

## 原 著

## 直腸癌に対する術前短期化学放射線療法前後の白血球数および分画の臨床学的意義

田代恵太<sup>1</sup>, 神藤英二<sup>1</sup>, 梶原由規<sup>1</sup>, 久保 徹<sup>1</sup>, 深澤智美<sup>1</sup>, 山寺勝人<sup>1</sup>,  
橋口陽二郎<sup>2</sup>, 山本順司<sup>3</sup>, 長谷和生<sup>1</sup>, 上野秀樹<sup>1</sup>

防医大誌 (2021) 46 (2) : 49–55

**要旨**：近年，直腸癌に対する術前化学放射線療法（CRT）の治療効果と末梢血中白血球数との関連が報告されている。本研究では，術前短期CRTが実施された下部直腸癌切除症例における，白血球数やその分画，或いはCRTによるそれらの変動がいかなる臨床的意義を有するかを明らかにすることを目的とした。2001年から2007年の期間に短期CRT（4Gy×5日＋UFT400mg×7日）後に切除を行った進行下部直腸癌100例を対象とし，CRT前及び手術直前の白血球数（WBC）と分画を調査した。リンパ球数（Ly），好中球数（Ne），Neutrophil Lymphocyte Ratio（NLR）に加えて，それらの値のCRT前後の変動比（CRT後/CRT前）を算出し，術前CRTの治療効果との相関について検討した。尚，組織学的効果判定は大腸癌取り扱い規約に基づき判定し，Grade1b以上を奏効症例とした。その結果，CRT後のWBC及びNeとそれらの変動比は，奏効症例で有意に低値であった〔CRT後WBC 4373 / $\mu$ l（奏効群）vs 4997 / $\mu$ l（非奏効群）， $p=0.014$ ；CRT後Ne 2786 / $\mu$ l vs 3328 / $\mu$ l， $p=0.019$ ；WBC変動比 0.689 vs 0.769， $p=0.029$ ；Ne変動比 0.669 vs 0.799， $p=0.016$ 〕。また，組織学的根治度Aが得られた症例では，CRT後のWBCについて無再発生存期間を評価したところ，高値群で短くなる傾向を認めた（5年無再発生存率 WBC高値群：59% vs 低値群：83%， $p=0.081$ ）。以上より，短期CRT前後のWBC及びその分画が治療効果予測或いは再発予測因子と成り得る可能性が示唆された。

**索引用語**： 直腸癌 / 術前短期化学放射線療法 / 白血球 / 白血球分画

## 緒 言

進行直腸癌に対する術前化学放射線療法（Chemoradiotherapy；以下，CRTと略記）は，遠隔転移のない患者の約半数近くにdown stagingが得られること<sup>1)</sup>や手術単独と比較して有意に局所再発率を低下させること<sup>2)</sup>などの利点が示されており，欧米では標準治療とされている。本邦においても最新の大腸癌治療ガイドラインに「局所再発リスクが高い直腸癌の場合は，CRTを行うことを弱く推奨する」と記

載されており<sup>3)</sup>，その有用性は広く認識されてきている。しかし，CRTの効果予測あるいはCRT後の予後規定因子が確立しておらず，CRTの適応あるいは術後補助化学療法の適応の指標を確立することが臨床上的重要な課題となっている。

近年，CRT実施例における白血球数の臨床的意義に関する検討が進められ，IshiharaらはCRTにより白血球数減少などの有害事象が認められた症例では，組織学的治療効果が高く予後

<sup>1</sup>防衛医科大学校外科学講座  
Department of Surgery, National Defense Medical College  
Hospital, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

<sup>2</sup>帝京大学外科  
Department of Surgery, Teikyo University, Itabashi, Tokyo, 173-8606, Japan

<sup>3</sup>茨城県立中央病院消化器外科  
Department of Gastrointestinal Surgery, Ibaraki Prefectural  
Central Hospital, Kasama, Ibaraki, 309-1793, Japan

