunotherapy combined with chemotherapy against ovarian clear cell carcinoma.	Cancer Sci.	102(9)	1622-1629	2011
Yoshikawa T, Nakatsugawa M, Suzuki S, Shirakawa H, Nobuoka D, Sakemura N, Motomura Y, Tanaka Y, Hayashi S, <u>Nakatsura T.</u>	HLA-A2-restricted glypican-3 peptide-specific CTL clones induced by peptide vaccine show high avidity and antigen-specific killing activity against tumor cells.	Cancer Sci.	102(5)	918-925	2011
Nobuoka, D., Motomura, Y., Shirakawa, H., Yoshikawa, T., Kuronuma, T., Takahashi, M., Nakachi, K., Ishii, H., Furuse, J., Gotohda, N., Takahashi, S., Nakagohri, T., Konishi, M., Kinoshita, T., Komori, H., Baba, H., <u>Fujiwara, T., Nakatsura, T.</u>	Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma induces glypican-3 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes.	International Journal of Cancer	40	63-70	2011
Sasaki, T., Tazawa, H., Hasei, J., Kunisada, T., Yoshida, A., Hashimoto, Y., Yano, S., Yoshida, R., Uno, F., Kagawa, S., Morimoto, Y., Urata, Y., Ozaki, T., <u>Fujiwara, T.</u>	Preclinical evaluation of telomerase-specific oncolytic virotherapy for human bone and soft tissue sarcomas.	Clinical Cancer Research	17	1828-1838	2011
Sugio, K., Sakurai, F., Katayama, K., Tashiro, K., Matsui, H., Kawabata, K., Kawase, A., Iwaki, M., Hayakawa, T., <u>Fujiwara, T., Mizuguchi, H.</u>	Enhanced safety profiles of the telomerase-specific replication-competent adenovirus by incorporation of normal cell-specific microRNA-targeted sequences.	Clinical Cancer Research	17	2807-2818	2011
Ohara, T., Takaoka, M., Toyooka, S., Tomono, Y., Nishikawa, T., Shirakawa, Y., Yamatsuji, T., Tanaka, N., <u>Fujiwara, T., Naomoto, Y.</u>	Inhibition of mTOR by temsirolimus contributes to prolonged survival of mice with pleural dissemination of non-small-cell lung cancer cells.	Cancer Science	102	1344-1349	2011
Kishimoto, H., Aki, R., Urata, Y., Bouvet, M., Moriyama, M., Tanaka, N., <u>Fujiwara, T., Hoffman, R. M.</u>	Tumor-selective adenoviral-mediated GFP genetic labeling of human cancer in the live mouse reports future recurrence after resection.	Cell Cycle	10	2737-2741	2011
Li, G., Kawashima, H., Ogose, A., Ariizumi, T., Xu, Y., Hotta, T., Urata, Y., <u>Fujiwara, T., Endo, N.</u>	Efficient virotherapy for osteosarcoma by telomerase-specific oncolytic adenovirus.	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	137	1037-1051	2011
<u>Fujiwara, T., Shirakawa, Y., Kagawa, S.</u>	Telomerase-specific oncolytic virotherapy for human gastrointestinal cancer.	Expert Review of Anticancer Therapy	11	525-532	2011
Tazawa, H., Kagawa, S., <u>Fujiwara, T.</u>	MicroRNA as potential target gene in cancer gene therapy of gastrointestinal tumors.	Expert Opinion on Biological Therapy	11	145-155	2011
Dohi S, Ohno S, Ohno Y, Takakura M, Kyo S, Soma G, <u>Sugiyama H,</u> Inoue M.	WT1 peptide vaccine stabilized intractable ovarian cancer patient for one year: a case report.	Anticancer Res.	31	2441-6	2011
<u>Nagata Y.</u>	In reply to Drs. Atalar, Caglar, and Ozyar.	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics	82(2)	521	2012

檜垣栄治, 後藤田直人, 小西 大, 高橋進一郎, 加藤祐一郎, 木下 平.	腎細胞癌術後に17個の膵内転移をきたし膵全摘術にて切除しえた1例.	膵臓	26(4)	517-523	2011
門田一晃, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 高橋進一郎, 小西 大, 木下 平.	術後早期に再発をきたし死亡した膵腺扁平上皮癌の1例.	臨床外科	66(6)	845-849	2011
高橋進一郎, 小西 大, 木下敬弘, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 小林達伺, 池田公史, 仲地耕平, 光永修一, 大野 泉, 木下 平.	"予後, 再発部位, 術後補助化学療法の効果 —Borderline Resectable 膵癌と切除可能膵癌の比較—"	胆と膵	32(7)	641-645	2011
細川勇一, 中郡聡夫, 小西 大, 高橋進一郎, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 小嶋基寛, 木下 平.	術後7年無再発生存中の胆管癌と膵癌の同時性重複癌の1例.	日本消化器外科学会雑誌	44(4)	428-434	2011
Ikeda E, Kojima T, Kaneko K, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Fuse N, <u>Yano T</u> , Yoshino T, Tahara M, Doi T, <u>Ohtsu A</u> .	Efficacy of Concurrent Chemoradiotherapy as a Palliative Treatment in Stage IVB Esophageal Cancer Patients with Dysphagia.	Jpn J Clin Oncol	41(8)	964-72	2011
Daiko H, Hayashi R, Sakuraba M, Ebihara M, Miyazaki M, Shinozaki T, Saikawa M, Zenda S, Kawashima M, Tahara M, Doi T, <u>Ohtsu A</u> .	A pilot study of post-operative radiotherapy with concurrent chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the cervical esophagus.	Jpn J Clin Oncol	41(4)	508-13	2011
<u>Yano T</u> , Muto M, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Kaneko K, <u>Ohtsu A</u> .	Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma.	Endoscopy	43(8)	657-663	2011
Kato K, Muro K, Minashi K, <u>Ohtsu A</u> , Ishikura S, Boku N, Takiuchi H, Komatsu Y, Miyata Y, Fukuda H; Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG).	Phase II Study of Chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and Cisplatin for Stage II-III Esophageal Squamous Cell Carcinoma: JCOG Trial (JCOG 9906).	Int J Radiat Oncol Biol Phys,	81(3)	684-690	2011
Muto M, Satake H, <u>Yano T</u> , Minashi K, Hayashi R, Fujii S, Ochiai A, <u>Ohtsu A</u> , Morita S, Horimatsu T, Ezoe Y, Miyamoto S, Asato R, Tateya I, Yoshizawa A, Chiba T	Long-term outcome of transoral organ-preserving pharyngeal endoscopic resection for superficial pharyngeal cancer.	Gastrointest Endosc	74(3)	477-84	2011

V. 研究成果の刊行物・別刷

1 放射線治療の基本的事項

Don't Forget!

