

ARTIGO ORIGINAL

Neoplasia do Pulmão associada à Tuberculose

JORGE DIONÍSIO, MARGARIDA CRISTÓVÃO,
AGOSTINHO COSTA, MARIA JOSÉ MELO

Sector de Oncologia Pneumológica
Serviço de Pneumologia 3 (Dir: Dr.^a Maria de Lourdes Vilas-Boas)
Hospital de Pulido Valente

RESUMO

A tuberculose e o cancro do pulmão são duas entidades clínicas distintas que podem aparecer em simultâneo, persistindo ainda muitas interrogações quanto à influência mútua de cada uma das entidades nosológicas.

Com o objectivo de avaliar a influência da tuberculose na sobrevida dos doentes com cancro do pulmão, procedemos a um estudo retrospectivo de 81 doentes (70 homens e 11 mulheres) com este diagnóstico que foram divididos em três grupos: Grupo I, com antecedentes de tuberculose pulmonar (n=21), Grupo II, com tuberculose activa em simultâneo (n=9) e Grupo III, sem história de tuberculose (n=45).

Verificámos que não havia diferenças significativas entre estes grupos no respeitante à distribuição por sexos, classes etárias, tipos histológicos, estadios anatómicos, terapêuticas efectuadas e resultados destas. Comparando as curvas de sobrevivência verificámos que o Grupo II apresentava uma sobrevida maior do que os restantes, embora estes resultados mereçam algumas reservas dado o pequeno número de doentes neste grupo.

Concluimos que a tuberculose não agrava o prognóstico da neoplasia do pulmão, sendo de referir que, na população estudada, a sobrevida dos doentes com tuberculose activa é maior do que a dos doentes com e sem antecedentes de tuberculose.

Palavras-chave: Tuberculose, neoplasia do pulmão, sobrevida

Recebido para publicação em 94.11.24

Aceite para publicação em 95.2.24

SUMMARY

Tuberculosis and lung cancer are two different diseases which can occur simultaneously, questioning the causality of the association.

To evaluate the influence of tuberculosis in the survival of patients with lung cancer, we reviewed the clinical records of patients with this disease, and divided them into three groups: group I with preceding tuberculosis (n=21), group II with coexistent active tuberculosis (n=9) and group III without past or present tuberculosis (n=45).

We found no differences between the groups relating to sex, age, histological type, anatomic staging, therapeutic approaches and their results.

Analyzing the survival rates, group II patients survived for a longer period than patients in other groups (however the overall number of patients is sparse).

We conclude that tuberculosis doesn't worsen the prognosis of lung cancer and, in this particular group, the survival of patients with active tuberculosis is longer than that of the patients without tuberculosis.

Key-words: Tuberculosis, lung cancer, survival

INTRODUÇÃO

A primeira referência ao aparecimento concomitante do carcinoma broncogénico e tuberculose pulmonar remonta ao século passado (1).

Nas primeiras décadas deste século, esta associação era considerada rara, provavelmente devido à morte precoce de muitos doentes com tuberculose e à raridade do cancro do pulmão (2).

Nas décadas de 50 e 60, o aumento da incidência do cancro do pulmão e a maior sobrevivência dos doentes com tuberculose levou a que a coincidência destas doenças fosse notada com mais frequência, admitindo-se mesmo que as lesões fibróticas residuais de tuberculose pulmonar pudessem favorecer o aparecimento de carcinoma brônquico (3).

Nos anos 60 e 70 são várias as referências a esta associação, sugerindo alguns autores que o prognóstico dos doentes com ambas as doenças era pior do que os doentes com cancro do pulmão isoladamente (4,5). Outros autores sugeriam o inverso, que os doentes com ambas as patologias tinham uma maior sobrevivência (6,7).

Mais recentemente, o número de referências na literatura a esta associação tem vindo a diminuir, provavelmente em relação com o facto da incidência da tuberculose nos anos 70 e 80 ter diminuído nos países industrializados.

Com o objectivo de caracterizar a população

com ambas as patologias e avaliar a influência da tuberculose na sobrevivência dos doentes com cancro do pulmão, procedemos a um estudo retrospectivo dos processos dos doentes internados no Sector de Oncologia Pneumológica do Serviço de Pneumologia 3 do Hospital de Pulido Valente entre os anos de 1988 e 1993.