令和2年8月25日受付  
令和2年10月7日受理

も良好であると報告した<sup>4)</sup>。また、CRT前後でリンパ球の比率が高く保たれている症例ではcomplete responseが多いとの報告<sup>5)</sup>や、CRT後に白血球あるいは好中球が減少した症例は術後再発が少ないとの報告<sup>6)</sup>がある。リンパ球は腫瘍免疫機能へ関与するものの、好中球で産生される一酸化窒素やアルギナーゼによりその機能が抑制されるとされ<sup>7, 8)</sup>、これらのバランスを介して形成された免疫力の強弱がCRTの抗腫瘍効果に影響しうる。血液検査結果を用いた効果予測法、あるいは予後予測法が確立されれば、簡便かつ有用な指標として臨床応用できる可能性がある。

術前の短期放射線療法 (Radiotherapy; 以下, RTと略記) は長期CRTと比較し、治療効果が無効な症例に対して早期に手術が可能となることや、完遂率が高く経済的負担が少ないことなどの長所があるが<sup>1)</sup>、術後のイレウスや性機能障害が高率に合併するとの報告もある<sup>9, 10)</sup>。しかしBujko<sup>11)</sup>らは、切除可能なcT3およびcT4の直腸癌患者312人を対象にした短期RTと長期CRTのランダム化試験から、無再発生存率と局所再発率に差は認められず、合併症の比較では短期RTは早期放射線障害が有意に低率で (短期: 3.2% vs 長期: 18.2%)、晚期合併症 (10.1% vs 7.1%) に差はなかったと報告した。また本邦の報告においても短期RT後に待機期間を設

けて手術することで、長期CRTと同等の生存率が得られ、また合併症に差が認められなかったと報告されている<sup>12)</sup>。これらは短期RTも有望な治療選択肢になりうることを示すものと考えられる。

CRTによる白血球変動の意義は、これまで長期CRT実施症例で検討されてきたが、短期RTもしくは短期CRT実施症例において検討された報告はない。今回の検討では、白血球数及びその分画の変動が短期CRTにおいても同様の意義を有するかを明らかにすることを目的とした。また、進行大腸癌症例において化学療法施行前の好中球/リンパ球比 (Neutrophil Lymphocyte Ratio; 以下, NLRと略記) とその変動が予後と関連するとの報告<sup>13)</sup>があり、本研究ではNLRも含め検討した。

## 対象と方法

2001~07年の間に、大腸癌取扱い規約に基づき、治療開始前の深達度がcT3以深と診断され、短期CRT (4Gy×5日+UFT400mg×7日)後に切除を行った腫瘍下縁が下部直腸もしくは肛門管にかかる進行直腸癌および肛門管癌で、生検にて腺癌と診断された100症例を対象とした。手術は、低位前方切除術が59例、腹会陰式直腸切除術が35例、ハルトマン手術が3例、骨盤内臓全摘術が2例、経肛門的直腸腫瘍摘出術

Table 1. Patient characteristics

Parameter		Number of cases
Age	<60years	37
	≥60years	63
Sex	Male	70
	Female	30
Tumor location	Ra	20
	Rb	77
	P	3
ypT	≤ypT2	28
	≥ypT3	72
ypN	+	50
	-	50
Lateral lymph node metastasis <sup>1)</sup>	+	19
	-	68
Tumor regression effect after chemoradiotherapy	Grade H <sup>2)</sup>	56
	Grade L <sup>3)</sup>	44

1) In patients with lateral lymph node dissection

2) Patients with Grade 1 b, 2 or 3 effect were categorized as Grade H.

3) Patients with Grade 0 or 1 a effect were categorized as Grade L.

