

Artigo original

Câncer do Pulmão e DPOC Lung Cancer in COPD

Mauro Zamboni^{1,2}

RESUMO

A DPOC e o câncer do pulmão são duas doenças fatais. Há na literatura dados que demonstram uma incidência crescente do câncer do pulmão em pacientes portadores de DPOC. Cada vez mais se aponta para um mecanismo fisiopatológico comum para as duas enfermidades. A inflamação crônica da DPOC parece desempenhar um papel significativo no desenvolvimento do câncer do pulmão. Este artigo descreve aspectos relacionados com a incidência, mecanismos de associação e opções terapêuticas para o câncer de pulmão em portadores de DPOC.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica/epidemiologia; Doença pulmonar obstrutiva crônica/terapia; Neoplasias pulmonares/terapia.

ABSTRACT

Lung cancer and COPD are common diseases, and both are fatal. Data in the literature demonstrate that the incidence of lung cancer is on the rise among COPD patients. There is increasing evidence that the two diseases share a common pathophysiology. The chronic inflammation associated with COPD appears to play a role in the development of lung cancer. This review describes aspects of the incidence of lung cancer in COPD, as well as the mechanistic links between the two diseases, together with treatment options and outcomes.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive/epidemiology; Pulmonary disease, chronic obstructive/therapy; Lung neoplasms/therapy.

1. Grupo Multidisciplinar de Oncologia Torácica, Instituto Nacional do Câncer, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Curso de Especialização em Pneumologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Mauro Zamboni. Rua Sorocaba 464/302, Botafogo, CEP: 22271-110, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel/Fax: 55 21 2537-5562. E-mail: mauro.zamboni@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A DPOC deverá ser a quarta causa de morte em 2030 (1). O câncer de pulmão e a DPOC são duas doenças fatais. Há na literatura inúmeras informações demonstrando o aumento do câncer de pulmão em pacientes portadores de DPOC. Parece que ambas as doenças partilham da mesma trilha fisiopatológica. A inflamação crônica que ocorre na DPOC parece desempenhar um papel importante e significativo no aparecimento do câncer de pulmão nesses pacientes.

Os pacientes idosos portadores de DPOC avançada estão expostos a um maior número de comorbidades, incluindo o câncer do pulmão (2-4). Entre 50% e 80% dos pacientes com câncer do pulmão são portadores também de DPOC, e essa associação é independente da intensidade do tabagismo (2,5). Portanto, o enfisema pulmonar é um fator de risco para o aparecimento do câncer do pulmão, independentemente da carga tabágica a que o paciente foi exposto (6). O objetivo da presente revisão foi descrever a incidência e os mecanismos de associação entre a DPOC e o câncer do pulmão, os tratamentos desses pacientes e sua evolução.

INCIDÊNCIA DO CÂNCER DO PULMÃO EM PACIENTES COM DPOC

Em 1975, o trabalho de Caplin & Festenstein já sugeria uma forte associação entre a DPOC e o câncer do pulmão, como uma variável independente, embora a exposição ao tabaco seja um fator causal significativo (7). Uma revisão sistemática de Brenner et al. (8), em 2011, destacou a evidência epidemiológica que demonstrava que a DPOC prévia era um fator de risco significativo e importante para o câncer do pulmão. Os autores analisaram 39 estudos, publicados entre 1960 e 2010, que estudaram o risco estimado para o tabagismo e a associação entre DPOC, enfisema ou bronquite crônica e o câncer do pulmão. O risco relativo de câncer de pulmão em pacientes com DPOC comparados com os pacientes não portadores de DPOC foi de 1,83 (8). Um estudo de Kiri et al. encontrou uma incidência de câncer de pulmão em pacientes com DPOC entre quatro e cinco vezes maior do que na população geral (9). Durante os 13 anos do estudo, a incidência anual de câncer do pulmão aumentou significativamente na população geral — de 10 para 15/100.000 habitantes entre os homens e de 5 para 10/100.000 habitantes entre as mulheres. No mesmo período, também houve um aumento significativo no número de pacientes com DPOC — de 45 para 64/100.000 habitantes entre os homens e de 29 para 48/100.000 habitantes entre as mulheres. Em 2011, um estudo prospectivo acompanhou 2.507 pacientes com DPOC nos estádios I-IV segundo a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) durante um período médio de 60 meses com o objetivo de determinar a incidência e os fatores de risco associados ao desenvolvimento do cân-