DOENTES E MÉTODOS

Num universo de 661 doentes internados entre os anos de 1988 e 1993 com o diagnóstico de cancro do pulmão, encontramos 45 com antecedentes de tuberculose e 13 com tuberculose activa, tendo sido avaliados 27 do primeiro grupo (Grupo I) e 9 do segundo (Grupo II), uma vez que nos restantes processos não havia informação suficiente. Analisámos igualmente 45 processos de doentes (Grupo III) sem história de tuberculose, para comparação com os grupos anteriores.

Em todos os doentes, avaliámos idade, sexo, diagnóstico histológico, estadiamento, terapêuticas efectuadas e sua resposta. Comparámos frequências entre os diversos grupos através do χ^2 . O tempo de sobrevivência foi calculado desde a data do diagnóstico até à data do falecimento ou até 31 de Dezembro de 1993, para os doentes que se encontravam vivos nessa altura. Efectuámos curvas de sobrevivência obtidas pelas estimativas de

Kaplan-Meier e testámos a igualdade entre as curvas com o teste de log-rank.

RESULTADOS

A distribuição das idades dos 81 doentes com neoplasia do pulmão encontra-se descrita no Quadro I.

tipos histológicos distribuem-se segundo o Quadro III.

Quanto ao estadiamento dos tumores, a amostra é composta por 18 doentes com estadio IIIb (43.2%) e 28 com estadio IV (34.6%).

A distribuição dos estadios anatómicos pelos grupos I, II e III é dada pelo Quadro IV.

No respeitante à terapêutica efectuada, a quimioterapia tomou papel preponderante uma vez

QUADRO I

Distribuição da amostra por classes etárias

Classes etárias	Grupo I		Grupo II		Grupo III	
	n	%	n	%	n	%
< 40	1	3.7	1	11.1	3	6.7
41-50	3	11.1	3	33.3	5	11.1
51-60	6	22.2	1	11.1	14	31.1
61-70	17	63.0	4	44.5	21	46.7
≥ 70	0	0.0	0	0.0	2	4.4
Total	27	100	9	100	45	100

É possível observar que a classe etária com maior representatividade nesta população é a dos 61 aos 70 anos, com 52% do total de doentes, sendo o grupo I aquele que apresenta maior número de indivíduos nesta classe (63%).

A **média das idades** dos doentes é de 57.4 anos, no entanto por grupos é:

Grupo I — 59.2 anos; Grupo II — 53.2 anos; Grupo III — 57.2 anos

A amostra é essencialmente composta por indivíduos do sexo masculino, verificando-se que dos 81 doentes, 70 são do sexo masculino (86.4%), e apenas 11 do feminino (13.6%).

Esta distribuição não se altera muito quando estratificamos em cada um dos grupos em estudo, Quadro II.

Do total dos 81 doentes, 45 apresentaram um diagnóstico de carcinoma epidermóide (55.6%), 16 de adenocarcinoma (19.7%) e 20 de carcinoma indiferenciado (24.7%).

Estratificando pelos três grupos, os diferentes

que os estadios dos doentes eram predominantemente não cirúrgicos (Quadro V).

A resposta à terapêutica nos 81 casos de neoplasia do pulmão foi: 47 sem resposta (SR — 58.0%), 3 com resposta mínima (RM — 3.7%), 18 com resposta parcial (RP — 22.2%), 6 com resposta total (RT — 7.4%) e 7 não avaliáveis (N.AV — 8.6%).

Esta distribuição entre os grupos é dada pelo Quadro VI.

Os tempos de sobrevivência (medidos em meses) em cada um dos grupos é dado pelo Quadro VII.

As curvas de sobrevivência obtidas pelas estimativas de Kaplan-Meier, observam-se no gráfico da Fig. 1.

Pelo gráfico, é possível observar que os indivíduos com tumor maligno do pulmão e sem qualquer história de tuberculose são aqueles que menor sobrevivência apresentam. Apenas um indivíduo permanece vivo fazendo com que ao fim de 24

QUADRO II

Distribuição da amostra por sexo

Sexo	Grupo I		Grupo II		Grupo III	
	n	%	n	%	n	%
Masculino	24	88.9	7	77.8	39	86.7
Feminino	3	11.1	2	22.2	6	13.3
Total	27	100	9	100	45	100

