



Efeito da coexistência de câncer sólido extrapulmonar avançado na progressão da doença pulmonar por complexo *Mycobacterium avium*

Rei Inoue¹, Keisuke Watanabe¹, Yusuke Saigusa², Nobuyuki Hirama³, Yu Hara¹, Nobuaki Kobayashi¹, Makoto Kudo³, Takeshi Kaneko¹

1. Department of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Kanagawa, Japan.
2. Department of Biostatistics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Kanagawa, Japan.
3. Respiratory Disease Center, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Kanagawa, Japan.

Recebido: 24 junho 2020.

Aprovado: 3 novembro 2020.

Trabalho realizado na Yokohama City University Graduate School of Medicine e no Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Kanagawa, Japan.

RESUMO

Objetivo: Embora tenha sido demonstrado que a doença pulmonar por *Mycobacterium avium complex* (MAC, complexo *M. avium*) está associada a câncer de pulmão e neoplasias hematológicas, há poucos estudos sobre sua relação com outros tipos de câncer. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da coexistência de tumores sólidos extrapulmonares avançados na progressão da doença pulmonar por MAC. **Métodos:** Estudo retrospectivo de pacientes diagnosticados com doença pulmonar por MAC, segundo os critérios da *American Thoracic Society* (ATS), entre outubro de 2005 e março de 2019. Os pacientes foram divididos em três grupos: grupo câncer em estágio avançado (grupo CEA), grupo câncer em estágio inicial (grupo CEI) e grupo sem câncer (grupo controle). Progressão da doença pulmonar por MAC foi definida como exacerbação observada em exame de imagem. As características dos pacientes e o tempo para progressão foram comparados entre os três grupos. **Resultados:** Um total de 286 pacientes preencheu os critérios diagnósticos da ATS para doença pulmonar por MAC, sendo 128 deles excluídos. Dos 158 pacientes restantes, 20 (7,0%) eram do grupo CEA, 36 (12,6%), do grupo CEI e 102 (35,7%), do grupo controle. A mediana de tempo para progressão nos grupos CEA, CEI e controle foi de 432, 3.595 e 2.829 dias, respectivamente ($p < 0,01$). Um modelo de riscos proporcionais demonstrou que os preditores significativos de progressão da doença pulmonar por MAC foram câncer em estágio avançado (razão de risco [RR] = 6,096; 95%IC: 2,688-13,826; $p < 0,01$), lesões cavitárias (RR = 2,750; 95%IC: 1,306-5,791; $p < 0,01$) e pontuação alta no sistema Nódulo-Infiltração-Cavidade-Ectasia (RR = 1,046; 95%IC: 1,004-1,091; $p = 0,033$). **Conclusões:** A coexistência de tumor sólido extrapulmonar avançado poderia acelerar a progressão da doença pulmonar por MAC.

Descritores: Micobactérias não tuberculosas; Complexo *Mycobacterium avium*; Neoplasias; Radiografia.

INTRODUÇÃO

A prevalência de doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas (MNT) está aumentando em todo o mundo,⁽¹⁻⁴⁾ e a doença pulmonar por *Mycobacterium avium complex* (MAC, complexo *M. avium*) é o tipo mais comum.⁽⁵⁻⁸⁾ No entanto, avanços no tratamento têm melhorado o prognóstico de pacientes com tumores malignos.^(9,10) Embora a doença pulmonar por MNT esteja associada a câncer de pulmão e neoplasias hematológicas,⁽¹¹⁻¹⁵⁾ há poucos estudos sobre sua relação com outros tipos de câncer. Portanto, decidimos investigar a relação da doença pulmonar por MAC com neoplasias que não câncer de pulmão e neoplasias hematológicas. O objetivo específico deste estudo foi avaliar o efeito da coexistência de tumor sólido extrapulmonar avançado na progressão da doença pulmonar por MAC.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de pacientes que foram submetidos a pesquisa de BAAR entre outubro de 2005 e março de 2019 no Hospital da Universidade da Cidade de Yokohama e no Centro Médico da Universidade da Cidade de Yokohama. Selecionamos pacientes que preencheram os critérios da *American Thoracic Society* (ATS) para doença pulmonar por MNT.⁽¹⁶⁾ Em seguida, selecionamos apenas aqueles com doença pulmonar por MAC (causada por infecção por *M. avium* ou *M. intracellulare*), com ou sem câncer. Os pacientes que haviam sido diagnosticados com câncer após serem diagnosticados com doença pulmonar por MAC foram excluídos, como também aqueles com câncer de pulmão ou neoplasias hematológicas. Os pacientes com diagnóstico pré-existente de tumor maligno sólido extrapulmonar