cer do pulmão (10). Naquele estudo, os pacientes que desenvolveram câncer do pulmão foram aqueles com menor obstrução ao fluxo aéreo, pior hiperinsuflação pulmonar, menor DLCO, menor índice de massa corpórea e maior carga tabágica. Observou-se também uma relação inversa entre a severidade da obstrução ao fluxo aéreo e o risco de câncer de pulmão, ao contrário da crença habitual que a incidência do câncer de pulmão aumentava com a piora da obstrução brônquica (10-12).

ASSOCIAÇÃO ENTRE DPOC E CÂNCER DO PULMÃO

Tanto a DPOC quanto o câncer do pulmão resultam do binômio exposição ao tabaco e hospedeiro geneticamente suscetível. Nos últimos anos, diversos mecanismos moleculares relacionando a DPOC ao câncer do pulmão foram estudados. A inflamação crônica da mucosa brônquica observada na DPOC pode ser a responsável pelo desenvolvimento do câncer do pulmão do mesmo modo que a inflamação crônica contribui para a transformação maligna em outros órgãos (13-15). A inflamação crônica associada ao tabagismo e a DPOC já é conhecida de muito tempo e causa efeitos locais e sistêmicos (14,16). Parece que a inflamação da via aérea resultante da exposição ao tabaco resulta em dano repetido da célula epitelial, provocando sua rápida substituição e, subsequentemente, levando a uma propagação de erros no DNA celular e uma amplificação da carcinogênese (17). Baseado nessa hipótese, foi sugerido como prevenção do câncer do pulmão o tratamento de pacientes portadores de DPOC (enfisema e bronquite) utilizando-se corticosteroides inalatórios (17). Em 2007, Miller & Keith sugeriram que o uso de corticosteroide inalatório para o tratamento de pacientes com DPOC diminuía a incidência do câncer do pulmão (18). Outro trabalho demonstrou que os pacientes com DPOC tratados com a associação de corticosteroides e β_2 -agonistas de longa duração inalatórios tiveram um risco reduzido para o desenvolvimento de câncer do pulmão quando comparados com os pacientes que utilizaram somente β_2 -agonistas de curta ação (19). Embora não haja uma redução estatisticamente significativa para o risco de câncer do pulmão entre todos os pacientes com DPOC tratados com corticosteroides inalatórios, existe uma significância estatística para a redução do câncer do pulmão naqueles pacientes tratados com altas doses deles — 1.200 $\mu\text{g}/\text{dia}$ de equivalentes da triancinolona (20).

TRATAMENTO DO CÂNCER DO PULMÃO EM PACIENTES COM DPOC

A ressecção cirúrgica é o tratamento padrão para o câncer do pulmão nos estádios iniciais. Entretanto, somente 25% dos pacientes com esse tipo de neoplasia possuem doença ressecável no momento do diagnóstico (21). Embora a doença em estágio avançado exclua vários doentes do tratamento cirúrgico, mui-

tos outros são inoperáveis devido às suas comorbidades. Os indicadores de inoperabilidade são $VEF_1 < 40\%$ do previsto; VEF_1 previsto para o pós-operatório $< 30\%$ do previsto; $DLCO < 40\%$ do previsto; hipoxemia ou hipercapnia; e hipertensão arterial pulmonar severa (22,23). Essas recomendações excluem muitos pacientes com DPOC do tratamento cirúrgico com potencial curativo. A sobrevivência entre os pacientes inoperáveis tratados com quimioterapia e radioterapia é limitada. Em um estudo de Cai et al., os pacientes portadores de carcinoma do pulmão não pequenas células nos estádios de I a IV e tratados com radioterapia tiveram uma sobrevida de 5 anos de 11% e uma mediana de tempo de sobrevida de 12,2 meses (24). Assim, métodos terapêuticos alternativos para esses pacientes vêm sendo explorados.