QUADRO III

Distribuição da amostra por diagnóstico histológico

Diagn. Histológicos	Grupo I		Grupo II		Grupo III	
	n	%	n	%	n	%
Car. Epidermoide	16	59.3	6	66.7	23	51.1
Adenocarcinoma	5	18.5	2	22.2	9	20.0
Carc. Indiferenciado	6	22.2	1	11.1	13	28.9
Total	27	100	9	100	45	100

QUADRO IV

Distribuição da amostra por estadios anatómicos

Estadios	Grupo I		Grupo II		Grupo III	
	n	%	n	%	n	%
IIIa	6	22.2	0	0.0	12	26.7
IIIb	15	55.6	3	33.3	17	37.8
IV	6	22.2	6	66.7	16	35.5
Total	27	100	9	100	45	100

QUADRO V

Distribuição da amostra por terapêutica efectuada
(QT - quimioterapia, RT - radioterapia, C - cirurgia)

Terapêutica	Grupo I		Grupo II		Grupo III	
	n	%	n	%	n	%
QT	19	70.4	6	66.7	28	62.2
QT+RT	4	14.8	1	11.1	8	17.8
RT	0	0	0	0	0	0
C+QT	0	0	1	11.1	4	8.9
C+RT	0	0	0	0	1	2.2
C+QT+RT	3	11.1	1	11.1	3	6.7
STER	1	3.7	0	0	1	2.2
Total	27	100	9	100	45	100

QUADRO VI

Distribuição da amostra por resposta à terapêutica

Resposta à terapêutica	Grupo I		Grupo II		Grupo III	
	n	%	n	%	n	%
SR	14	51.9	6	66.7	27	60.0
RM	3	11.1	0	0.0	0	0.0
RP	3	11.1	2	22.2	13	28.9
RT	4	14.8	0	0.0	2	4.4
NAV	3	11.1	1	11.1	3	6.7
Total	27	100	9	100	45	100

QUADRO VII

Percentis dos tempos de sobrevivência dos 3 grupos

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Quartil Inferior	4.0	6.5	4.0
Mediana	9.5	13.0	6.0
Quartil Superior	15.39	27.94	11.75

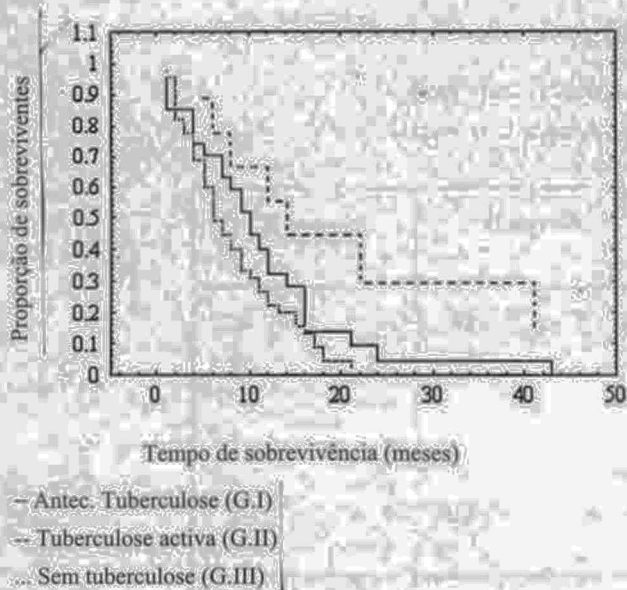


Fig. 1 — Curvas de sobrevivência para indivíduos com cancro do pulmão

meses apenas 0.02% sobrevivam.

Em termos de sobrevivência, o grupo dos indivíduos com tumor maligno do pulmão e com antecedentes de tuberculose sobrevive mais do que o grupo anterior, no entanto o seu comportamento não difere muito até aos 15 meses, aproximadamente. A partir dessa altura dá-se uma diminuição do declive, verificando-se que existe sobrevivência até aos 43 meses.

A curva que apresenta maior índice de sobrevivência é a que corresponde a indivíduos com tumor maligno do pulmão e tuberculose activa, os quais têm um índice de sobrevivência de 15% (motivado pelos indivíduos ainda vivos).

Utilizando o teste de *log-rank* para testar igualdades entre estas curvas, obtiveram-se os seguintes resultados:

— Hipótese: Sobrevivência no Grupo I = Sobrevivência no Grupo II

Estatística de teste = 1.85 valor-p = 0.064 (n.s.)

— Hipótese: Sobrevivência no Grupo I = Sobrevivência no Grupo III

Estatística de teste = -1.34 valor-p = 0.177 (n.s.)