が1例で、CRT終了後から手術までの日数は中央値30日(13~49日)であった。術後は、3ヶ月毎に腫瘍マーカー、6ヶ月毎に胸部単純CTと腹部骨盤造影CT、12ヶ月毎に下部消化管内視鏡検査を施行した。術後フォローアップ期間は中央値66.1ヶ月(2.1~143ヶ月)であった。

本研究は後方視的調査による研究であり、防衛医科大学校の倫理委員会の承認を得て行った(承認番号2475)。防衛医科大学校ホームページ上で患者に告知し、研究への不参加の選択機会を提供した。CRT前及び手術直前の白血球数(WBC)と分画を調査し、リンパ球数、好中球数、NLRに加えて、CRT前後の変動比はCRT後/CRT前として算出した。なお、採血データについて、CRT前はCRT開始前、1ヶ月以内のデータを利用し、CRT後は手術直前の入院時(手術4日前)に行われる採血の値を利用した。組織学的効果判定は大腸癌取扱い規約に基づき判定し、Grade1b以上を奏効症例とした。再発の検討は組織学的根治度Aが得られた81例を対象とした。患者の臨床病理学的因子をTable 1に示す。肛門温存率は63.0%(63/100)、側方リンパ節郭清率は87.0%(87/100)、再発率は25.9%(21/81)であった。統計学的検討はJMP 11を用いて、適用に応じたt検定を行い、再発の検討にはKaplan-Meier法を用いて無再発生存期間を評価し、Log-rank検定を行った。有意水準5%以下で統計学的に有意と判定した。連続データの結果は、平均値±標準誤差で記載した。

## 結 果

### 1. CRTによるWBC及びWBC分画、NLRの変化

全症例を対象にCRT前後のWBC及び分画、NLRの値を比較したところ、WBC、リンパ球数、好中球数はCRT後に有意に減少した[WBC  $6573 \pm 1691 / \mu\text{l}$  (CRT前) vs  $4648 \pm 1267 / \mu\text{l}$  (CRT後),  $p < 0.0001$ ; リンパ球数  $1711 \pm 511 / \mu\text{l}$  (CRT前) vs  $942 \pm 315 / \mu\text{l}$  (CRT後),  $p < 0.0001$ ; 好中球数  $4330 \pm 1406 / \mu\text{l}$  (CRT前) vs  $3024 \pm 1155 / \mu\text{l}$  (CRT後),  $p < 0.0001$ ]。一方、NLRはCRT後に有意に増加した[NLR  $2.71 \pm 1.08$  (CRT前) vs  $3.68 \pm 3.37$  (CRT後),  $p = 0.007$ ]。(Fig. 1)

### 2. 病理学的因子別のデータ比較

WBC、リンパ球数、好中球数、NLRのCRT前後の値および変動比の平均値を、深達度、リンパ節転移及び側方リンパ節転移の有無、組織学的効果の程度別に算出し、その関連について検討した。CRT後のWBC及び好中球数とそれらの変動比は組織学的効果と関連性を認め、奏効群で有意に低くなった[CRT後WBC  $4373 \pm 1206 / \mu\text{l}$  (奏効群) vs  $4997 \pm 1269 / \mu\text{l}$  (非奏効群),  $p = 0.014$ ; CRT後Ne  $2786 \pm 1096 / \mu\text{l}$  vs  $3328 \pm 1170 / \mu\text{l}$ ,  $p = 0.019$ ; WBC変動比  $0.689 \pm 0.164$  vs  $0.769 \pm 0.199$ ,  $p = 0.029$ ; Ne変動比  $0.669 \pm 0.227$  vs  $0.799 \pm 0.298$ ,  $p = 0.016$ ]。その他の項目では有意差を認めなかった。(Table 2)