Endereço para correspondência:

Keisuke Watanabe. Department of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama, Kanagawa, 236-0004, Japan.

Tel.: 81 45 352-7962, Fax: 81 45 352-7963. E-mail: YCUmedRDCkw@yahoo.co.jp

Apoio financeiro: Nenhum.

foram divididos em dois grupos: grupo câncer em estágio avançado e grupo câncer em estágio inicial. O grupo câncer em estágio avançado incluiu pacientes sem indicação de tratamento curativo, incluindo cirurgia e radioterapia. O grupo câncer em estágio inicial consistiu em pacientes que podiam ser tratados de forma curativa. Separadamente dos grupos câncer em estágio avançado e câncer em estágio inicial, avaliamos um grupo controle de pacientes com doença pulmonar por MAC sem histórico de câncer ou complicações. Especificamente, foram excluídos pacientes com doenças respiratórias crônicas, doenças autoimunes ou doenças que podem alterar o sistema imunológico.

Os grupos foram comparados quanto a características basais dos pacientes como idade, sexo, tabagismo, número de segmentos pulmonares acometidos, espécie de *Mycobacterium* envolvida, sintomas, esfregaço para BAAR, doença cavitária, pontuação no sistema Nódulo-Infiltração-Cavidade-Ectasia (NICE)⁽¹⁷⁾ e histórico de quimioterapia (definido como recebimento de quimioterapia citotóxica antes do diagnóstico de doença pulmonar por MAC). Para a avaliação da progressão da doença, cada pulmão foi dividido em três segmentos (lobo superior, lobo médio e lobo inferior para o pulmão direito e segmento superior, segmento lingular e lobo inferior para o pulmão esquerdo) e os locais de lesão foram contados. As lesões contadas foram registradas em número de segmentos pulmonares acometidos. As lesões foram definidas como nódulos, cavidades ou bronquiectasias com múltiplos pequenos nódulos e foram avaliadas por TC de tórax.

O sistema de pontuação NICE foi utilizado como outro método de avaliação de imagem.⁽¹⁷⁾ O sistema é utilizado para classificar a extensão e os conteúdos da doença pulmonar por MNT nas radiografias de tórax. Resumidamente, cada pulmão foi dividido em três zonas, totalizando seis zonas. Os pulmões esquerdo e direito foram divididos em parte acima da carina, parte entre a carina e a veia pulmonar inferior e parte abaixo da veia pulmonar inferior. Em cada zona, cada um dos quatro itens (N, nódulo; I, infiltração; C, cavidade; E, ectasia) recebeu pontuação 0 se não houvesse achados anormais, 1 se houvesse acometimento de < 25% da zona, 2 se houvesse acometimento de 25-50% da zona, 3 se houvesse acometimento de 50-75% da zona ou 4 se houvesse acometimento de > 75% da zona. Portanto, a pontuação máxima era de 96 pontos (4 pontos para cada um dos quatro itens em cada uma das seis zonas).

O desfecho principal foi a progressão da doença pulmonar por MAC, definida como aumento progressivo de nódulos, infiltrações, cavidades ou bronquiectasias nas radiografias de tórax de acompanhamento,^(18,19) segundo dois pneumologistas. Fatores que poderiam ser preditores desse resultado foram identificados e analisados.

