

<特集「局所進行癌に対する集学的治療」>

原発性肺癌術後補助化学療法における 好中球減少の危険因子

古谷 竜男*, 井上 匡美

京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器外科学

Risk Factors for Neutropenia Induced by Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer

Tatsuo Furuya and Masayoshi Inoue

*Department of Thoracic Surgery,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

目的

IIA-III B 期の原発性肺癌に対するプラチナ併用術後補助化学療法における好中球減少 Grade 3-4 のリスクを明らかにすること。

方法

2013 年から 2020 年の間に IIA-III B 期の非小細胞肺癌に対して肺葉切除を施行し、術後にプラチナ併用化学療法を 1 コール以上施行した 58 例を対象とした。全症例を好中球減少群と非減少群に分け、手術前因子、手術因子、化学療法前因子それぞれに関して解析を行い、好中球減少 Grade 3-4 の危険因子を同定した。

結果

好中球減少 Grade 3-4 は 34 例 (58.6%) で認められた。単変量解析では、好中球減少群は非減少群に比べて、術前リンパ球数が有意に低値、化学療法前好中球数が有意に低値、術前から化学療法前にかけての体重が有意に減少していた。ロジスティック回帰分析を行ったところ、体重減少率が好中球減少における有意な危険因子であった。

結論

IIA-III B 期の原発性肺癌に対するプラチナ併用術後補助化学療法において、術前から化学療法前の体重減少は、好中球減少 Grade 3-4 の独立した危険因子である。

キーワード：非小細胞肺癌、術後補助化学療法、好中球減少。

Abstract

Objective

The purpose of this study was to clarify the risk factors for Grade 3-4 neutropenia associated with

令和 3 年 4 月 25 日受付 令和 3 年 4 月 26 日受理

*連絡先 古谷竜男 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

furuya34@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.130.06.391

platinum-based adjuvant chemotherapy for IIA-IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods

Between 2013 and 2020, 58 patients with IIA-IIIB NSCLC received at least one course of a platinum-based adjuvant chemotherapy following lobectomy. The subjects were classified into either a neutropenia (+) or neutropenia (-) group. Data analysis was performed regarding preoperative, operative and pre-chemotherapy factors to detect risk factors for neutropenia.

Results

Neutropenia was observed in 58.6% (34/58) of all patients. In univariate analysis, low preoperative lymphocyte count, and weight loss and low neutrophil count before adjuvant chemotherapy were identified to be significant factors in the neutropenia (+) group compared to neutropenia (-) group. In a logistic regression analysis, weight loss rate was an independent risk factor.

Conclusion

Weight loss rate is an independent risk factor for Grade 3-4 neutropenia associated with platinum-based adjuvant chemotherapy for IIA-IIIB NSCLC.

Key Words: Non-small cell lung cancer, Adjuvant chemotherapy, Neutropenia.

序 文

TNM 分類第 8 版において、原発性肺癌の病期は、腫瘍の充実成分径とリンパ節転移や遠隔転移の有無によって IA 期から IVB 期に分類される。リンパ節転移のない IA 期から肺門リンパ節転移までにとどまる IIB 期までの非小細胞肺癌は耐術能があれば手術が第一選択である。IIIA 期非小細胞肺癌では、単発の切除可能な縦隔リンパ節転移がある症例には術前導入化学療法または化学放射線療法の後に病勢が制御されていれば根治的切除が行われることが多いが、多発縦隔リンパ節転移、または切除不能な節外浸潤を伴う縦隔リンパ節転移をともなう症例には根治的放射線療法が治療の主体となる。IIIB 期以降は化学療法が第一選択となる。手術によって完全切除が得られた症例でも腫瘍サイズが大きい場合やリンパ節転移が認められて病理病期 II 期以上となった場合、プラチナ製剤を用いた 2 剤併用の補助化学療法が生存率を上昇させることが報告されており、推奨されている¹⁴⁾。その他、Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異のある症例を対象として、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬を用いた術後補助療法の臨床試験も行われてきた。しかし、ゲフィチニブを使用した CTONG 1104 試験⁵⁾ や、エルロチ