RESSECÇÕES CIRÚRGICAS LIMITADAS

Os pacientes submetidos à ressecção pulmonar para o câncer do pulmão têm baixo risco de óbito hospitalar e de complicações pós-operatórias. O desfecho ainda é melhor se param de fumar antes da cirurgia (25). A lobectomia anatômica é melhor do que a cirurgia sublobar (tanto a segmentectomia quanto a ressecção em cunha) em pacientes com carcinoma do pulmão não pequenas células no estágio I (26,27). A ressecção sublobar está associada a um elevado índice de recidiva local (> 3 vezes) e não é a cirurgia ideal para esses pacientes (28). Dados recentes demonstram que a recorrência local associada às ressecções sublobares pode ser minimizada se atenção especial for dada às margens cirúrgicas, à abordagem dos linfonodos e ao uso da braquiterapia (29-31). Técnicas cirúrgicas menos invasivas podem beneficiar significativamente os pacientes portadores de DPOC. A cirurgia torácica videoassistida permite uma rápida recuperação, com menos dor e menos complicações, especialmente em pacientes de alto risco selecionados (32). A preocupação com a função pulmonar no pós-operatório pode excluir alguns pacientes com DPOC grave e câncer do pulmão da possibilidade do tratamento cirúrgico. Entretanto, há evidências de que, na realidade, esses pacientes podem se beneficiar do tratamento cirúrgico uma vez que a ressecção de áreas de pulmão hiperinsufladas não funcionantes é bem tolerada e pode melhorar o VEF_1 pós-operatório (33). Nesses pacientes, mesmo quando a lobectomia é realizada sem a ressecção das áreas hiperinsufladas, pode ocorrer a preservação ou a melhora da função pulmonar (34). Nesses pacientes, as alterações na mecânica da parede torácica e do diafragma se adaptam favoravelmente após a lobectomia, favorecendo a melhora na função pulmonar pós-operatória (35).

RADIOTERAPIA

A radiocirurgia estereotáxica foi desenvolvida inicialmente na década de 50 para o tratamento de neoplasias intracranianas (36). Essa técnica utiliza múlti-

plos feixes convergentes com altas doses por fração de radiação. É mais precisa e tem mais acurácia irradiando principalmente o tumor e poupando os tecidos normais ao seu redor. Ela é conhecida como radioterapia estereotáxica ou radioterapia estereotáxica ablativa e está indicada especialmente para pacientes portadores de câncer do pulmão em suas fases iniciais, sem condições para serem submetidos ao tratamento cirúrgico. Em 2009, Fakiris et al. incluíram pacientes inoperáveis com câncer de pulmão no estágio I e tratados com essa técnica. O resultado mostrou um índice de controle local de 88,1%, mediana de sobrevivência de 32,4 meses e uma sobrevida global em 3 anos de 43,7% (37). Em 2011, Palma et al. incluíram 176 pacientes portadores de DPOC nos estádios III-IV do GOLD e com carcinoma de pulmão não pequenas células no estágio I tratados com radioterapia estereotáxica. O índice de controle local em 3 anos foi de 89% e a sobrevida em 1 e 3 anos foi de, respectivamente, 79% e 47% (38). A complicação mais comum dessa modalidade terapêutica é a pneumonite actínica; entretanto, o grau de toxicidade não se relaciona com a gravidade da DPOC (39).