O estudo foi aprovado pelos comitês de revisão da Escola Médica de Pós-Graduação da Universidade da Cidade de Yokohama (Referência no. B171200032) e do Centro Médico da Universidade da Cidade de Yokohama

(Referência no. B190300054). Em razão da natureza retrospectiva deste estudo, foi concedida a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

Análise estatística

O tempo para progressão foi comparado entre os grupos câncer em estágio avançado, câncer em estágio inicial e controle por meio de curvas de Kaplan-Meier. Um modelo *time-to-event* foi escolhido com base em estudos anteriores.^(20,21) Foi realizada análise multivariada para avaliar o efeito da coexistência de tumor sólido extrapulmonar avançado na progressão da doença pulmonar por MAC. Variáveis foram extraídas por meio da análise de regressão *stepwise*, e utilizou-se um modelo de riscos proporcionais para as variáveis extraídas. A análise de regressão *stepwise* incluiu as seguintes variáveis: câncer em estágio avançado, câncer em estágio inicial, idade, sexo, tabagismo, número de segmentos pulmonares acometidos, espécie de *Mycobacterium* envolvida, sintomas, esfregaço para BAAR, doença cavitária, pontuação no sistema NICE e histórico de quimioterapia. Utilizando o modelo de riscos proporcionais para essas variáveis, com progressão da doença pulmonar por MAC como desfecho, conseguimos identificar e analisar os fatores que poderiam ser preditores dessa progressão.

Os dados são apresentados em forma de média \pm desvio-padrão ou mediana (variação). Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa JMP, versão 15 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). Variáveis contínuas foram comparadas por meio do teste t ou do teste U de Mann-Whitney. Para variáveis nominais, as comparações foram realizadas com o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos, e todos os testes foram bicaudais. Os preditores de progressão da doença pulmonar por MAC foram determinados por análise de regressão *stepwise* baseada no critério de informação de Akaike e em um modelo de riscos proporcionais. Curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para comparar o tempo para progressão da doença pulmonar por MAC segundo o grupo. O teste de *log-rank* foi utilizado para comparar o tempo para progressão da doença pulmonar por MAC entre os grupos.

RESULTADOS

A Figura 1 apresenta o processo de seleção de pacientes. Um total de 286 pacientes preencheu os critérios da ATS, dos quais 83 foram diagnosticados com câncer antes de serem diagnosticados com doença pulmonar por MAC. Dos 83 pacientes com câncer elegíveis, 27 tinham câncer de pulmão ou neoplasia hematológica e, portanto, foram excluídos. Assim, incluímos 56 pacientes com diagnóstico pré-existente de tumor maligno sólido extrapulmonar. Desses 56 pacientes, 20 foram alocados no grupo câncer em estágio avançado e 36, no grupo câncer em estágio inicial. Um total de 197 pacientes não tinha câncer,