- 放射線治療は臓器の機能と形態の温存が可能である。
- 放射線治療は、根治、緩和、予防といった様々な目的で用いられる。
- 放射線の殺細胞効果は、DNAの二本鎖切断による。

1 基本的な考え方

放射線治療の歴史は、1895年にレントゲン博士がX線を発見したことに始まる。その翌年の1896年には、放射線が実際の治療に用いられ、このわずか110年余りの間に放射線治療は著明な進歩を遂げている。この進歩により、腫瘍局所に放射線を集中させつつ、周囲の正常組織への線量を低減し、合併症をできる限り減らしながら、癌を制御することが可能となった。放射線治療と同様、局所療法である手術療法と比較した場合の放射線治療の最たる特徴は臓器の機能と形態の温存が可能であるということである。また、手術に比べ体への負担が軽く、手術不能な合併症を有する患者や高齢者でも比較的安全に施行可能である。さらに、放射線治療は根治、緩和、予防といった様々な目的で用いられる。本邦での癌患者の数は増加の一途をたどっており、QOLを保ちながら癌を治療させるという意識の高まりや、高齢者の増加といった現代社会の中で、放射線治療の果たす役割はますます大きくなっている。

2 放射線治療とは

a 放射線とは ……………

放射線とは、一般に空間および物質を通じてエネルギーを伝える能力を有する電磁波および粒子線のことである。X線は原子核外、 γ 線は原子核内で発生する電磁波で

あり、質量や電荷をもたない。一方、電子線、陽子線、中性子線等はある質量をもった粒子線である。一般的な放射線治療に用いられる放射線はX線や γ 線、電子線であるが、近年の放射線治療技術の進歩により、陽子線や炭素線も治療に用いられるようになってきている。

b 放射線による抗腫瘍効果 ……………

細胞に放射線を照射すると、直接作用または間接作用によりDNAに損傷を生じる。放射線は、細胞を構成している原子・分子と相互作用し、二次電子を生じる。この二次電子が直接的にDNAを切断する場合を直接作用と呼び、生体の水分子等と反応し発生した遊離基(free radical)によりDNAを損傷する場合を間接作用と呼ぶ。直接作用と間接作用の比率は放射線の種類により異なる。一般に、X線をヒト細胞に照射して生じるDNA損傷の約2/3は間接作用によると考えられている。DNA損傷の種類には、塩基損傷、塩基の遊離、一本鎖切断、二本鎖切断、架橋があるが、この中で細胞にとって致命的損傷は二本鎖切断である。二本鎖切断が一か所でも修復されないと、細胞は死に至る。一般に、増殖が盛んな細胞ほど、また未分化な細胞ほど放射線感受性が高い(バルゴニー・トリボンドーの法則)。放射線治療は正常細胞と癌細胞の放射線感受性の差を利用し行われている。照射された細胞がどのようにして損傷を修復しているのか、どのようにして死

んでいくのかといった放射線の生物影響については今なお不明な点が多く、現在分子レベルでの解明が進められている。

c 化学放射線療法のメリット ……………

今日、一部の早期癌を除いては、より高い治療成績を期待し、集学的治療が試みられている。化学療法と放射線治療では殺細胞効果のメカニズムや作用機序が異なるため、両者の併用により、相加効果以上の効果が認められる場合がある。新規抗腫瘍薬や分子標的薬の開発、放射線治療技術の進歩により、化学放射線療法の意義は今後ますます高まっていくと考えられる。併用療法のメリットとしては、以下のような点があげられる。

- ①局所療法である放射線と違い、化学療法は全身療法であり、照射野外の微視的な病変の制御が期待できる。
- ②ある種の抗腫瘍薬は、放射線の効果を増感する作用をもっており、局所効果の増強が期待できる。
- ③両者で副作用のメカニズムが異なる場合、副作用を分散させることが可能となる。

d 放射線治療技術の進歩 ……………

1980年代まではX線シミュレータを用いた二次元放射線治療が一般的であったが、CTシミュレータの出現やコンピューター技術の発達により、三次元放射線治療が可能となった。三次元治療計画とは、CT画像を基に照射方法を決定し、三次元的な線量分布図を作成する治療計画であり、これにより、多方向からの正確な照射が可能となり、局所に放射線を集中させることが可能となった。これに加え、治療装置自体の発達により、さらに様々な治療技術が開発されている。代表的なものを下記にあげる。

1) 画像誘導放射線治療 (image-guided radiation therapy : IGRT)

照射直前や照射中に患者の画像情報を取得し、照射時の位置決め精度を高める技術である。二次元画像と三次元画像を用

いる方法が一般的であり、二次元画像を用いる場合は2方向からの撮影を行い、三次元的な位置確認を行う必要がある。二次元画像の取得法には治療に用いるビームを使用する方法 (electronic portal imaging device : EPID) と治療ビームと垂直方向に搭載されたX線透視装置を用いる方法 (on-board image : OBI) がある。OBIではコーンビームCTの撮影が可能であり、三次元画像も取得できる。

2) 定位放射線治療 (stereotactic radiotherapy : SRT)

定位放射線治療とは、限局した小腫瘍に対して、線量を集中的に照射する治療法である。従来の放射線療法と比較し、大線量を短時間で照射することが可能となり、局所制御の向上と周囲組織への有害事象の低減が可能となった。転移性脳腫瘍、早期肺癌は定位照射のよい適応であり、詳細については各論にゆずる。

3) 強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy : IMRT)

通常の放射線治療は、照射野内の放射線強度は全て均一である。これに対し、IMRTでは、空間的・時間的に不均一な放射線強度をもつ照射ビームを多方向から照射することが可能であり、それにより病巣部に最適な線量分布を作り出すことができる。主な適応疾患としては、前立腺癌、頭頸部癌、脳腫瘍などがあげられるが、その適応はますます広がっており、呼吸器領域では、胸膜中皮腫などの治療にも用いられるようになってきている。