### 3. 再発予測因子としての意義

CRT後のWBC、好中球数及びその変動比についてそれぞれ平均値をカットオフとして高値群と低値群に分類し、再発率の比較を行った。

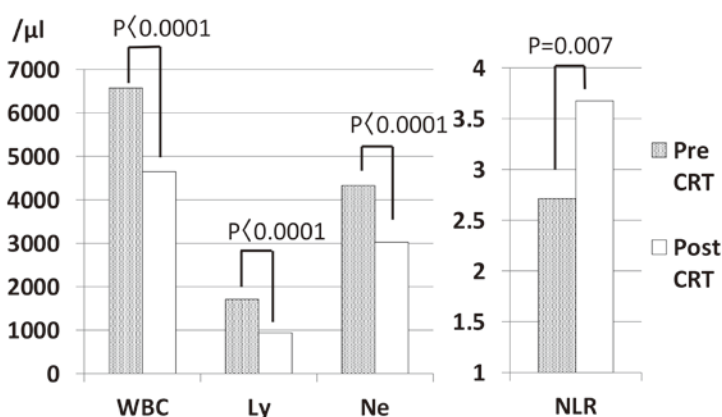


Fig. 1. Comparisons between pre CRT and post CRT parameters based on blood count.

Ly : Lymphocyte count

Ne : Neutrophil count

Table 2. Average of each parameter based on blood count according to pathological factors

Parameter	ypT			ypN			Lateral lymph node metastasis			Tumor regression effect			
	≤ypT2	≥ypT3	p value	+	-	p value	+	-	p value	Grade H <sup>2)</sup>	Grade L <sup>3)</sup>	p value	
Before CRT	WBC	6329	6668	0.370	6720	6426	0.388	6300	6632	0.458	6450	6730	0.415
	Ly	1614	1749	0.236	1702	1720	0.856	1600	1725	0.364	1667	1768	0.325
	Ne	4263	4356	0.768	4491	4169	0.254	4207	4360	0.673	4269	4407	0.628
	NLR	2.928	2.63	0.219	2.754	2.672	0.708	2.697	2.748	0.856	2.797	2.606	0.385
After CRT	WBC	4350	4764	0.143	4882	4414	0.064	4753	4590	0.632	4373	4997	<b>0.014</b>
	Ly	935	945	0.884	937	947	0.877	877	933	0.482	920	970	0.429
	Ne	2822	3103	0.275	3210	2838	0.108	3086	3003	0.789	2786	3328	<b>0.019</b>
	NLR	4.085	3.516	0.451	3.707	3.643	0.924	3.779	3.770	0.993	3.640	3.720	0.906
Trend during CRT <sup>1)</sup>	WBC	0.700	0.734	0.409	0.752	0.696	0.129	0.793	0.702	0.062	0.689	0.769	<b>0.029</b>
	Ly	0.613	0.562	0.229	0.564	0.589	0.511	0.556	0.573	0.719	0.580	0.571	0.822
	Ne	0.685	0.742	0.337	0.763	0.690	0.175	0.792	0.707	0.242	0.669	0.799	<b>0.016</b>
	NLR	1.505	1.432	0.788	1.466	1.439	0.909	1.488	1.483	0.989	1.393	1.529	0.574

\*All result values are shown as averages.

- 1) Trend during CRT is defined as post CRT value / pre CRT value.
  - 2) Patients with Grade 1b, 2 or 3 effect were categorized as Grade H.
  - 3) Patients with Grade 0 or 1a effect were categorized as Grade L.
- Ly : lymphocyte count Ne : Neutrophil count

Table 3. Recurrence rate according to parameters based on blood count

parameter		Recurrence rates
WBC after CRT (Average:4648)	High	38.2% (13/34)
	Low	17.0% (8/47)
Trend of WBC <sup>1)</sup> (Average:0.724)	High	30.3% (10/33)
	Low	22.9% (11/48)
Ne after CRT (Average:3024)	High	32.3% (10/31)
	Low	22.0% (11/50)
Trend of Ne <sup>1)</sup> (Average:0.726)	High	31.3% (10/32)
	Low	22.5% (11/49)

1) Trend of WBC or Ne is defined as post CRT value / pre CRT value  
Ne : Neutrophil count