ニブを使用した RADIANT 試験⁶⁾ などでは全生存期間の延長が示されなかったことから、現時点でガイドラインでは推奨されていない。また、術後補助療法としてプラチナ併用化学療法にペムプロリズマブを組み合わせた KEYNOTE 671 試験など、免疫チェックポイント阻害薬を組み合わせたスタディも現在進行中であり、予後改善が期待される。以上より、現時点ではプラチナ併用化学療法が、IIA-IIIB 期の非小細胞肺癌における術後補助化学療法の第一選択となっている。プラチナ併用化学療法を行う場合には血液毒性など有害事象が問題となり、特に肺癌術後のプラチナ併用化学療法においては好中球減少がもっとも頻度の高い有害事象とされている⁷⁾。切除不能非小細胞肺癌に対するプラチナ併用化学療法では好中球減少に対する様々な危険因子が報告されているが⁸⁾、術後補助化学療法における危険因子の解析は我々の知る限りない。進行肺癌に対する化学療法とは異なり術後補助化学療法は手術からの一連の流れとして行われるため、手術前、手術後、化学療法前の 3 段階における因子を解析することにより、好中球減少の危険因子を明らかにする。

対象と方法

2013 年から 2020 年の間に IIA-IIIB 期の非小

細胞肺癌に対して標準術式である肺葉切除を施行し、術後にプラチナ併用化学療法を1クール以上施行した症例を対象とした。ただし、切除断端が陽性で放射線化学療法を施行した症例は除外した。また、化学療法開始と同時に好中球減少の予防目的にGranulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 製剤投与を施行した症例も除外とした。化学療法中の好中球減少 Grade3-4の有無によって、対象症例を好中球減少群と非減少群に分類し、手術前因子、手術因子、化学療法前因子それぞれに関して解析を行った。手術前因子は性別、年齢、肺癌の組織型、病理病期、喫煙歴、他の悪性腫瘍の有無、他の化学療法の既往、血液検査所見(好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数、総ビリルビン、クレアチニン、アルブミン、C reactive protein (CRP)、ヘモグロビン A1c、Carcinoembryonic antigen (CEA)、呼吸機能検査(1秒率、%肺活量)をデータとして用いた。手術因子は開胸or胸腔鏡手術、手術時間、出血量、Clavien-Dindo分類におけるGrade 2以上の合併症をデータとして用いた。化学療法前因子としては、シスプラチン(CDDP)ベースorカルボプラチン(CBDCA)ベース、抗癌剤投与量減量の有無(好中球減少による減量は除く)、手術から化学療法までの期間、手術前からの体重減少率、血液検査所見(好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数、総ビリルビン、クレアチニン、アルブミン、CRP)をデータとして用いた。

補助化学療法

術後病理病期II期以上の非小細胞肺癌に対してはCDDP併用化学療法を第一選択として行うが、高齢、腎機能低下などリスクのある症例では投与量を減量し、CBDCAベースにする場合もある。レジメンは基本的に外来担当医が決定した。

統計学的事項

連続変数はmeans±SDで示し、2群間の比較はMann-Whitney U testで行う。カテゴリー

変数における2群間の比較は、Pearson's chi-square test, Fisher's exact testを用いる。p値が0.05未満を統計学的に有意とする。すべての統計処理はJMP 14.0.を用いて行った。

結 果

上記の基準を満たした症例は58例であり、男性43人、女性15人、平均年齢は65.9±8.9歳であった。すべての患者はPerformance Status (PS)が0-1と良好であった。肺癌の組織型は腺癌が40例(69%)、扁平上皮癌が5例(8.6%)、腺扁平上皮癌が2例(3.4%)、大細胞癌が7例(12.1%)、多型癌が4例(6.9%)であった。病理病期はIIA期が2例(3.4%)、IIB期が29例(50%)、IIIA期が25人(43.1%)、IIIB期が2人(3.4%)であった。全患者背景を表1に示す。