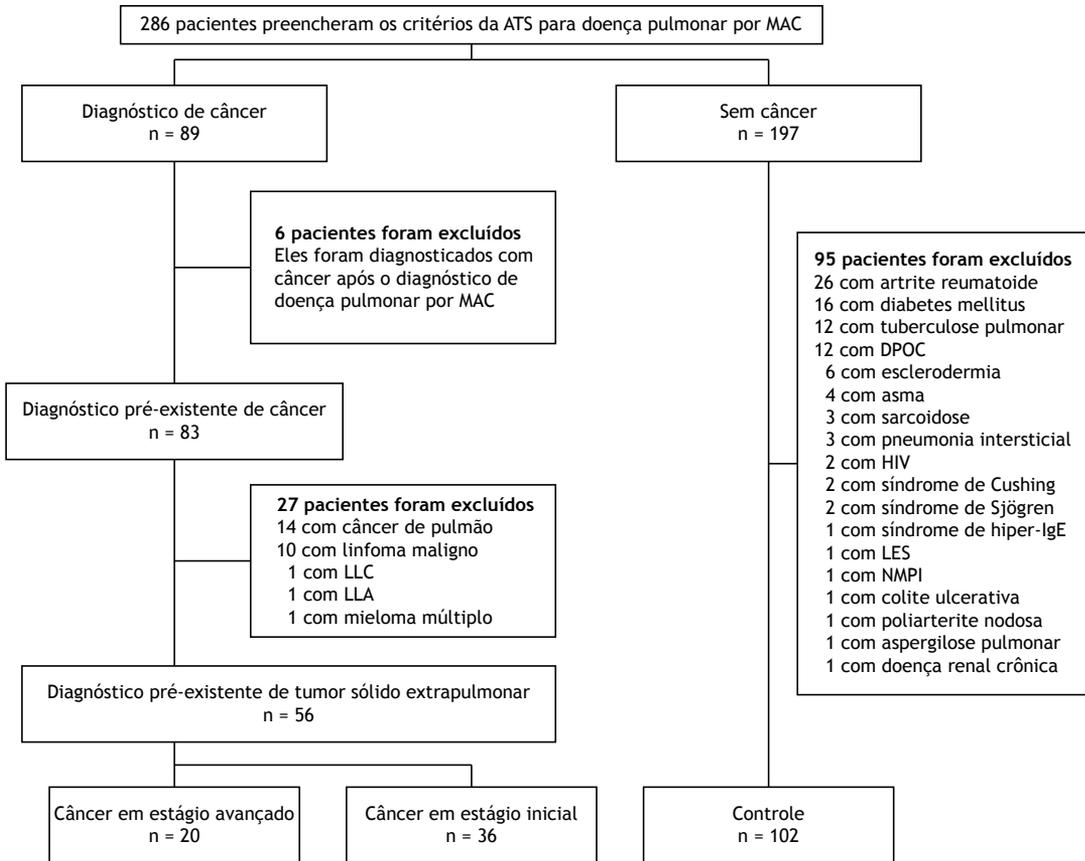


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de pacientes com doença pulmonar por *Mycobacterium avium complex* (MAC, complexo *M. avium*). ATS: *American Thoracic Society*; LLC: leucemia linfocítica crônica; LLA: leucemia linfocítica aguda; LES: lúpus eritematoso sistêmico; e NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal.

embora 95 deles tivessem doença respiratória crônica ou doença que poderia levar a comprometimento da função imunológica e foram excluídos. Portanto, o grupo de pacientes sem complicações (o grupo controle) consistiu em 102 pacientes.

A Tabela 1 apresenta as características dos pacientes. Dos 20 pacientes do grupo câncer em estágio avançado, 10 (50,0%) eram do sexo feminino, contra 24 (66,7%) dos 36 pacientes do grupo câncer em estágio inicial e 79 (77,5%) dos 102 pacientes do grupo controle, sendo significativa a diferença entre o grupo câncer em estágio avançado e o grupo controle ($p = 0,042$). A média de idade foi significativamente maior no grupo câncer em estágio avançado do que no grupo controle ($74,8 \pm 7,9$ vs. $66,3 \pm 11,8$ anos; $p < 0,01$). Além disso, a proporção de pacientes que nunca fumaram foi menor no grupo câncer em estágio avançado do que no grupo controle (65,0% vs. 81,3%; $p = 0,045$). Ademais, a pontuação média no sistema NICE no momento do diagnóstico de doença pulmonar por MAC foi maior no grupo câncer em estágio avançado do que no grupo controle ($14,8 \pm 8,1$ vs. $10,2 \pm 7,2$; $p = 0,013$).

A Figura 2 apresenta as curvas de Kaplan-Meier para a comparação entre os três grupos quanto ao tempo para progressão da doença pulmonar por MAC. A mediana

de tempo para progressão nos grupos câncer em estágio avançado, câncer em estágio inicial e controle foi de 432, 3.595 e 2.829 dias, respectivamente ($p < 0,01$). Na análise final, observou-se progressão da doença pulmonar por MAC em 9 (45,0%), 11 (30,6%) e 30 (29,4%) dos pacientes dos grupos câncer em estágio avançado, câncer em estágio inicial e controle, respectivamente. O modelo de riscos proporcionais com regressão *stepwise* demonstrou que as seguintes variáveis foram preditores significativos de progressão da doença pulmonar por MAC (Tabela 2): câncer em estágio avançado (razão de risco [RR] = 6,096; IC95%: 2,688-13,826; $p < 0,01$), doença cavitária (RR = 2,750; IC95%: 1,306-5,791; $p < 0,01$) e pontuação no sistema NICE (RR = 1,046; IC95%: 1,004-1,091; $p = 0,033$).