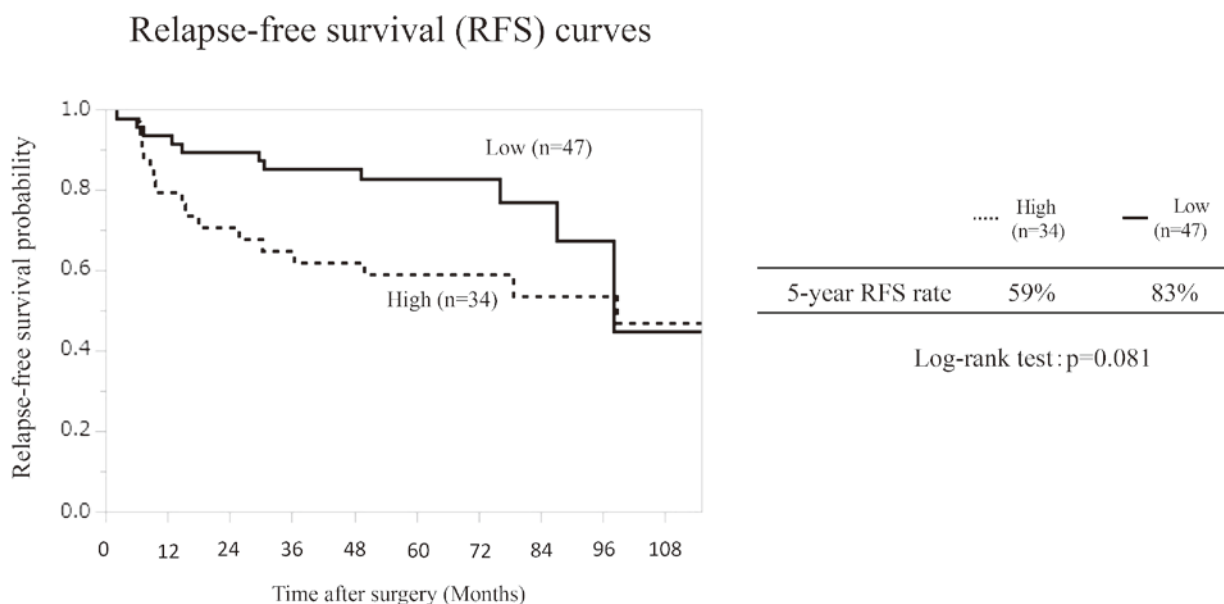


Fig. 2. Relapse-free survival curves according to WBC after CRT

CRT後のWBC高値群で再発率が高かった(WBC高値群:38.2%(13/34) vs 低値群:17%(8/47))(Table 3)。CRT後のWBCについて無再発生存期間を評価したところ、統計学的な有意差は認めなかったものの、高値群で短くなる傾向を認めた(5年無再発生存率 WBC高値群:59% vs 低値群:83%,  $p=0.081$ ) (Fig. 2)。

## 考 察

放射線治療の際の白血球の変動は、放射線暴露による血球の崩壊、癌組織周辺で発生する炎症による消費、反応性に活動性を増した骨髄からの供給などが関与する。放射線暴露の血球への影響については、全身被爆後の血球成分値の推移が報告されており<sup>14)</sup>、このデータを参考に推測することができる。高度情報科学技術研究機構の報告<sup>14)</sup>によると、5Gyの全身被爆によりリンパ球数は3日程度で1/10まで低下し、4週程度低値で推移する。一方好中球は3週間程度かけ徐々に1/5程度まで低下し、その後上昇に転じる。回復期において好中球数は速やかな上昇を示す一方で、リンパ球数の戻りは緩慢である。ラットを用いた放射線暴露の研究でもリンパ球に比し好中球への影響は軽度で、かつ好中球数の回復の早いことが示されている<sup>15)</sup>。放射線治療においては照射部位が限局されているため、変動の程度は軽いと予測されるが、リンパ球数や好中球数は類似した変動を示すと考えられる。また、放射線治療の効果との関連から白血球数の変動を考察すると、治療効果の高い症例では腫瘍壊死に伴う局所の炎症反応によりリンパ球や好中球が消耗され、これらの末梢白血球数が減少する可能性がある。