4) 粒子線治療

通常の放射線治療で用いられるX線は体表面近くで線量が最大となり、深部に進むにつれて線量は漸減していく。これに対し、粒子線はある一定の深さのところで停止し、その飛程の終端で電離ピークを形成する (Bragg-peak)。この粒子線の線量分布の特徴を利用することにより、周囲に重要な正

常組織が存在する場合でも、腫瘍に限局して高線量を照射することが可能である。現在、臨床応用されている粒子線は陽子線と炭素線があり、治療対象疾患は、中枢神経腫瘍、頭頸部腫瘍、骨・軟部腫瘍、前立腺癌、肺癌、眼腫瘍など多岐に渡る。

3 三次元放射線治療計画

a 三次元放射線治療の流れ(図1)……
STEP ①：患者治療体位および固定法の決定

三次元放射線治療では、局所に放射線を集中させるため、体位固定の精度を高めることは非常に重要な要素である。

STEP ②：CT画像上でのターゲットおよびリスク臓器の輪郭入力

三次元放射線治療を行うために最も重要である、詳細については次項で述べる。

STEP ③：照射門数と照射方向の決定

標的体積の形状や部位およびリスク臓器の位置関係を考慮し、最適な照射法を決定する。

STEP ④：三次元線量計算

STEP ⑤：毎回の治療時の照合

b 標的体積(ターゲット)の決定(図2)

治療機器の進歩により、病変部に放射線を集中させることができるようになった現在、正確な標的体積の決定が、非常に重要な要素を占めるようになってきている。身体所見、CTやMRI、PET等の画像所見や内視鏡所見、組織学的所見などを参考に病変

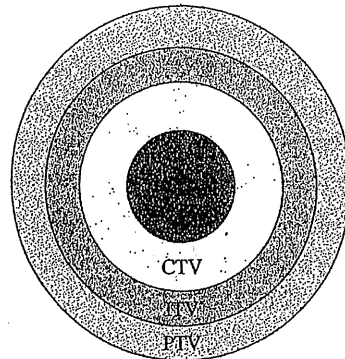
の進展範囲を把握し、標的体積を決定する。標的体積は肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)、臨床標的体積(clinical target volume: CTV)、体内標的体積(internal target volume: ITV)、計画標的体積(planning target volume: PTV)からなる。

① GTV：画像や視触診で確認できる腫瘍体積

② CTV：GTVに周囲の顕微鏡的な進展範囲や所属リンパ節領域を加えた照射すべき標的体積

③ ITV：CTVに呼吸、嚥下、心拍動、蠕動、消化管ガスなど体内臓器の動きによる影響をinternal margin(IM)として含めた腫瘍体積

④ PTV：ITVにさらに毎回の治療における



GTV：肉眼的腫瘍体積

CTV：臨床標的体積

ITV：体内標的体積

PTV：計画標的体積

図2 標的体積の概念図

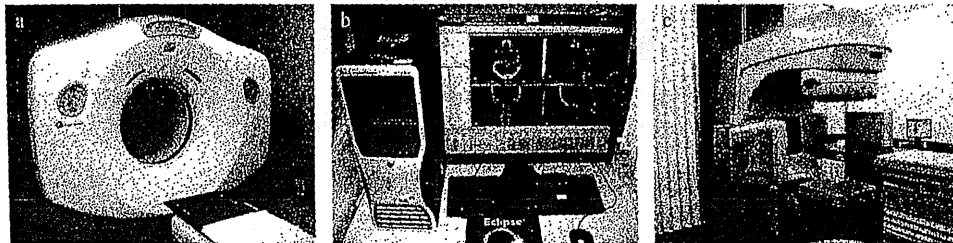


図1 三次元放射線治療の手順

(a)CTシミュレータ：固定具の作成、治療計画画像の取得を行う、(b)三次元放射線治療計画装置：ターゲットの決定、照射方法の選択、線量分布図の作成を行う、(c)リニアック：日々の放射線治療を行う

set-up margin (SM) を含めた標的体積したがって、これらの標的体積の間には基本的に、 $GTV \leq CTV \leq ITV \leq PTV$ の関係が成り立つ。

また、正常組織への照射線量を低減し、有害事象を減らすためには、標的体積の決定と同時にリスク臓器 (organ at risk: OAR) の同定も重要である。リスク臓器に IM や SM を加えた体積を PRV (planning organ at risk volume) という。

4 呼吸性移動対策

呼吸器領域の放射線治療において、呼吸性移動は IM の最大の要因である。呼吸性移動による IM を縮小するために、様々な方法がとられている。代表的な方法としては下記のようなものがあげられる。患者の状態および腫瘍の位置に応じて、最適な方法を選択することが重要である。

①酸素吸入：酸素吸入により、呼吸数や換

気量を減らし、呼吸を安定させる。

- ②腹部圧迫：腹部を圧迫することで、横隔膜の動きを抑え、呼吸運動を縮小する。
- ③規則性呼吸学習：メトロノームなどを用い規則的な呼吸をさせることで、呼吸運動を小さくし一定にする。
- ④呼吸停止：自発的または受動的に同一レベルで呼吸を停止させる。一般的には終末呼気相が用いられることが多い。
- ⑤呼吸同期照射 (図3)：従来の三次元 CT に時間軸を加えた4次元 CT を基に、自由呼吸下で、一定の呼吸相のみで照射を行う。一般的には終末呼気相が用いられる。
- ⑥動態追跡照射：追尾法：自由呼吸下で、呼吸相と腫瘍位置との関係を解析し、呼吸相に合わせて照射野を移動させる。
迎撃法：腫瘍の近傍に金マーカーを埋め込み、これを透視下に監視し、ある位置を通過するときのみ照射を行う。