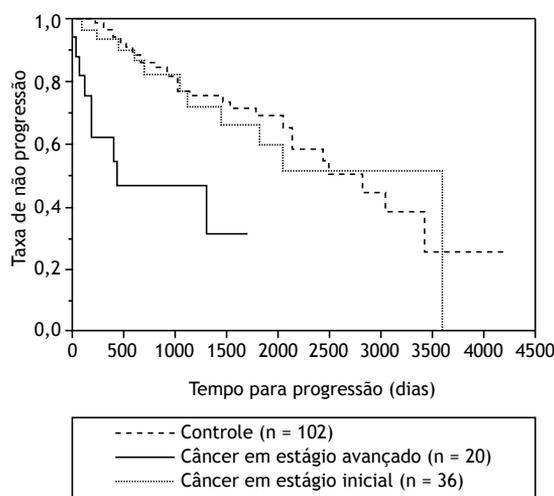
DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que a coexistência de tumor sólido extrapulmonar avançado pode acelerar a progressão da doença pulmonar por MAC. Além disso, padrões de imagem radiológica gravemente anormais no momento do diagnóstico de doença pulmonar por MAC também pareceram estar relacionados à progressão.

Tabela 1. Características dos pacientes com doença pulmonar por complexo *Mycobacterium avium*, por grupo.^a

Características	Grupo			p*
	CEA (n = 20)	CEI (n = 36)	Controle (n = 102)	
Sexo (masculino/feminino)	10/10	12/24	23/79	0,042
Idade (anos)	74,8 ± 7,9	72,1 ± 8,8	66,3 ± 11,8	< 0,01
Tabagismo (fumante/ex-fumante/nunca fumou)	0/7/13	1/14/21	0/18/78 [†]	0,045
Espécie ^b	14/6	29/7	92/10	0,055
Sintomático	9 (45,0)	13 (36,1)	44 (43,1) [‡]	0,642
Esfregaço positivo para BAAR	13 (65,0)	20 (55,6)	54 (52,9)	0,605
N. de segmentos pulmonares acometidos	3 [2-6]	4 [1-6]	4 [1-6]	0,099
Pontuação no sistema NICE	14,8 ± 8,1	9,9 ± 7,9	10,2 ± 7,2	0,013
Lesões cavitárias	6 (30,0)	14 (38,9)	19 (18,6)	0,051
Quimioterapia ^c	7 (35,0)	1 (2,8)	0 (0,0)	< 0,01
Tipo de câncer ^d				
Gastrointestinal	7 (35,0)	16 (44,4)		
De mama	2 (10,0)	10 (27,8)		
Do trato urinário	5 (25,0)	6 (16,7)		
De fígado, via biliar e pâncreas	6 (30,0)			
Ginecológico	3 (15,0)	3 (8,3)		
De cabeça e pescoço	4 (20,0)	3 (8,3)		
Da tireoide		1 (2,8)		
De pele		1 (2,8)		

CEA: câncer em estágio avançado; CEI: câncer em estágio inicial; e NICE: Nódulo-Infiltração-Cavidade-Ectasia. ^aDados apresentados em forma de n, média ± dp, mediana [variação] ou n (%). ^b*Mycobacterium avium* ou *M. intracellulare*. ^cQuimioterapia citotóxica. ^dNo grupo câncer em estágio avançado, havia 6 pacientes com histórico de dois ou mais tipos de câncer: 1 com câncer de próstata, gástrico e de esôfago; 1 com câncer de bexiga e laringe; 1 com câncer de mama e esôfago; 1 com câncer hepatocelular e de útero; 1 com câncer hepatocelular e de laringe; e 1 com câncer de pâncreas e próstata. No grupo câncer em estágio inicial, havia 4 pacientes com histórico de dois tipos de câncer: 1 com câncer de células renais e bexiga; 1 com câncer de língua e esôfago; 1 com câncer gástrico e colorretal; e 1 com câncer gástrico e de esôfago. *Para as variáveis idade, número de segmentos pulmonares acometidos e pontuação no sistema NICE, o valor de p representa a comparação entre o grupo câncer em estágio avançado e o grupo controle. [†]n = 96. [‡]n = 98.