今回の検討では、治療効果判定との関連性を解析することにより、好中球数の臨床的意義が示されたものの、リンパ球数に関してはCRT前後の採血データと治療効果や再発との関連は示されなかった。この点を解釈するにあたっては、本検討の採血のタイミングがCRT後約3~4週であったことを考慮する必要がある。好中球数については放射線の影響が最も反映される時期と考えられ、正常細胞の放射線感受性を推し量るのに適したデータであったと推察できる。正常細胞と癌細胞の放射線感受性は似た傾向を示

すとされ<sup>14)</sup>、癌細胞と発生母地となる正常細胞の性質が近似しており、CRTの感受性も類似すると考えられる。この観点から好中球減少が治療効果と関連性を認めた今回の結果は妥当と思われる。好中球が産生する一酸化窒素やアルギナーゼなどにより、リンパ球の腫瘍免疫機能が抑制されると報告<sup>7, 8, 16)</sup>されており、腫瘍免疫学的観点から、おしなべてリンパ球数が高値で好中球数が低値であることが抗腫瘍効果維持につながると予測でき、CRTにより誘導された好中球減少が抗腫瘍効果をさらに強化させるといった好循環を生みだしていた可能性もある。また、多くの癌腫において、炎症反応高値と予後との関連が報告<sup>17-19)</sup>されており、癌から放出される炎症性サイトカインと悪性度との関連が示唆されている。直腸癌についても、The CAO/ARO/AIO-04 trialのサブグループ解析でCRT治療前の白血球増加や好中球増加が予後不良であることが示されている<sup>19)</sup>。このTrial解析では、CRT治療前の採血データのみが示されており、我々のように治療効果とCRTによる白血球や好中球の数値的な変動を評価していないが、癌による炎症性サイトカイン産生の重要性を示唆していると考えられる。CRTが奏功した症例では、治療による腫瘍組織崩壊とともに局所での炎症細胞浸潤が活発になると考えられるが、同時に癌のviabilityが低下することで、癌からの炎症性サイトカインの低下が起り、全身の炎症反応が低下した可能性も考えられる。以上の点から考えて、好中球減少が抗腫瘍効果と関連することに矛盾は無い。一方リンパ球は腫瘍免疫の根幹をなし、高値の場合に抗腫瘍効果が期待できる。Kitayamaらは、CRT前後でリンパ球の比率が高く保たれている症例ではcomplete responseが多かったと報告している<sup>5)</sup>。しかし、Tengらの報告<sup>20)</sup>では、CRT後の局所における腫瘍浸潤リンパ球は、奏功症例で有意に増えていたものの、全身の白血球数に変動は認めておらず、局所におけるリンパ球による抗腫瘍効果が全身のリンパ球数に必ずしも反映されない可能性もある。従って、今回の結果において、リンパ球数が治療効果と関連を認めなかったとしても矛盾はない。

また今回の検討では、Ishiharaらの報告<sup>6)</sup>と

同様にCRT後の白血球数と術後再発との有意差は認めなかったものの、CRT後に白血球数が高い症例では再発率が高くなる傾向を認めた。この明らかな原因は現時点では不明であるが、Table 2から理解されるように、白血球数が減少する症例では局所における抗腫瘍効果が高くなるという結果であった。腫瘍崩壊に伴う腫瘍からの抗原提示の拡散や免疫担当細胞による腫瘍抗原の認識が再発の抑制に働いた可能性も示唆される。加えて放射線治療により局所のインターフェロン $\gamma$ 産生が増加し、細胞傷害性Tリンパ球の腫瘍免疫獲得を誘導するとの報告もある<sup>21)</sup>。リンパ球が腫瘍免疫を獲得した後に全身を循環し、遠隔再発抑制に影響した可能性もある。Diefenhardtらの報告<sup>19)</sup>では、CRTによる白血球減少による遠隔再発の抑制効果が示されており、CRTの全身的な作用を示唆している。CRTの目的は、放射線療法で局所制御を行い、微小な転移巣は化学療法で制御することにある。さらに、化学療法によって、放射線の治療効果を増強させる作用もある。直腸癌のCRTで選択される5-Fluorouracilは、放射線抵抗性であるS期の細胞を障害し、放射線による亜致死障害の回復を阻害することで殺細胞効果を増強し<sup>22)</sup>、全身および局所において、化学療法による効果が期待される。今回使用したUFTは、経口Fluoropyrimidine系薬剤であるが、直腸癌のCRTにおける有用性はすでに報告されている<sup>23)</sup>。勿論、CRTの最大の効能は局所再発の抑制であり、生存率改善効果についてはcontroversialである<sup>3)</sup>ことを考慮すると、局所再発のデータによる検討を行うべきであるが、組織学的根治度A症例の局所再発率は5/81例(6.2%)と低く、今回の検討では十分な比較が困難であった。さらに症例数を追加した検討が今後望まれる。