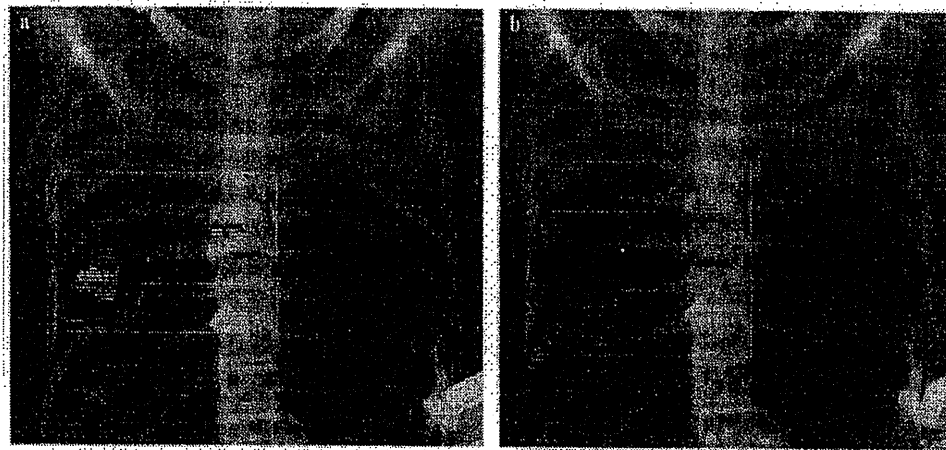


図3 呼吸同期照射 (a: 同期あり, b: 同期なし)
呼吸同期照射では、同期を行わない場合と比較し、照射野の縮小が可能である。

文献

- 1) 日本放射線科専門医会・医会ほか：放射線治療計画ガイドライン・2008 原出版新社
- 2) 大西 洋 ほか：がん・放射線療法 2010, 篠 3) 北原 規 ほか：化学放射線療法プラクティカルガイド, 南山堂

1 全身照射 (TBI)

- 全身照射 (total body irradiation: TBI) は造血細胞移植前処置として大量化学療法に併用される。その主たる目的は、①放射線による抗腫瘍効果と、②ドナー細胞の拒絶を防ぎ、生着に寄与する免疫抑制効果である。
- TBIの化学療法にない特徴として、①化学療法薬との交叉耐性がないこと、②照射不能部位がなく、どの部位にも均一な照射が可能であること、③危険臓器への照射線量が遮蔽により減量可能であること、④再発リスクの高い部位への線量増加が可能であることなどがあげられる。TBIの適応については、各論に譲る。
- TBIにおける総線量および分割法については、明確なコンセンサスが得られていないのが現状である。総線量を増加させれば抗腫瘍効果は増強するが、一方で治療関連死も増加する。12Gy/6分割/6日と15.75Gy/7分割/7日のランダム化比較試験では、高線量群では再発は少ないものの治療関連死が増加するため、5年生存率は両群間で差が認められなかった¹⁾。国内では、12Gy/6分割/3日の過分割照射が一般的となっている。また、ミニ移植の場合には、2Gy 1回または2Gy 2回程度のTBIが併用されることが多い。照射線量率については、低線量率照射のほうが肺障害や白内障などの晩期有害事象の発生頻度が低い。そのため、国内では、5～15cGy/min程度の照射線量率を用いることが多い。
- TBIの手技については、放射線治療装置の性能や照射室の広

さなど、各施設の事情により様々な工夫がなされており、定型的方法は確立していないのが現状である。通常の放射線治療装置（リニアック）では、線源から1mの距離で放射線照射を行う。1mの距離での最大照射野は40cm×40cmであり、全身を照射することは不可能である。そのため、TBIの際には、通常の放射線治療とは異なる方法が用いられる。最もよく用いられる照射法は、long SAD (source axis distance) 法とよばれる方法で、線源から距離を離れた位置で照射する方法である。多くの施設では、水平方向のビームを用い、仰臥位左右対向2門照射、側臥位前後対向2門照射または両者の組み合わせで行われている（図5-2）。また、特殊な治療寝台を用い、寝台移動法を行う施設もある（図5-3）。ただし、寝台移動法の場合の局所照射線量率は、100～200cGy/min程度となる。

- TBIを含む移植前処置による急性期有害事象としては、嘔気、下痢、粘膜炎、皮膚炎、脱毛、耳下腺炎、間質性肺炎、

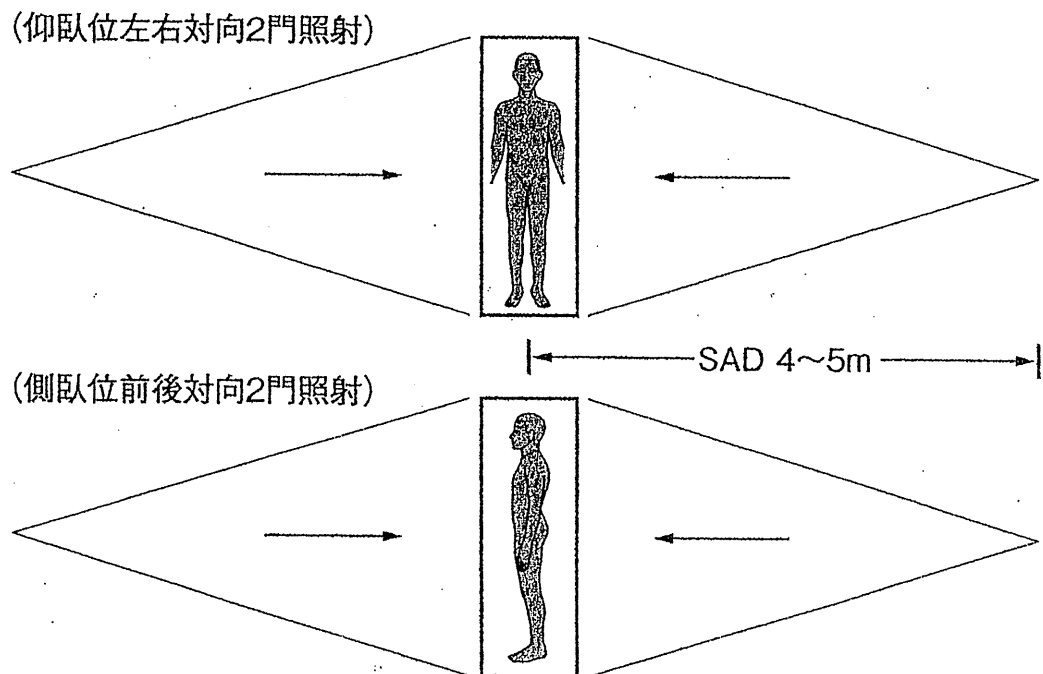


図5-2 全身照射 (long SAD 法)