Figura 2. Comparação do tempo para progressão da doença pulmonar por complexo *Mycobacterium avium* em cada grupo.

Foi demonstrado que a incidência de câncer é maior em idades avançadas e em homens.⁽²²⁾ Além disso, acredita-se que o tabagismo esteja associado a aumento do risco de desenvolver não só câncer de pulmão, mas também outros tipos de câncer.^(23,24) Isso

pode explicar o fato de as proporções de homens e de ex-fumantes ou fumantes, bem como a média de idade, terem sido maiores no grupo câncer em estágio avançado do que no grupo controle. Não encontramos na literatura evidências claras de associação entre gravidade da radiografia de tórax no momento do diagnóstico de doença pulmonar por MAC e câncer em estágio avançado. No entanto, no presente estudo, as pontuações no sistema NICE foram maiores nos pacientes do grupo câncer em estágio avançado. Isso sugere que a doença pulmonar por MAC pode ser mais grave em pacientes com tumor sólido extrapulmonar avançado, embora mais estudos sejam necessários para testar essa hipótese.

No presente estudo, a coexistência de tumor sólido extrapulmonar avançado pareceu acelerar a progressão da doença pulmonar por MAC. Estudos anteriores sugeriram que um IMC baixo e a presença de doenças autoimunes também podem acelerar a progressão da doença pulmonar por MAC.^(18,25) Também foi demonstrado que a coexistência de tumores sólidos, incluindo câncer de pulmão, aumenta a probabilidade de reativação da tuberculose.⁽²⁶⁾ Também foi demonstrado que a exposição à quimioterapia acelera a progressão da tuberculose.^(26,27) Além disso, nossos achados sugerem que lesões cavitárias e pontuações altas no sistema

Tabela 2. Análise multivariada utilizando modelo de riscos proporcionais para identificar preditores de progressão da doença pulmonar por complexo *Mycobacterium avium*.

Variáveis	RR	IC95%	p
Câncer em estágio avançado	6,096	2,688-13,826	< 0,01
Lesões cavitárias	2,750	1,306-5,791	< 0,01
Pontuação no sistema NICE	1,046	1,004-1,091	0,033

RR: razão de risco; e NICE: Nódulo-Infiltração-Cavidade-Ectasia.

NICE no momento do diagnóstico de doença pulmonar por MAC favorecem a progressão. Estudos anteriores também demonstraram que a presença de lesões cavitárias leva a pior prognóstico na doença pulmonar por MAC⁽²⁸⁾ e que pontuações altas no sistema NICE estão relacionadas à progressão da doença pulmonar por MAC.⁽¹⁸⁾

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, nem todos os prontuários médicos continham dados completos sobre tabagismo e sintomas. Portanto, o número de pacientes avaliados não foi o mesmo para todas as variáveis. Além disso, o fato de alguns dos pacientes do grupo câncer em estágio avançado apresentar complicações além de tumor sólido extrapulmonar avançado pode representar um viés de seleção. No entanto, tomou-se a decisão de incluí-los a fim de manter o poder estatístico. Ademais, não ficou claro porque a coexistência de tumor sólido extrapulmonar avançado aceleraria a progressão da doença pulmonar por MAC. Por fim, o pequeno tamanho de nossa amostra de pacientes com câncer em estágio avançado pode explicar nosso achado de que a quimioterapia citotóxica não influenciou de forma significativa a progressão da doença pulmonar por MAC. Contudo, futuros estudos, que incluam amostras maiores de pacientes, podem revelar tal associação.