手術は開胸手術が35例(60.3%)、胸腔鏡手術は23例(39.7%)であった。Grade 2以上の術後合併症は15例(25.9%)に見られた。

化学療法前因子を表2に示す。手術から術後化学療法までの期間は平均51.1±22.4日であった。また、術前から化学療法前にかけての体重変化率〔{(術後体重-術前体重)/術前体重}×100〕は-1.5±2.9%であった。施行されたレジメンはシスプラチンベースが46例(79.3%)であり、シスプラチン+ゲムシタビン(CDDP+GEM)が38例(65.5%)、シスプラチン+ビンORELビン(CDDP+VNR)が5例(8.6%)、シスプラチン+エトポシド(CDDP+VP-16)が4例(6.9%)、カルボプラチン+ゲムシタビン(CBDCA+GEM)が5例(8.6%)、カルボプラチン+パクリタキセル(CBDCA+PTX)が4例(6.9%)、カルボプラチン+nab-パクリタキセル(CBDCA+nabPTX)が2例(3.4%)であった。VP-16を用いたレジメンはいずれも大細胞癌に対して施行された。また、6例(10.3%)で抗癌剤の用量が減量された(好中球減少を認めた後の減量は含まない)。

好中球減少 Grade3-4は34例(58.6%)で認められ、25/34例(73.5%)が1クール目であった。レジメンによる内訳はCDDP+GEMが20/38例(52.6%)、CDDP+VNRが5/5例(100%)、

表 1. 全患者背景 (術前・手術因子)

	Mean \pm SD or number (%)
Patient background	
Age (years)	65.9 \pm 8.9
Male sex	43 (74.1 %)
Smoking history	46 (79.3 %)
Performance status 0 / 1 / \geq 2	53 (91.4%) / 5 (8.6%) / 0 (0%)
Preoperative body weight (kg)	60.7 \pm 9.4
FEV _{1.0} % (%)	75.2 \pm 9.6
%VC (%)	101.9 \pm 15.2
History of other malignancies	6 (10.3%)
Prior chemotherapy	3 (5.2%)
Histology	
Adeno	40 (69.0%)
Squamous	5 (8.6%)
Adenosquamous	2 (3.4%)
Large	7 (12.1%)
Pleomorphic	4 (6.9%)
Pathological stage (TNM ver. 8)	
IIA	2 (3.4%)
IIB	29 (50%)
IIIA	25 (43.1%)
IIIB	2 (3.4%)
Preoperative blood test	
Neutrophil (cells/mm ³)	3848 \pm 1371
Lymphocyte (cells/mm ³)	1684 \pm 643
Monocyte (cells/mm ³)	465 \pm 157
Hemoglobin (g/dL)	13.9 \pm 1.4
Platelet ($\times 10^4$ cells/ μ L)	24.9 \pm 6.9
Total bilirubin (mg/dL)	0.67 \pm 0.26
Creatinine (mg/dL)	0.75 \pm 0.19
Albumin (g/dL)	4.2 \pm 0.3
CRP (mg/dL)	0.38 \pm 0.80
Hemoglobin A1c (%)	6.0 \pm 1.1
CEA (ng/mL)	10.2 \pm 16.8
Surgical factors	
Thoracotomy procedure	35 (60.3%)
Operative time (min)	230 \pm 53
Blood loss (g)	75.1 \pm 95.9
Postoperative complications (\geq Grade 2)	15 (25.9%)

FEV_{1.0} %: Forced expiratory volume 1.0(sec) %, %VC: Percent vital capacity, CRP: C reactive protein, CEA: Carcinoembryonic antigen

表 2. 全患者背景 (化学療法前因子)