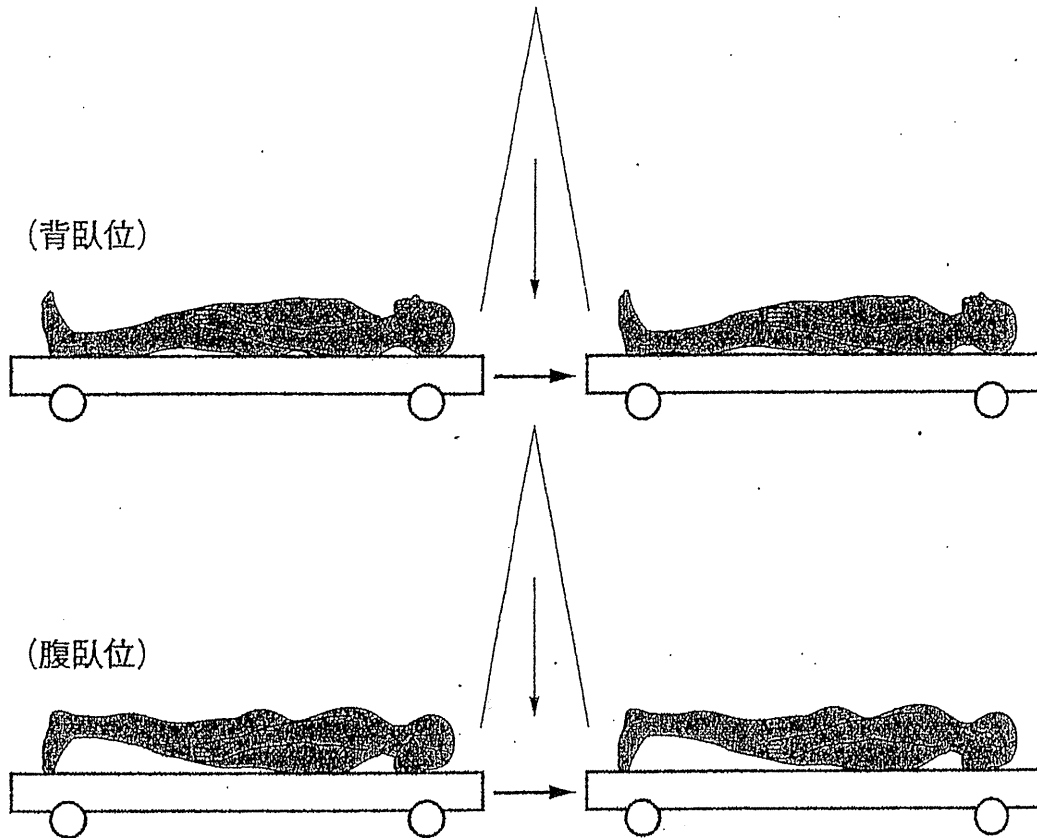


図5-3 全身照射（寝台移動法）

GVHD, 肝静脈閉塞症などがある。

- 晩期有害事象としては、肺障害（間質性肺炎）、白内障、不妊、各種内分泌障害、腎機能障害、肝機能障害、二次発がんなどがあげられる。特に、小児においては、成長障害や二次発がんに注意が必要である。
- 白内障は、多分割照射および低線量率照射の採用により、1回あるいは小分割照射のTBIの時代に比べ、発症頻度は減少し、手術を必要とする症例も激減している。欧米では一般的ではないが、国内では水晶体線量の軽減を目的として、眼球遮蔽を行う施設が多い。また、造血細胞移植後の白内障の発症には、GVHDやステロイドの使用も関与するとされている。
- 肺障害（間質性肺炎）は、いったん発症すれば致命的となることもあり、その発症を防ぐことが重要である。白内障の場合と

同様、過分割照射および低線量率照射の採用により、発症頻度は減少している。さらに、肺線量の軽減を目的として、肺遮蔽を行う施設も多い。なお、混合性肺機能障害がある場合には、遮蔽による肺線量の軽減が必要であるとする報告もある²⁾。

- 腎機能障害は、総線量、GVHDの有無、免疫抑制剤や抗真菌剤の投与など、様々な因子が関与し発症する。腎線量の軽減を目的として、腎遮蔽を行うことは一般的ではないが、腎機能障害を有する症例やGVHD高リスクの症例では考慮すべき手技である³⁾。
- TBIにおける治療効果および有害事象の発生は、①総線量、②分割回数、③照射線量率、④危険臓器の遮蔽という4つの因子により規定される。これら因子の最適な条件はいまだにわかっておらず、疾患の種類や病態によっても異なると考えられる。したがって、各施設が可能な範囲で工夫をしているのが、TBIの現状である。

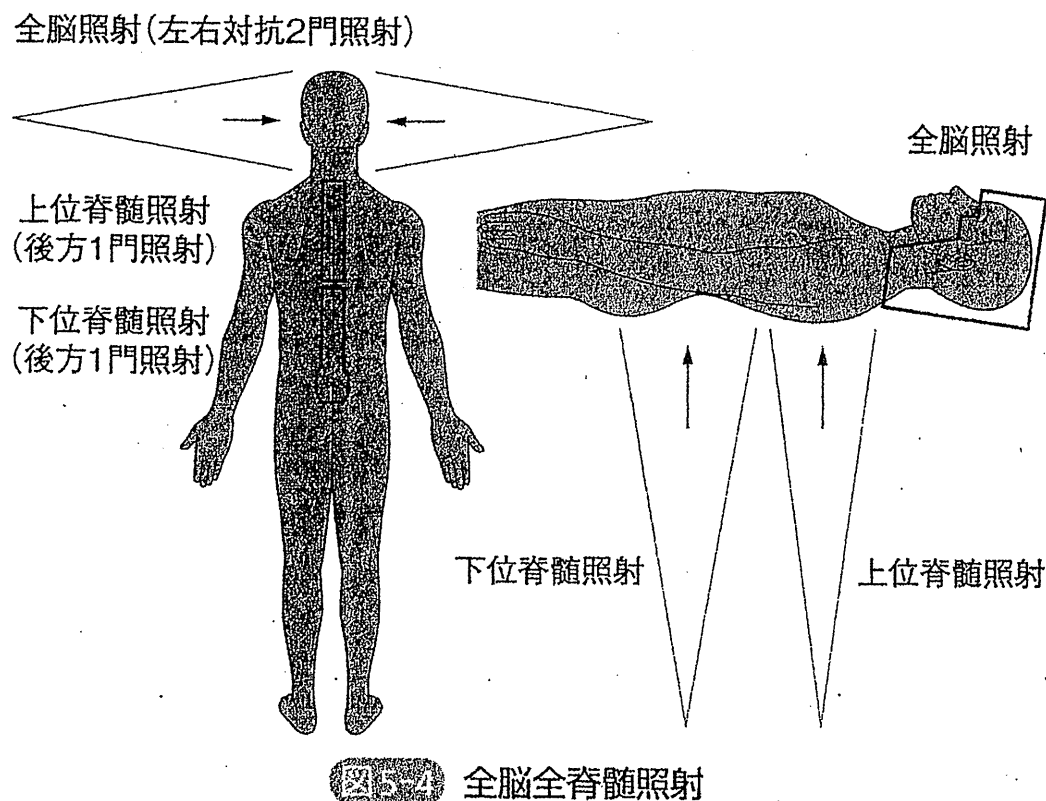
2 予防的全脳照射 (PCI)