A taxa de mortalidade em cinco anos relatada para doença pulmonar por MAC excede 25%, e a presença de doença pulmonar por MAC pode estar relacionada a

aumento da taxa de mortalidade geral (todas as causas) e menor expectativa de vida.^(29,30) Além disso, conforme observado no presente estudo, a progressão da doença pulmonar por MAC pode ser acelerada pela coexistência de tumor sólido extrapulmonar avançado, e alguns pacientes com doença pulmonar por MAC se deterioraram rapidamente.^(31,32) Como avanços no tratamento têm melhorado o prognóstico de pacientes com câncer ano após ano,^(9,10) pode ser necessário abordar a doença pulmonar por MAC que piora durante o tratamento de um tumor sólido extrapulmonar avançado. Os clínicos devem considerar a possibilidade de progressão da doença pulmonar por MAC em pacientes com tumor sólido extrapulmonar avançado.

Concluindo, a coexistência de tumor sólido extrapulmonar avançado poderia acelerar a progressão da doença pulmonar por MAC. Portanto, os clínicos devem ter cautela no tratamento de pacientes com tumor sólido extrapulmonar avançado que também apresentam doença pulmonar por MAC.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RI e KW: concepção, suporte administrativo, coleta de dados, análise de dados, redação/revisão do manuscrito; YS: coleta e análise de dados; NH: concepção e coleta de dados; YH: concepção e análise de dados; NK e MK: suporte administrativo; e TK: concepção e análise de dados.

REFERÊNCIAS

- Marras TK, Mendelson D, Marchand-Austin A, May K, Jamieson FB. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Ontario, Canada, 1998-2010. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(11):1889-1891. <https://doi.org/10.3201/eid1911.130737>
- Park YS, Lee CH, Lee SM, et al. Rapid increase of non-tuberculous mycobacterial lung diseases at a tertiary referral hospital in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(8):1069-1071.
- Prevots DR, Shaw PA, Strickland D, Jackson LA, Raebel MA, Blosky MA, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(7):970-976. <https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0310OC>
- Donohue MJ. Increasing nontuberculous mycobacteria reporting rates and species diversity identified in clinical laboratory reports. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3043-7>
- Lai CC, Tan CK, Chou CH, Hsu HL, Liao CH, Huang YT, et al. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000-2008. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(2):294-296. <https://doi.org/10.3201/eid1602.090675>
- Thomson RM; NTM working group at Queensland TB Control Centre and Queensland Mycobacterial Reference Laboratory. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(10):1576-1583. <https://doi.org/10.3201/eid1610.091201>
- Lin C, Russell C, Soll B, Chow D, Bamrah S, Brostrom R, et al. Increasing Prevalence of Nontuberculous Mycobacteria in Respiratory Specimens from US-Affiliated Pacific Island Jurisdictions. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(3):485-491. <https://doi.org/10.3201/eid2403.171301>
- Ko RE, Moon SM, Ahn S, Jhun BW, Jeon K, Kwon OJ, et al. Changing Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Lung Diseases in a Tertiary Referral Hospital in Korea between 2001 and 2015. *J Korean Med Sci.* 2018;33(8):e65. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e65>
- Kawabata-Shoda E, Charvat H, Ikeda A, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, et al. Trends in cancer prognosis in a population-based cohort survey: can recent advances in cancer therapy affect the prognosis?. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(1):97-103. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.11.008>
- Gondos A, Bray F, Hakulinen T, Brenner H; EUNICE Survival Working Group. Trends in cancer survival in 11 European populations from 1990 to 2009: a model-based analysis. *Ann Oncol.* 2009;20(3):564-573. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn639>
- Meier E, Pennington K, Gallo de Moraes A, Escalante P. Characteristics of Mycobacterium avium complex (MAC) pulmonary disease in previously treated lung cancer patients. *Respir Med Case Rep.* 2017;22:70-73. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.06.012>
- Tamura A, Hebisawa A, Kusaka K, Hirose T, Suzuki J, Yamane A, et al. Relationship Between Lung Cancer and Mycobacterium Avium Complex Isolated Using Bronchoscopy. *Open Respir Med J.*