ABLAÇÃO COM RADIOFREQUÊNCIA

A radioablação é um procedimento percutâneo minimamente invasivo que consiste na colocação de um cateter, guiado por fluoroscopia, no interior do tumor, seguida pela administração de calor por 2-12 min, tendo como finalidade a indução de necrose de coagulação (40). O parênquima pulmonar aerado que circunda o tumor funciona como um isolante e confina o calor gerado a uma pequena área, preservando a função pulmonar. A principal complicação do método é o pneumotórax, que acontece em até 30% dos casos, especialmente em pacientes com enfisema bolhoso e que quase necessitam de drenagem subaquática (40). O acompanhamento radiológico após o procedimento não está padronizado, mas alguns estudos sugerem a realização da TC do tórax a cada três meses (41). Não há estudos clínicos randomizados comparando a radioablação com a ressecção cirúrgica ou a quimioterapia/radioterapia. Em 2008, Lencioni et al. publicaram um estudo prospectivo, de braço único e multicêntrico com 106 pacientes não candidatos a tratamento cirúrgico e com tumores de pulmão $\leq 3,5$ cm, comprovados por biópsia (42). O estudo foi desenhado para estudar a possibilidade, segurança e efetividade da radioablação para os tumores de pulmão. Não houve nenhuma morte associada ao procedimento. Trinta e um pacientes tiveram pneumotórax ou derrame pleural, necessitando drenagem. A mediana de VEF_1 dos pacientes foi de 1,91 L (68,8% do previsto), e 40% dos pacientes tinham reserva respiratória insuficiente para serem submetidos à cirurgia. Entre os pacientes tratados, não houve piora da função pulmonar após 1 ano do procedimento. A resposta completa foi alcançada em 88% dos casos. O índice de sobrevida em 1 e 2 anos

foi de, respectivamente, 70% e 48%. Com base nesses achados, a radioablação foi considerada factível, bem tolerada e com bons índices de resposta para os pacientes inoperáveis (42).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A associação entre DPOC e câncer de pulmão está cada vez mais evidente e independe da carga tabágica dos pacientes. O risco de um paciente com DPOC adoecer por câncer de pulmão é elevado: 16,7/100.000 paciente-ano. Os mecanismos pelos quais a associação entre DPOC e câncer de pulmão ocorre ainda necessitam de uma mais completa investigação, e isso tem uma importância significativa

tanto na prevenção quanto no tratamento de ambas as enfermidades. A ressecção cirúrgica é o padrão ouro para o tratamento de pacientes com câncer do pulmão nos estádios iniciais e é aquela que oferece a maior chance de cura para os pacientes. A ressecção sublobar e a lobectomia através da cirurgia torácica videoassistida são técnicas muito úteis para o paciente com DPOC, e há evidências crescentes demonstrando que pacientes com função pulmonar limítrofe podem tolerar esses procedimentos melhor do que anteriormente se esperava. Embora ainda não tenhamos dados definitivos na literatura sobre a radioterapia estereotáxica e a radioablação, a literatura atual mostra que esses métodos são promissores.