	Mean \pm SD or number (%)
Period between operation and chemotherapy (days)	51.1 \pm 22.4
Pre-chemotherapy body weight (kg)	59.7 \pm 9.3
Weight change ratio (%) *	-1.5 \pm 2.9
Cisplatin base	46 (79.3%)
Dose reduction before neutropenia	6 (10.3%)
Pre-chemotherapy blood test	
Neutrophil (cells/mm ³)	4010 \pm 1293
Lymphocyte (cells/mm ³)	1632 \pm 583
Monocyte (cells/mm ³)	487 \pm 146
Hemoglobin (g/dL)	13.3 \pm 1.3
Platelet ($\times 10^4$ cells/ μ L)	27.8 \pm 8.4
Total bilirubin (mg/dL)	0.63 \pm 0.29
Creatinine (mg/dL)	0.73 \pm 0.18
Albumin (g/dL)	4.0 \pm 0.3
CRP (mg/dL)	0.23 \pm 0.30

CRP: C reactive protein

CDDP+VP-16 が 3/4 例 (75%), CBDCA+PTX が 2/4 例 (50%), CBDCA+GEM が 3/5 例 (60%), CBDCA+nabPTX が 1/2 例 (50%) であった。G-CSF 製剤を使用したのは 21 例 (36.2%) であり、経過中に発熱性好中球減少を認めたのは 2 例 (3.4%) であった。

術前因子において好中球減少群と非減少群を比較したところ、リンパ球数が好中球減少群で有意に低値であった (1571 ± 662 cells/mm² vs 1845 ± 592 cells/mm², $p=0.03$)。手術因子においては好中球減少群と非減少群で有意な差を認めなかった (表 3)。化学療法前因子では、好中球減少群で有意な体重減少 ($-2.4 \pm 2.7\%$ vs $-0.2 \pm 2.4\%$, $p=0.004$) を認め、好中球数が有意に低値であった (3743 ± 1312 cells/mm² vs 4389 ± 1190 cells/mm², $p=0.05$) (表 4)。

単変量解析で有意差を認めた術前リンパ球数、化学療法前好中球数、体重減少率でロジスティック回帰分析を行ったところ、体重減少率が好中球減少における有意な危険因子であった (単位オッズ比 0.75, 95% 信頼区間 0.59-0.96, $p=0.02$) (表 5)。

考 察

プラチナ併用化学療法の臨床研究は過去に複数行われており、その中で好中球減少の頻度も報告されている。術後補助化学療法では、Winton ら、Douillard らがそれぞれ IB-IIB 期、IB-IIIA 期の非小細胞肺癌を対象として CDDP+VNR を使用し、好中球減少はそれぞれ 73%、85% であった^{3,4)}。進行肺癌においては、Ohe らは CDDP+GEM, CDDP+VNR, CDDP+irinotecan,

表 3. 好中球減少群と非減少群の比較（術前・手術因子）

	Neutropenia (+) (N = 34)	Neutropenia (-) (N = 24)	p value
Patient background			
Age (years)	66.0 ± 9.2	65.8 ± 8.7	0.60
Male sex	25 (73.5%)	18 (75.0%)	0.90
Smoking history	29 (85.3%)	17 (70.8%)	0.18
Preoperative body weight (kg)	59.2 ± 8.3	62.7 ± 10.6	0.18
FEV _{1.0} (%)	75.4 ± 10.3	74.9 ± 8.7	0.78
%VC (%)	102.7 ± 16.6	100.8 ± 13.2	0.81
History of other malignancies	2 (5.9%)	4 (16.7%)	0.22
Prior chemotherapy	2 (5.9%)	1 (4.2%)	1.0
Non-Adeno	13 (38.2%)	5 (20.8%)	0.16
pStage ≧ III	16 (47.1%)	11 (45.8%)	0.93
Preoperative blood test			
Neutrophil (cells/mm ³)	3770 ± 1291	3959 ± 1498	0.56
Lymphocyte (cells/mm ³)	1571 ± 662	1845 ± 592	0.03
Monocyte (cells/mm ³)	446 ± 134	492 ± 184	0.33
Hemoglobin (g/dL)	13.8 ± 1.3	13.9 ± 1.5	0.70
Platelet (× 10 ⁴ cells/μL)	23.7 ± 6.5	26.6 ± 7.1	0.31
Total bilirubin (mg/dL)	0.66 ± 0.26	0.70 ± 0.28	0.38
Creatinine (mg/dL)	0.76 ± 0.19	0.75 ± 0.21	0.52
Albumin (g/dL)	4.1 ± 0.4	4.2 ± 0.3	0.63
CRP (mg/dL)	0.50 ± 1.0	0.21 ± 0.28	0.84
Hemoglobin A1c (%)	6.0 ± 1.1	6.1 ± 1.1	0.56
CEA (ng/mL)	12.3 ± 20.4	7.0 ± 9.2	0.28
Surgical factors			
Thoracotomy procedure	21 (61.8%)	14 (58.3%)	0.80
Operative time (min)	232 ± 62	227 ± 56	0.63
Blood loss (g)	79.2 ± 103.4	69.3 ± 85.8	0.83
Postoperative complications (≧Grade 2)	9 (26.5%)	6 (25.0%)	0.90