歴史的には、小児 ALL の中枢神経再発予防として採用され、当初は 24Gy の照射が行われていた。しかし、全脳照射による認知障害や白質発達異常などの晩期有害事象が問題であった。その後、中～高用量 MTX や高用量 Ara-C の全身化学療法および髄注の有効性が明らかとなり、予防的全脳照射 (prophylactic cranial irradiation: PCI) の適応は高リスク症例に限定されるようになった。現在では、国内の白血病治療プロトコールでは行われなくなっている。

3 全脳全脊髄照射 (CSI)

- かつては、小児 ALL の中枢神経再発予防の目的でも行われていたが、現在では再発症例に対する治療として行われている。

- 小児では、髄注と全身化学療法を先行し、その後全脳全脊髄照射 (craniospinal irradiation: CSI) を行う。照射線量は、1回 1.5Gy で全脳に 18 ~ 24Gy, 全脊髄に 10 ~ 15Gy 程度が用いられる。成人では、小児と同様に髄注と全身化学療法を先行し、効果不良の場合に全脳照射を行う。照射線量は、1回 1.5 ~ 1.8Gy で 24 ~ 30Gy 程度が用いられる。全脊髄照射を行う場合には、12 ~ 18Gy 程度が用いられる。
- CSI 後、前処置に TBI を含む造血細胞移植を予定している場合、CSI の総線量を加減する必要がある。先行治療後、髄液中に芽球が検出される場合には TBI (12Gy) に先行し、10Gy 程度の CSI を行う。先行治療により髄液中の芽球消失が確認されれば、AML では CSI の総線量を減量し、ALL では先行 CSI を行わない。ミニ移植で、TBI の総線量が少ない場合には、CSI の総線量は減量しない。
- CSI の手技は、全脳照射を左右対向 2 門照射、全脊髄照射を後方 1 門 (年長児や成人では、上位脊髄と下位脊髄に分けて 2 門) 照射で行うのが一般的である (図 5-4)。全脳照射の照射野は、前縁は視神経鞘・篩板を含み、下縁は脊髄照射による口腔内への照射を避けるため、可能な限り尾側に設定する (全脳照射のみの場合、下縁は第 2 頸椎下縁とする)。水晶体線量軽減のために、眼球遮蔽の方法および照射角度に多少の工夫が必要である。全脊髄照射の照射野は、下位脊髄レベルでは日々の照射位置再現性のバラツキが大きくなるため、照射野幅に余裕をもたせる必要がある。各照射野のつなぎ目では、照射線量の過不足が生じることは避けられない。そのため、一定線量毎につなぎ目を移動させ、照射線量の過不足を許容範囲内にとどめる工夫が必要である。また、トモセラピーという特殊な放射線治療装置では、つなぎ目の問題なく CSI を均一に行うことが可能であるが、装置がほとんど普及しておらず、一般的な方法ではな



い.

- 晩期有害事象としては、白質変性による認知力低下、学習能力低下、内分泌障害、脊椎骨の発育障害などがあげられる。

4 中枢神経系以外の髄外病変の放射線治療

1) AML の髄外再発

皮膚、頭頸部ほか全身のあらゆる部位に生じうる。髄外再発時には骨髄再発を合併している場合や、後に骨髄再発や中枢神経再発をきたすことが多い。そのため、全身化学療法の併用や造血細胞移植を視野に入れた治療が必要となる。1回1.5～2Gyで30Gy程度までの照射線量が用いられる。症状を有する病変に対する緩和的治療として行う場合には、6Gy 1回や5Gy 2回などの短期小分割照射が用いられる。

2) 顔面神経（第7脳神経）浸潤

AML や ALL の一部に起こりうる。顔面神経浸潤単独の場合と髄膜浸潤を合併している場合がある。顔面神経浸潤単独の場合には、18～24Gy 程度の局所照射が行われ、髄膜浸潤合併例では、中枢神経再発に準じた治療が行われる。

3) 精巣再発

男児の ALL では、しばしば精巣浸潤がみられる。そのため、かつては造血細胞移植前処置の際に、精巣へ3～4Gy の追加照射が行われることもあったが、化学療法の進歩に伴い近年はほとんど行われなくなっている。再発時には、両側精巣へ24～26Gy 程度の照射が行われる。

4) 眼窩・眼球浸潤

眼窩内の脈絡膜、視神経、網膜、虹彩、毛様体、前眼房など眼を構成するあらゆる構造物に白血病は浸潤しうる。急激に視力障害をきたす可能性が高く、緊急照射の適応となる。ただし、症状の進行は非常に早く、照射を行っても視力を救済できる可能性はきわめて低い。緊急照射としては4～12Gy 程度の照射が行われる。

5) 脾臓浸潤に伴う脾腫

CML の脾腫に対する緩和治療として、10Gy 以下の照射が行われているが、総線量および分割法にコンセンサスはない。造血細胞移植を行う際に、TBI に先行して5Gy 前後の脾臓照射を行う場合があるが、その有効性については明確なエビデンスはない。

6) lymphoblastic leukemia/lymphoma の髄外腫瘤形成

24～30Gy 程度の局所照射が行われる場合がある。

7) 初発時緊急照射を要する髄外病変

主に SVC 症候群を呈する巨大縦隔腫瘤形成の際に、緊急照射が行われる。1回 1.5～2Gy で開始し、可能な限り最小限の照射にとどめ、初期の目的が達成され次第、早急に全身化学療法に移行すべきである。

■ 文献

- 1) Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens [see comments]. *Blood*. 1990; 76: 1867-71.
- 2) Anurag K, Singh MD, Shervin E, et al. Pretransplant pulmonary function tests predict risk of mortality following fractionated total body irradiation and allogeneic peripheral blood stem cell transplant. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2006; 66: 520-7.
- 3) Miralbell R, Bieri S, Mermillod B, et al. Renal toxicity after allogeneic bone marrow transplantation: the combined effects of total-body irradiation and graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 1996; 14: 579-85.
- 4) 大野竜三, 小寺良尚, 他. In: 白血病治療マニュアル. 改訂第3版. 東京: 南江堂; 2009.
- 5) 坂田耕一, 野崎美和子. In: 大西 洋, 唐沢久美子, 唐沢克之, 編. がん・放射線療法 2010. 東京: 篠原出版新社; 2010. p. 1111-7, p. 1147-53.
- 6) 前林勝也, 西山謹司, 正木英一. 日本放射線科専門医会・医会, 他. 放射線治療計画ガイドライン・2008. 埼玉: 日本放射線科専門医会・医会; 2008. p.261-6, p.293-7.