REFERÊNCIAS

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of diseases from 2002 to 2030. *PloS Med.* 3, e442(2006).
- Decramer M, Rennard S, Troosters T, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences: clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* 2008; 5:235-256.
- Yohanes AM. Management of anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2008; 2:337-338.
- Goodridge D, Lawson J, Duggleby W, Marciniuk D, Rennie D, Stang MR. Health care utilization of patients with chronic obstructive pulmonary disease in the last 12 months of life. *Respir Med* 2008; 102:885-891.
- Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009; 34:380-386.
- Smith BM, Schwartzman K, Kovacina B et al. Lung cancer histologies associated with emphysema on computed tomography. *Lung Cancer* 2012; Apr; 76(1):61-6.
- Caplin M, Festenstein F. Relation between lung cancer, chronic bronchitis, and airways obstruction. *Br Med J* 1975; 3:678-680.
- Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systemic review and meta-analysis. *PloS One* 2011; 6:e1749.
- Kiri VA, Soriano J, Visick G, Fabbri L. Recent trends in lung cancer and its association with COPD: an analysis using the UK GP Research Database. *Prim Care Respir J* 2000; 19:57-61.
- De Torres JP, Marin JM, Casanova C, et al. Lung cancer in patients with COPD: Incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:913-919.
- Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003; 163:1475-1480.
- Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106:512-518.
- Sundar IK, Mullapudi N, Yao H, et al. Lung cancer and its association with chronic obstructive pulmonary disease: update on nexus of epigenetics. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17:279-285.
- Adolck IM, Caramori G, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. *Respiration* 2011; 81:265-284.
- Tauler J, Mulshine JL. Lung cancer and inflammation: interaction of chemokines and hnRNPs. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9:384-388.
- Chung KF, Adolck IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J* 2008; 31:1334-1356.
- Malkinson AM. Role of inflammation in mouse lung tumorigenesis: a review. *Exp Lung Res* 2005; 31:57-82.
- Miller YE, Keith RL. Inhaled corticosteroids and lung cancer chemoprevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:636-637.
- Parimon T, Chien JW, Decensi A, et al. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:712-719.
- Veronesi G, Szabo E, Decensi A, et al. Randomized phase II trial of inhaled budesonide versus placebo in high-risk individuals with CT screen-detected lung nodules. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4:34-42.
- Wisnivesky JP, Bonomi M, Henschke C, et al. Radiation therapy for the treatment of unresected stage I-II nonsmall cell lung cancer. *Chest* 2005; 128:1461-1467.
- Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:1615-1775.
- Brunelli A, Charloux A, Boliger CT, et al. ERS/ESTA clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34:17-41.
- Cai XW, Xu LY, Wang L et al. Comparative survival in patients with post-resection recurrent versus newly diagnosed nonsmall-cell lung cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:1100-1105.
- Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, et al. Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. *Ann Thoracic Surg* 2009; 88:362-370.
- Nakamura H, Kazuyuki S, Kawasaki N, et al. History of limited resection for nonsmall cell lung cancer. *Ann Thoracic Cardiovasc Surg* 2005; 11:356-362.
- Bilfinger TV, Baram D. Sublobar resection in nonsmall cell

- lung carcinoma. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14:292-296.
28. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 nonsmall cell. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:615-622.
 29. El-Sherif A, Fernando HC, Santos R, et al. Margin and local recurrence after sublobar resection of nonsmall cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2400-2405.
 30. Schuchert MJ, Petitford BL, Keeley S, et al. Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:926-932.
 31. Okada M, Koike T, Higashyma M, et al. Radical sublobar resection for small-sized nonsmall cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:769-775.
 32. Park BJ. Is surgical morbidity decreased with minimally invasive lobectomy? *Cancer J* 2011; 17:18-22.
 33. Choong Ck, Meyers BF, Battafarano RJ, et al. Lung cancer resection combined with lung volume reduction in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1323-1331.
 34. Yacoub WN, Meyers BF. Surgical resection in combination with lung volume reduction surgery for stage I nonsmall cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 22:38-43.
 35. Sekine Y, Iwata T, Chiyo M, et al. Minimal alteration of pulmonary function after lobectomy in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:356-361.
 36. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scan* 1951; 102:316-319.
 37. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT et al. Stereotaxic body radiation therapy for early-stage nonsmall cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 758:677-682.
 38. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, et al. Curative treatment of stage I nonsmall-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic raditherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(3):1149-56.
 39. Kimura T, Matsuura K, Murakami Y, et al. CT appearance of radiation injury of the lung and clinical symptoms after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancers: are patients with pulmonary emphysema also candidates for SBRT for lung cancers? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:483-491.
 40. Healey TT, Dupuy DE. Radiofrequency ablation: a safe and effective treatment in nonoperative patients with early-stage lung cancer. *Cancer J* 2011; 17:33-37.
 41. Beland MD, Wasser EJ, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Primary nonsmall cell lung cancer: review of frequency, location, and time of recurrence after radiofrequency ablation. *Radiology* 2010; 254:301-307.
 42. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumors: a prospective, intention-to-treat, multicenter clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol* 2008; 9:621-628.