FEV_{1.0} %: Forced expiratory volume 1.0(sec) %, %VC: Percent vital capacity, CRP: C reactive protein,

CEA: Carcinoembryonic antigen

表 4. 好中球減少群と非減少群の比較（化学療法前因子）

	Neutropenia (+) (N = 34)	Neutropenia (-) (N = 24)	p value
Period between operation and chemotherapy (days)	51.0 ± 19.0	51.3 ± 27.0	0.73
Pre-chemotherapy Body weight (kg)	57.8 ± 8.2	62.4 ± 10.2	0.06
Weight change ratio (%)	-2.4 ± 2.7	-0.2 ± 2.7	0.004
Cisplatin base	28 (82.4%)	18 (75%)	0.5
Dose reduction before neutropenia	3 (8.82)	3 (12.5)	0.68
Pre-chemotherapy blood test			
Neutrophil (cells/mm ³)	3743 ± 1312	4389 ± 1190	0.05
Lymphocyte (cells/mm ³)	1563 ± 578	1730 ± 587	0.28
Monocyte (cells/mm ³)	447 ± 146	525 ± 139	0.07
Hemoglobin (g/dL)	13.4 ± 1.1	13.2 ± 1.6	0.38
Platelet (× 10 ⁴ cells/μL)	27.3 ± 7.9	28.5 ± 9.3	0.74
Total bilirubin (mg/dL)	0.61 ± 0.33	0.65 ± 0.23	0.11
Creatinine (mg/dL)	0.72 ± 0.16	0.74 ± 0.21	0.98
Albumin (g/dL)	4.0 ± 0.3	4.0 ± 0.2	0.84
CRP (mg/dL)	0.22 ± 0.31	0.24 ± 0.29	0.97

CRP: C reactive protein

表 5. 好中球減少に関与する因子におけるロジスティック回帰分析

	Coefficient	Odds ratio	95% CI	p value
Preoperative lymphocyte count (cells/mm ³)	-0.0004	1.0	0.999-1.001	0.45
Pre-chemotherapy neutrophil count (cells/mm ³)	-0.0003	1.0	0.999-1.000	0.17
Weight change ratio (%)	-0.28	0.75	0.59-0.96	0.02

CI confidence interval

CBDCA+PTX を使用し、好中球減少の頻度はそれぞれ 63%, 83%, 74%, 88%であった⁹⁾。本研究ではレジメンごとの症例数が少ないために比較が困難であるが、CCDP+GEM のレジメンで好中球減少が少ない傾向は同様である。