- 2016;10:20-28. <https://doi.org/10.2174/1874306401610010020>
13. Lande L, Peterson DD, Gogoi R, Daum G, Stampler K, Kwait R, et al. Association between pulmonary mycobacterium avium complex infection and lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7(9):1345-1351. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31825abd49>
 14. Lai CC, Tan CK, Cheng A, Chung KP, Chen CY, Liao CH, et al. Nontuberculous mycobacterial infections in cancer patients in a medical center in Taiwan, 2005-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;72(2):161-165. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.10.006>
 15. Chen CY, Sheng WH, Lai CC, Liao CH, Huang YT, Tsay W, et al. Mycobacterial infections in adult patients with hematological malignancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(6):1059-1066. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1407-7>
 16. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 1;175(7):744-5. Dosage error in article text]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>
 17. Kurashima A, Morimoto K, Horibe M, Hoshino Y, Shiraishi Y, Kudoh S. A method for visual scoring of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease: "NICE scoring system". *J Mycobac Dis*. 2013;3:127. <https://doi.org/10.4172/2161-1068.1000127>
 18. Kim SJ, Park J, Lee H, Lee YJ, Park JS, Cho YJ, et al. Risk factors for deterioration of nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(6):730-736. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0792>
 19. Pan SW, Shu CC, Feng JY, Wang JY, Chan YJ, Yu CJ, et al. Microbiological Persistence in Patients With *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease: The Predictors and the Impact on Radiographic Progression. *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):927-934. <https://doi.org/10.1093/cid/cix479>
 20. Gochi M, Takayanagi N, Kanauchi T, Ishiguro T, Yanagisawa T, Sugita Y. Retrospective study of the predictors of mortality and radiographic deterioration in 782 patients with nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *BMJ Open*. 2015;5(8):e008058. <http://doi:10.1136/bmjopen-2015-008058>
 21. Yamakawa H, Takayanagi N, Miyahara Y, Ishiguro T, Kanauchi T, Hoshi T, et al. Prognostic factors and radiographic outcomes of nontuberculous mycobacterial lung disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1307-1315. <http://doi:10.3899/jrheum.121347>
 22. Cancer Information Service. National Cancer Center, Japan [homepage on the Internet]. National Cancer Center; c2014 [cited 2020 Feb 28]. *Cancer Registry and Statistics*. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
 23. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154(2):213-224. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3628-4>
 24. Vučićević Boras V, Fučić A, Baranović S, Blivajs I, Milenović M, Bišof V, et al. Environmental and behavioural head and neck cancer risk factors. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(2):106-109. <https://doi.org/10.21101/cejph.a5565>
 25. Takenaka S, Ogura T, Oshima H, Izumi K, Hirata A, Ito H, et al. Development and exacerbation of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2020;30(3):558-563. <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1619220>
 26. Kim HR, Hwang SS, Ro YK, Jeon CH, Ha DY, Park SJ, et al. Solid-organ malignancy as a risk factor for tuberculosis. *Respirology*. 2008;13(3):413-419. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01282.x>
 27. Jacobs RE, Gu P, Chachoua A. Reactivation of pulmonary tuberculosis during cancer treatment. *Int J Mycobacteriol*. 2015;4(4):337-340. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.05.015>
 28. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium*-intracellulare in HIV-negative patients: five-year follow-up of patients receiving standardised treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(7):628-634.
 29. Diel R, Lipman M, Hoefsloot W. High mortality in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):206. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3113-x>
 30. Fleshner M, Olivier KN, Shaw PA, Adjemian J, Strollo S, Claypool RJ, et al. Mortality among patients with pulmonary non-tuberculous mycobacteria disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(5):582-587. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0807>
 31. Noguchi S, Yatera K, Yamasaki K, Kawanami T, Takahashi T, Shimabukuro I, et al. A Case of Rapid Exacerbation of Pulmonary *Mycobacterium Avium* Complex Infection Mimicking Pulmonary Aspergillosis. *J UOEH*. 2015;37(3):177-183. <https://doi.org/10.7888/juoe.37.177>
 32. Okubo H, Iwamoto M, Yoshio T, Okazaki H, Kato T, Bandoh M, et al. Rapidly aggravated *Mycobacterium avium* infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Mod Rheumatol*. 2005;15(1):62-64. <https://doi.org/10.1007/s10165-004-0360-z>