〈西淵いくの 永田 靖〉

Predictive Value of Baseline Neutrophil/Lymphocyte Ratio for T4 Disease in Wall-Penetrating Gastric Cancer

Masaki Aizawa · Naoto Gotohda · Shinichiro Takahashi · Masaru Konishi · Taira Kinoshita

Published online: 13 September 2011
© Société Internationale de Chirurgie 2011

Abstract

Background Multimodality therapy has been used in the management of gastric cancer associated with locoregional spread. However, the accurate clinical staging still remains to be established. The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) in the peripheral blood is reported to be an easily assessable prognostic factor in cancer patients. We evaluated the predictive significance of the NLR and other serological parameters in patients with wall-penetrating gastric cancer. **Methods** Two hundred sixty-two patients who underwent gastric cancer surgery between 2002 and 2005 were identified retrospectively. Wall penetration was defined as wall invasion deeper than the muscularis propria ($\geq T2$). Blood data were collected from routinely performed blood examinations before treatment and were analyzed with respect to T stage, nodal status, and histological features. A high NLR was defined as less than 3.2 based on ROC curve analysis, and the predictive value of a high NLR for T4 cancer was evaluated.

Results Elevated levels of NLR ($P = 0.004$) and C-reactive protein (CRP) ($P = 0.017$) and the decrease in lymphocyte count (Lym, $P = 0.032$) and serum hemoglobin (Hb, $P < 0.001$) were correlated with the T stage, but there was no meaningful correlation with either positive nodal status or histological differentiation. With respect to the predictive value for stage T4, an elevated NLR (OR = 2.206, 95% CI = 1.187–4.100; $P = 0.012$), decrease of Hb (OR = 1.875, 95% CI = 1.005–3.500; $P = 0.048$), and poorly differentiated histology (OR = 3.134, 95%

CI = 1.593–6.167; $P = 0.001$) were identified as independent predictive factors.

Conclusion Our findings suggest that the preoperative values of the NLR may be reliable for predicting T4 disease.

Introduction

Gastric cancer is the second leading cause of cancer-related death worldwide. Annually, around 930,000 cases are diagnosed and approximately 700,000 deaths occur [1]. In Japan, the 5-year survival rate of gastric cancer patients has reached nearly 60%, attributable in part to early detection via screening [2, 3]. Though the treatment for patients with locoregional spread is still a challenge, the outcomes have lately improved with the introduction of multimodality therapies [4–6]. In particular, neoadjuvant therapies are in the limelight, with verification of their efficacy and safety under way. Therefore, precise clinical staging is considered crucial for appropriate treatment. At present, the outcome prediction is based predominantly on the TNM classification of the cancer [7]. Novel developments in imaging modalities have improved the diagnostic accuracy of the clinical stage. With respect to T staging, multidetector-row computed tomography (MDCT) with accuracy rates of 76–93% has been demonstrated to be a superior tool to endoscopic ultrasound (EUS) [8–11]. However, treatment plans occasionally need to be altered at laparotomy, indicating the superior effectiveness of staging laparoscopy [12].

Recently, the contribution of host inflammatory reactions to cancer development has been reported [13]. In particular, tumor growth-promoting infiltration by inflammatory cells and adjacent tissue remodeling are influenced

M. Aizawa (✉) · N. Gotohda · S. Takahashi · M. Konishi · T. Kinoshita
Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East,
6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, Japan
e-mail: maizawa@niigata-cc.jp

by paracrine and autocrine loops of chemokine and cytokines [14]. Though the detailed mechanism still remains unclear, the addition of inflammatory-based optional factors to the TNM classification would be expected to help in the management. Indeed, several studies have investigated the role of the immune system in the growth progression or cessation of gastric cancers, and hematological and biochemical parameters have been suggested as simply assessable indices of the systemic pathophysiologic status [15–22]. In this study we evaluated whether preoperative peripheral blood parameters are useful in predicting loco-regional extension in gastric cancer patients.

Patients and methods

Patients

The cases of 872 patients with gastric cancer who had undergone surgery at the National Cancer Center Hospital East between January 2002 and December 2005 were retrospectively reviewed from the database. Of these, 106 patients with esophagogastric junctional cancer, which was defined as cancer with its epicenter within 5 cm of the junction and extending into the esophagus, were not included. In addition, 43 patients who had received neoadjuvant chemotherapy and 57 patients with stage IV cancer, including peritoneal seeding, positive peritoneal cytology, para-aortic lymph node metastases, and liver metastases were excluded. Wall-penetrating gastric cancer was defined as cancer with deeper wall invasion than the submucosa (\geq stage T2); thus, 404 patients with T1 disease were excluded. Therefore, a total of 262 patients with wall-penetrating tumors were investigated. The demographic data of the patients were recorded.

Disease staging

The staging was conducted according to the International Union Against Cancer (UICC) TNM classification (7th edition) [23]. The T stage and nodal status were determined based on histopathological evaluation. The accuracy rate of preoperative diagnosis for T4 stage was 50.3%. The histological features of the resected specimens were also evaluated. Papillary and tubular adenocarcinomas were categorized as well differentiated, whereas poorly differentiated adenocarcinoma and signet ring cell carcinoma were classified into the poorly differentiated category.