進行肺癌に対するプラチナ併用化学療法においては、好中球減少の危険因子として、高齢、男性、低体重、BMI 低値、病期、PS 低下、腎機能低下、アルブミン低値、WBC 低値などが報告されている⁸⁾。術後補助化学療法は、術後生存に対する HR 0.89 (95% CI: 0.82 - 0.96) と有意な生存期間延長が報告されているが⁷⁾、全身状態不良のハイリスク症例では逆に好中球減少をはじめとした副作用による不利益が得られる効果を上回ることがしばしばある。そのため、プラチナ併用術後補助化学療法は一般的に、全身状態や PS が良好な症例に対して施行され、本研究でもすべての症例が PS 0-1 と良好である。体重減少は、進行肺癌においては悪液質の指標になり、進行肺癌に対するプラチナ併用化

学療法において、体重減少は好中球減少を含む副作用の有意な危険因子であるとされている¹⁰⁾。しかし、本研究のように全身状態良好でかつ肺癌の完全切除が得られた症例を対象とした場合には、疾患そのものだけでなく手術をはじめとした侵襲による総合的な予備能の低下を反映している可能性がある。

本研究は単施設のものであり、症例も少ないため、レジメンごとの検討ができていない。今後も症例の集積を行い、レジメンごとに検討を行うとともに体重減少に関与している因子の同定を行う必要がある。

結 語

原発性肺癌術後の体重減少はプラチナ併用術後補助療法における好中球減少の独立した危険因子である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

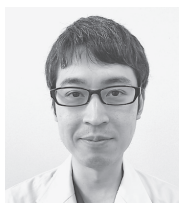
文 献

- 1) Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*, 311: 899-909, 1995.
- 2) Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 350: 351-360, 2004.
- 3) Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 352: 2589-2597, 2005.
- 4) Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 7: 719-727, 2006.
- 5) Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 19: 139-148, 2018.
- 6) Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, O'Brien ME, Spigel DR, Crinò L et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 33: 4007-4014, 2015.
- 7) Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*, 26: 3552-3559, 2008.
- 8) Cao X, Ganti AK, Stinchcombe T, Wong ML, Ho JC, Shen C et al. Predicting risk of chemotherapy-induced severe neutropenia: A pooled T analysis in individual patients data with advanced lung cancer. *Lung Cancer*, 141: 14-20, 2020.
- 9) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S et al. Randomized phase III study of cis-

platin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*, 18: 317-323, 2007.

10) Morio K, Minami T, Sozu T, Niki K, Kijima T, Uejima E et al. Weight Loss Associated with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Lung Cancer. *Chemotherapy*, 61: 256-261, 2016.

著者プロフィール



古谷 竜男 Tatuso Furuya

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器外科学・大学院生

略歴：2012年3月京都府立医科大学卒業

2012年4月～2014年3月 京都府立医科大学卒業臨床研修センター

2014年4月～2017年3月 京都府立医科大学附属病院呼吸器外科専攻医

2017年4月～2019年3月 市立大津市民病院呼吸器外科医員

2019年4月～京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程入学

現在に至る。

専門分野：肺悪性腫瘍，縦隔腫瘍，気胸

- 主な業績：1. Furuya T, Ii T, Yanada M, Toda S. Early chest tube removal after surgery for primary spontaneous pneumothorax. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 67: 794-799, 2019.
2. Furuya T, Kato D, Yamazaki S, Miyata N, Tsunozuka H, Okada S, Shimada J, Yanagisawa A, Inoue M. Microthymoma and microscopic thymomas associated with a thymic cyst without solid component. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 66: 303-306, 2018.
3. Furuya T, Tsunozuka H, Okada S, Kato D, Shimada J, Miyachi M, Iehara T, Hosoi H, Inoue M. Synchronous bilateral lung adenocarcinomas associated with vulvar rhabdomyosarcoma in a 15-year-old girl. *J Ped Surg Case Rep*, 33: 11-13, 2018.
4. Furuya T, Shimada J, Okada S, Tsunozuka H, Kato D, Inoue M. Successful treatment with afatinib for pancreatic metastasis of lung adenocarcinoma: a case report. *J Thorac Dis*, 9: E890-E893, 2017.