— Hipótese: Sobrevivência no Grupo II = Sobrevivência no Grupo III

Estatística de teste = -3.11 valor-p = 0.002 ($p < 0.05$)

Assim, pode dizer-se que, para um nível de significância de 5%, a sobrevivência de indivíduos com tumor maligno do pulmão e sem tuberculose (Grupo III) difere significativamente da sobrevivência de indivíduos com neoplasia do pulmão e com tuberculose activa simultânea (Grupo II).

Quanto aos doentes que têm antecedentes de tuberculose (Grupo I), a sobrevivência não difere significativamente da dos outros dois grupos, para um nível de significância de 5%.

DISCUSSÃO

Analisámos a sobrevivência dos indivíduos com tumor maligno do pulmão em função da presença ou ausência de tuberculose activa e dos antecedentes de tuberculose.

É importante assinalar que o grupo de doentes com tuberculose activa apenas apresenta 9 elementos, o que poderá não traduzir o seu verdadeiro comportamento caso tivesse uma maior representatividade.

De notar ainda, que esta análise se refere a um período fixo — 1 Janeiro de 1988 a 31 de Dezembro de 1993 — e que os indivíduos entraram para o estudo em diferentes momentos ao longo deste período. A maioria faleceu ao longo do estudo, sendo os seus tempos de sobrevivência calculados desde a data do diagnóstico até à data em que se regista o óbito. Quanto aos doentes que se mantêm vivos — as chamadas observações censuradas — os seus tempos de sobrevivência foram contados desde a data do diagnóstico até 31 de Dezembro de 1993, data da conclusão do estudo.

Apesar das limitações referidas, é bem visível que a curva de sobrevivência dos indivíduos do Grupo II se destaca das outras duas. Assim, a sobrevivência do grupo dos doentes com tuberculose activa associada à neoplasia pulmonar é maior do que a dos restantes, mas devido ao pequeno número de doentes deste grupo, esta conclusão não pode ser encarada como definitiva, pelo que se sugerem novos estudos para a confirmarem.

As diferenças de sobrevivência nos doentes com e sem tuberculose associada ao cancro do pulmão são controversas entre os diversos autores. A maioria referem um pior prognóstico, motivado por um atraso de diagnóstico da neoplasia do pulmão, quando as alterações clínicas e radiológicas podem ser explicadas por um processo fibrótico sequelar sobreinfectado, ou pelo aparecimento

de uma tuberculose activa confirmada com baciloscopias positivas (9,10,11,12).

Os autores que encontram uma sobrevida maior, não apresentam geralmente uma explicação concreta para o facto (6,7).

Estudos recentes mostraram elevadas proporções de linfócitos T $\gamma\delta$ no sangue periférico em doentes com tuberculose pulmonar quando comparados com outros grupos de patologias e com indivíduos saudáveis. Esta elevada proporção estaria relacionada com a activação das células T pelo *Mycobacterium tuberculosis* (13,14).

Uma das funções dos linfócitos T $\gamma\delta$ observada foi a sua capacidade de lisar células tumorais. Esta citólise poderia actuar como uma segunda linha de defesa para suprimir o crescimento tumoral, para além das células NK (*Natural Killer*) que seriam a primeira linha de vigilância na defesa contra o tumor (13,14).

Outra das funções dos linfócitos T $\gamma\delta$ seria a secreção de IL2 (Interleucina 2), factor de crescimento produzido essencialmente pelas células T activadas com um papel importante na amplificação da resposta imune. A IL2 estimula a proliferação de linfócitos T citotóxicos e *helper*, células LAK (*Lymphokine Activated Killer*) e macrófagos, tendo todas estas células uma participação na resposta anti-tumoral (13-16).

Poderão estes efeitos estar relacionados com a maior sobrevida encontrada nos doentes com tuberculose pulmonar e cancro do pulmão em simultâneo?

Muito antes de serem conhecidos estes complexos mecanismos de imunomodulação, foi reconhecido que o sistema imunitário tinha uma participação importante na história natural das neoplasias, v.g. regressão espontânea de tumores e maior incidência de neoplasias em doentes com imunodeficiências (17).

Não admira por isso, que, desde há muito tenham sido feitas tentativas de imunoterapia inespecífica com várias substâncias, entre as quais a BCG.