現在、CRT後の組織変化と癌の遺残が画像上判別困難でCRT効果の術前予測が難しいこと、あるいはCRTによる変性壊死のため既存の病理学的因子が判定困難になること、など臨床に直結する問題点が指摘されている。今回の検討から、CRT後のWBC、好中球数、およびその変動比は、CRTの治療効果と関連性を認めることが明らかとなった。さらにCRT後のWBC低値群は再発率が低い傾向を認め、術後補助化学療

法を強化する症例を選別する因子としての活用も期待できる。今後症例を蓄積するとともに、他の予後予測因子を加えた検討を行い、その重要性について明確にする必要がある。

## 結 語

短期CRT前後のWBC及びその分画が治療効果予測或いは再発予測因子と成り得る可能性が示唆された。

## 利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

## 文 献

- 1) Rob GJ, David T, Brendan JM, et al: How to select for preoperative short-course Radiotherapy, While considering long-course chemoradiotherapy or immediate surgery, and who benefit? *European Oncology & Haematology*. 10: 17-24, 2014.
- 2) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al.: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 351: 1731-1740, 2004.
- 3) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン。金原出版、東京、2019.
- 4) Ishihara S, Watanabe T, Akahane T, et al.: Prognostic significance of adverse events associated with preoperative radiotherapy for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 26: 911-917, 2011.
- 5) Kitayama J, Yasuda K, Kawai K, et al.: Circulating lymphocyte number has a positive association with tumor response in neoadjuvant chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. *Radiat Oncol*. 5: 47, 2010.
- 6) 石原聡一郎, 福島慶久, 赤羽根拓弥, 他：術前CRTのバイオマーカー。臨床外科。2013, pp 302-307.
- 7) Rodriguez PC, Ernstoff MS, Hernandez C, et al.: Arginase 1-producing myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma are a subpopulation of activated granulocytes. *Cancer Res*. 69: 1553-1560, 2009.
- 8) Müller I, Munder M, Kropf P, et al.: Polymorphonuclear neutrophils and T lymphocytes : strange bedfellows or brothers in arms? *Trends Immunol*. 30: 522-530, 2009.
- 9) Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, et al.: Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 23: 1847-1858, 2005.
- 10) Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, et al.: Late gastrointestinal disorders after rectal cancer surgery with and without preoperative radiation therapy. *Br J Surg*. 95: 206-213, 2008.