Peripheral blood parameters

Routine venous blood samples were collected from the patients for preoperative determination of blood cell counts, laboratory parameters, and tumor markers. Samples

from patients with evidence of infectious conditions were excluded. Blood samples were collected in ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA)-containing tubes for blood cell counting, in tubes containing coagulation accelerators for determination of laboratory parameters, and in 3.13% sodium citrate-containing tubes for analysis of the coagulation profile. Blood cell counts and the coagulation profile were measured using an XE-2100™ Automated Hematology System and an CA-1500 System automated blood coagulation analyzer (Sysmex Co., Kobe, Japan), respectively. The laboratory parameters and serum levels of carcinoembryonic antigen (CEA) were estimated using a Automatic Analyzer model 7700 series (Hitachi High Technologies Co., Ltd., Tokyo, Japan). Serum levels of the carbohydrate antigen (CA) 19-9 were determined using a Full Random Access Immunoassay LUMIPULSE® system (Fujirebio, Inc., Tokyo, Japan). Hematologic values, including the white blood cell count (WBC), neutrophil count (Neu), lymphocyte count (Lym), monocyte count (Mono), and platelet count (Plt), and the laboratory data, including the serum hemoglobin (Hb) and albumin (Alb), prothrombin time (PT), C-reactive protein (CRP), activated partial thromboplastin time (APTT), and serum CEA and CA19-9 were retrospectively identified. Then, the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) was calculated by dividing the neutrophil count by the lymphocyte count.

Statistics

Data are presented as medians and ranges. The preoperative hematological and biochemical parameters were compared in relation to the T stage, nodal status, and histological features using the Kruskal–Wallis test and the Mann–Whitney *U* test. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed in order to calculate the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for T4 disease. Cutoff values for the NLR with the best combination of predictive values were chosen. First, the χ^2 and Fisher's exact tests were used for univariate comparison of each of the hematological parameters of interest. Variables found to be significant on univariate analysis were subjected to multivariate analysis by multiple logistic regression analysis. The significance level was set at $P < 0.05$. All statistical analyses were performed using SPSS II for Windows (SPSS Japan, Tokyo, Japan).

Results

Demographic characteristics

The median age of the 262 patients enrolled in the study at diagnosis was 64 years, all the patients were Asian, 180

(68.7%) were male, and 82 (31.3%) were female. The demographics and tumor-related factors are summarized in Table 1. The depth of invasion of the primary lesion was assessed as stage T4 in 61 (23.3%) patients. The number of patients with positive nodal status was 158 (60.3%). All of the patients underwent curative resection with systematic D2 lymph node dissection. In all, 41 (15.6%), 116 (44.3%), and 105 (40.1%) patients were classified as having stage I, stage II and stage III disease, respectively. The type of surgical intervention used was total gastrectomy in 84 (32.1%) patients, distal and proximal gastrectomy in 169 (64.5%) and 8 (3.1%) patients, respectively, and pancreatoduodenectomy in 1 (0.4%) patient. The histological features are given in Table 1. Of the 262 patients, 115 (43.9%) were classified into the well-differentiated tumor category and 143 (54.6%) into the poorly differentiated tumor category. Mucinous carcinoma was diagnosed in 4 (1.5%) patients. The median follow-up period of the surviving cases was 54.5 months, and 36 (13.7%) patients died within 5 years of surgery. The overall cumulative 3-year (3Y-OS) and 5-year (5Y-OS) survival rates were 87.8 and 82.9%, respectively.

Table 1 Demographics and tumor-related factors

Number	262
Male:female	180:82
Median age (range)	64 (30–92)
Histological features, <i>n</i> (%)	
Papillary	6 (2.0)
Tubular	109 (41.6)
Poorly differentiated	123 (46.9)
Signet ring cell	20 (7.6)
Mucinous	4 (1.5)
Pathological depth of penetration, <i>n</i> (%)	
T2	78 (29.8)
T3	123 (46.9)
T4	61 (23.3)
Pathological nodal status, <i>n</i> (%)	
N0	104 (39.7)
N1	53 (20.2)
N2	47 (17.9)
N3	58 (22.1)
TNM stage/pathological, <i>n</i> (%)	
Stage I	41 (15.6)
Stage II	116 (44.3)
Stage III	105 (40.1)

Demographics and tumor-related factors of 262 patients with \geq T2 gastric cancer who underwent surgical intervention at the NCCHE between 2002 and 2005 are displayed

Relationship between the peripheral blood parameters and tumor-related factors

In all 262 patients, the median levels of the all serum parameters were within the normal ranges. The data for each T stage were analyzed and are presented in Table 2. An increase in the NLR ($P = 0.004$) and CRP ($P = 0.017$) and a decrease in the Lym ($P = 0.032$), Hb ($P < 0.001$), and CEA ($P = 0.029$) in a T stage-dependent manner were observed. The data were also compared in relation to the nodal status and histological features of the tumors (data not shown). Patients with nodal positivity showed only decreased serum Hb and Alb levels compared to the patients with node-negative status. Poorly differentiated tumors were associated with decreased Mono and CEA.

Predictive significance of parameters for T4 tumor stage

The peripheral hematological parameters showed a greater degree of correlation with the T stage than with the nodal status or histological features. Thus, the predictive value of the parameters for T4 disease, which was defined as the presence of serosal invasion according to the UICC TNM classification [23], was assessed.

The ROC curves for the continuous variables of NLR constructed for predicting T4 disease are shown in Fig. 1. The area under the curve (AUC) was recorded as 0.605 (95% confidence interval [CI], 0.525–0.684) for the NLR. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of NLR >3.2 ($n = 103$) for predicting T4 disease were 55.7, 65.7, 33.0, and 83.0%, respectively. We defined high NLR according to the cutoff values mentioned above, which yielded the best combination of predictive values.

Next, the predictive value of the NLR was compared with those of the other parameters. Univariate and multivariate logistic regression analyses to determine the predictive factors for T4 disease were performed, as shown in Table 3. Significant differences in the odds ratio (OR) were observed for differential levels of Hb (OR = 2.020, 95% CI = 1.126–3.624; $P = 0.018$), NLR (OR = 2.036, 95% CI = 1.139–3.639; $P = 0.026$), CA19-9 (OR = 2.175, 95% CI = 1.020–4.640; $P = 0.044$), and poorly differentiated histology (OR = 3.061, 95% CI = 1.602–5.848; $P = 0.001$). According to multiple logistic regression analysis, Hb (OR = 1.875, 95% CI = 1.005–3.500; $P = 0.048$), NLR (OR = 2.206, 95% CI = 1.187–4.100; $P = 0.012$), and poorly differentiated histology (OR = 3.134, 95% CI = 1.593–6.167; $P = 0.001$) were identified as independent predictive factors for T4 disease.