Apesar de se ter constatado uma maior sobrevida nos doentes com cancro do pulmão e teste de tuberculina positiva (18), os resultados obtidos com o BCG, administrado de diversas formas (aerossol, intradérmico, intrapleural, intratumoral) nunca foram muito convincentes, registando-se grande discordância entre os diversos estudos no respeitante à influência do BCG na sobrevida dos

doentes com cancro do pulmão (19,20).

Como se disse, outras substâncias têm sido utilizadas como modificadores da resposta biológica. Na nossa Unidade utilizámos há alguns anos a Timopentina num grupo de 38 doentes tendo-se constatado melhoria dos parâmetros laboratoriais que reflectem a imunidade celular (Multitest, contagem diferencial dos linfócitos), da qualidade de vida e da sobrevida mediana dos doentes tratados com Timopentina (21).

Actualmente decorrem ensaios nomeadamente com IL2 isolada ou associada às LAK *cells*, sendo a experiência no cancro do pulmão, ainda limitada (19,22).

O aparecimento de tuberculose e de outras micobacterioses em doentes submetidos a quimioterapia citostática e radioterapia é outro problema que se levanta hoje em dia (23,24), havendo autores que referem serem os corticóides os principais responsáveis pelas infecções a micobactérias nos doentes tratados com citostáticos (25).

A terapêutica dos indivíduos com neoplasia do pulmão e sequelas de tuberculose deve ser a indicada para a neoplasia, associada a profilaxia com isoniazida. No caso da neoplasia do pulmão associada a tuberculose activa devem tratar-se as duas situações de acordo com os critérios habituais (26). O uso de radioterapia é controverso havendo autores que afirmam que a tuberculose permanece controlada apesar da radioterapia (27), embora haja referência ao aparecimento de infecção pulmonar por micobactérias, nomeadamente a *Mycobacterium avium-intracellulare complex*, após terapêutica com irradiação por neoplasia da mama (28).

CONCLUSÕES

Este estudo retrospectivo incidiu sobre 81 doentes (70 homens e 11 mulheres) com carcinoma brônquico que subdividimos em três grupos: grupo I (n=27) com antecedentes de tuberculose pulmonar; grupo II (n=9) com tuberculose em actividade; grupo III (n=45) sem história de tuberculose progressa ou actual.

Não havia diferenças com significado estatístico entre estes grupos quanto à distribuição por sexos, classes etárias, tipos histológicos, estadios anatómicos, terapêuticas e resultados destas. Quando comparámos as curvas de sobrevivência, veri-

ficamos que o grupo II, que tinha concomitantemente neoplasia pulmonar e tuberculose activa, apresentava uma diferença significativa ($p < 0,05$), embora este resultado mereça algumas reservas dado o pequeno número de doentes incluídos neste grupo. Na comparação da sobrevivência dos outros grupos não se encontraram diferenças significativas.

Tal como outros autores que se têm dedicado a este assunto não encontramos uma explicação

concreta para estas diferenças nas curvas de sobrevivência, sendo necessário alargar o estudo, com inclusão de mais doentes e análise de outros factores de prognóstico.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem à Dr.^a Sonia Dória Nóbrega a análise estatística efectuada.