- 11) Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al.: Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 93: 1215-1223, 2006.
- 12) Beppu N, Matsubara N, Noda M, et al.: Short-course radiotherapy with delayed surgery versus conventional chemoradiotherapy: A comparison of the short- and long-term outcomes in patients with T3 rectal cancer. *Surgery.* 158: 225-235, 2015.
- 13) Chua W, Charles KA, Baracos VE, et al.: Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 104: 1288-1295, 2011.
- 14) 放射線の造血器官への影響(09-02-04-02)-ATOMICA. 高度情報科学技術研究機構: 2001. Avail from: [http://www.rist.or.jp/atomica/data/dat\\_detail.php?Title\\_No=09-02-04-02](http://www.rist.or.jp/atomica/data/dat_detail.php?Title_No=09-02-04-02) (参照2020-8-20)
- 15) George M: Response of hematopoietic system to Xrays. United States Atomic Energy Commission. 1947, pp1-8.
- 16) 井上 仁, 野本信之介, 吉崎 聡: 癌免疫療法における免疫学的パラメータ. 日消外会誌 16: 1374-1379, 1983.
- 17) Ishibashi Y, Tsujimoto H, Yaguchi Y, et al.: Prognostic significance of systemic inflammatory markers in esophageal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol Surg.* 4: 56-63, 2020.
- 18) Magdy M, Hussein T, Ezzat A, et al.: Pre-treatment peripheral neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *J Gastrointest Cancer.* 50: 763-768, 2018.
- 19) Diefenhardt M, Hofheinz RD, Martin D, et al.: Leukocytosis and neutrophilia as independent prognostic immunological biomarkers for clinical outcome in the CAO/ARO/AIO-04 randomized phase 3 rectal cancer trial. *Int J Cancer.* 145: 2282-2291, 2019.
- 20) Teng F, Mu D, Meng X, et al.: Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) before and after neoadjuvant chemoradiotherapy and its clinical utility for rectal cancer. *Am J Cancer Res.* 5: 2064-2074, 2015.
- 21) Lugade AA, Sorensen EW, Gerber SA, et al.: Radiation-induced IFN-gamma production within the tumor microenvironment influences antitumor immunity. *J Immunol.* 180: 3132-3139, 2008.
- 22) 日本消化器外科学会: 消化器外科専門医の心得. 杏林舎, 東京, 2020.
- 23) Cellier P, Leduc B, Martin L, et al.: Phase II study of preoperative radiation plus concurrent daily tegafur-uracil (UFT) with leucovorin for locally advanced rectal cancer. *BMC Cancer.* 11: 98, 2011.

## Leukocyte counts during short course chemoradiotherapy for rectal cancer

Keita TASHIRO<sup>1</sup>, Eiji SHINTO<sup>1</sup>, Yoshiki KAJIWARA<sup>1</sup>, Toru KUBO<sup>1</sup>,  
Satomi FUKAZAWA<sup>1</sup>, Masato YAMADERA<sup>1</sup>, Yojiro HASHIGUCHI<sup>2</sup>,  
Junji YAMAMOTO<sup>3</sup>, Kazuo HASE<sup>1</sup> and Hideki UENO<sup>1</sup>

*J. Natl. Def. Med. Coll.* (2021) 46 (2) : 49 – 55

**Abstract:** This study aimed to evaluate the relationship between leukocyte counts during short-course chemoradiotherapy (CRT) for rectal cancer and its associated therapeutic effects. We analyzed 100 patients with lower rectal cancer who had undergone a resection after short-course CRT (4 Gy × 5 days + UFT 400 mg × 7 days) during 2001-2007. We collected data on white blood cell (WBC) counts, including lymphocyte (Ly) and neutrophil (Ne) counts, before and after CRT; we calculated the trends and compared their pre- and post-CRT values. The post-CRT WBC counts, post-CRT Ne counts, and their trends during CRT were significantly different from those before CRT, according to pathological therapeutic effects [post-CRT WBC counts, 4373 (Grade 1b or better) vs 4997 (Grade 1a), p = 0.014; post-CRT Ne counts, 2786 vs 3328, p = 0.019; trend of WBC counts, 0.689 vs 0.769, p = 0.029; trend of Ne counts, 0.669 vs 0.799, p = 0.016]. In cases of a curative resection, 5-year relapse free survival (RFS) rate in the post-CRT high-WBC group was tended to be shorter than that in the low-WBC group [5-year RFS rate, high-WBC group: 59% vs low-group: 83%, p=0.081]. These results may be clinically useful for predicting preoperative CRT effects and selecting patients for adjuvant chemotherapy.

**Key words:** Rectal cancer / Short-course chemoradiotherapy / White blood cell counts / differential leukocyte count