BIBLIOGRAFIA

1. BAYLE CH: Recherches sur la Phtisie Pulmonaire, Gabon, Paris, 1810.
2. CAREY JM, GREAR AE: Bronchogenic carcinoma complicating pulmonary tuberculosis: A report of 8 cases and a review of 140 cases since 1932. *Ann Med Int* 49, 161, 1958.
3. GREENBERG SD et al. Coexistence of carcinoma and tuberculosis of the lung. *Am Rev Resp Dis* 90, 67, 1964.
4. TUNNEL W, YEONG-CHEOL KOH, ADKIN PC: The dilemma of coincident active pulmonary tuberculosis and carcinoma of the lung. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 62 (4), 563-567, 1971.
5. GOURIN A, LYONS H. Concurrent pulmonary tuberculosis and bronchogenic carcinoma. Experience in large municipal hospital. *NY State J Med*, 74, 13 2367-2371, 1974.
6. STEINITZ R: Pulmonary tuberculosis and carcinoma of the lung. A survey from two populations — based disease registers. *Am Rev Resp Dis*, 92, 758-66, 1965.
7. MC QUARIE DG — Tuberculosis and carcinoma of the lung. *Dis Chest*, 54, 29-34, 1968.
8. CLIFFTON EE, B. Bit-Alkhas Irani — Pulmonary tuberculosis and cancer — *NY State J Med*, 70,2,274-8, 1970.
9. EVARISTO MG, COSTA A, NUNES C, et al — Associação da tuberculose pulmonar e carcinoma brônquico. *Arquivos da SPPR*, Vol V, n.º 2, 25-30, 1988.
10. BONCHEK L. Diagnosis of lung cancer in tuberculosis patients. Use of tuberculin skin test and serum protein electrophoresis. *Chest*, 60(3), 256-259, 1971.
11. YOEH MING TING, CHURCH W, RAVIKRISHNAN KP — Lung carcinoma superimposed on pulmonary tuberculosis. *Radiology*, 119, 307-12, 1976.
12. BENOYA R, POLK J, RAJU P et al. Concurrent pulmonary tuberculosis and pulmonary carcinoma. *Thorax*, 26, 384-6, 1971.
13. MASAMI ITO, KOJIRO N, IKADA TOSHIYUKI et al. Increased proportions of peripheral blood $\gamma\delta$ T cells in patients with pulmonary tuberculosis. *Chest*, 102 (1), 195-197, 1992.
14. MUNK M, GATRILL A, KAUFMAN S. Target cell lyses and IL2 secretion by $\gamma\delta$ T lymphocytes after activation with bacteria. *The Journal of Immunology*, 145 (8), 2434-2439, 1990.
15. FELDMAN M, PORGADOR A, MANDELOIM O, PLASKIN D, EISENBACH L — Tumor Invasion and Metastasis: Immunotherapy via Gene Therapy in Motta G. Editor — Lung Cancer, *Frontiers in Science and Treatment* Ed. Grafica, Genova, pag 67-82, 1994.
16. MONTEIRO J, TEIXEIRA E. Imunidade e Cancro in Sotto-Mayor R., Teixeira E, Maçanita J. *Oncologia Pneumológica*, Ed. Permaneyer Portugal, pag 49-61, 1993.
17. RAVEN R. The Theory and Practice of Oncology — Historical evolution and present principles. The Parthenon Publishing Group pag 325, 327, 1990.
18. NOGUEIRA TB, MAÇANITA J, VILLAR TG — Valor prognóstico da prova tuberculínica no cancro do pulmão. *Temas Pneumológicos*. *Med Torac* (ed), 185-93, 1980.
19. BUGALHO DE ALMEIDA A. — Imunoterapia in Sotto-Mayor R., Teixeira E, Maçanita J. *Oncologia Pneumológica*, Ed. Permaneyer Portugal, pag 129-133, 1993.
20. MATTHAY R. Immuno-adjvant Therapy for Lung Cancer. A critical review. *Clinics in Chest Med*. 3 (2), 423-440, 1982.
21. DOMINGOS A, COSTA A, CRISTOVÃO M, MELO M.J. — Tymo-pentin in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) — Stage III - b/IV. *Lung Cancer* 7 (Suppl) — Abstract — pag 150, 1991.
22. ROSENBERG S, LOTZE M, MULL L et al — A progress report on the treatment of 157 patients with

NEOPLASIA DO PULMÃO ASSOCIADA À TUBERCULOSE

- advanced cancer using lymphokine — activated Killer cell and Interleukin 2 alone. *N. Engl. J. Med.* 316 (15) 889-897, 1987.
23. ROLSTON K, JONES P, FAINSTEIN V et al. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria in patients with cancer. *Chest*, 87(4), 503-6, 1985.
 24. ZVETINA JR, MALIWAN N, FREDERICK WE et al. *Mycobacterium Kansasii* infection following primary pulmonary malignancy. *Chest*, 102(5), 1460-3, 1992.
 25. NAGATA N, NIKAIDO Y, KIDO M et al. Terminal pulmonary infections in patients with lung cancer. *Chest*, 103(6), 1739-42, 1993.
 26. SENDÓN JL. Cancer primitivo de pulmony tuberculosis pulmonar. *Rev Clin Esp*, 116 (4), 363-8, 1970.
 27. FULKERSON L, PERLMUTTER G, ZACK M et al. Radiotherapy in chest malignant tumors associated with pulmonary tuberculosis. *Radiology*, 106, 645-8, 1973.
 28. RUMANS L. Pulmonary mycobacteriosis and malignancy. Presumed activation by irradiation. *Cancer*, 46, 1581-3, 1980.