

# Diagnosi di cancro del polmone in pazienti con ostruzione delle vie aeree presso un presidio di medicina generale\*

Joel J. Bechtel, MD, FCCP; William A. Kelley, MD, FCCP;  
Teresa A. Coons, PhD; M. Gerry Klein, MD; Daniel D. Slagel, MD;  
Thomas L. Petty, MD, Master FCCP

**Introduzione:** Questo studio prospettico descrive un progetto per l'identificazione del cancro del polmone in una comunità, che si basa sullo screening di pazienti ad alto rischio visitati in un presidio di medicina generale. Nell'arco di un anno, attraverso la compilazione di un semplice questionario da parte di 1296 pazienti di età superiore a 50 anni, venivano identificati 430 pazienti ad alto rischio di sviluppare cancro del polmone (abitudine al fumo, anamnesi familiare positiva per cancro del tratto aereo-digestivo, esposizione professionale). Anormalità nella spirometria sono state identificate in 126 di questi pazienti.

**Metodi:** Ai pazienti con ostruzione delle vie aeree (n = 126) è stata offerta la possibilità di sottoporsi a radiografia standard del torace, TAC toracica ed esame citologico dello sputo. Ottantotto pazienti si sono sottoposti a tutti i test. Trentotto pazienti non hanno dato il consenso o non sono stati valutati nei tempi previsti.

**Risultati:** Nel gruppo sottoposto a screening sono stati identificati sei casi di cancro e tutti i casi sono stati trattati. Due ulteriori casi sono stati identificati tra i pazienti con ostruzione delle vie aeree non sottoposti a screening. Entrambi sono stati trattati con resezione chirurgica o terapia radiante. I costi relativi al cancro ammontavano a \$11925 per paziente.

**Conclusioni:** L'identificazione del cancro polmonare tra pazienti ad alto rischio presso un presidio di medicina generale può essere ottenuta a costi relativamente bassi.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 3:46-51)

**Parole chiave:** ostruzione al flusso; identificazione nella comunità; costi; cancro del polmone

**Abbreviazioni:** FNA = aspirazione con ago sottile; PCP = Primary Care Partners

Il cancro del polmone continua a rimanere la più comune tra le malattie mortali negli uomini e nelle donne negli Stati Uniti. Secondo il vecchio dogma, l'identificazione del cancro polmonare attraverso la radiografia del torace ed attraverso i sintomi è inefficace, perché produce un tasso di sopravvivenza a 5 anni del solo 15%. Attualmente non ci

sono linee guida nazionali o internazionali per lo screening del cancro del polmone. Studi dal "Early Lung Cancer Action Project"<sup>1,2</sup> dalla Mayo Clinic<sup>3</sup> e dal Giappone<sup>4</sup> indicano che la TAC spirale è più sensibile della radiografia standard nella scoperta dei noduli e del cancro polmonare.<sup>1-4</sup> Questo report descrive un progetto effettuato per identificare i pazienti ad alto rischio di cancro del polmone in un ambulatorio di medicina generale e per diagnosticare eventuali casi di cancro polmonare in questo gruppo ad alto rischio.

## MATERIALI E METODI

### Disegno dello studio

Ai pazienti che si recavano presso il proprio ambulatorio di medicina generale per problemi non respiratori veniva chiesto di compilare un questionario di una pagina per identificare individui ad alto rischio di cancro del polmone. I criteri per definire un alto rischio di cancro del polmone erano l'età > 50 anni ed uno dei seguenti criteri: 1) stato di fumatore o ex fumatore > 30

\*Dal Western Colorado Lung Center (Dott. Bechtel e Kelley), Grand Junction, CO; Saccomanno Research Institute (Dott. Coons), Grand Junction, CO; St. Mary's Hospital (Dott. Klein), Grand Junction, CO; United Clinical Laboratories (Dott. Slagel), Dubuque, IA; University of CO Health Sciences Center (Dott. Petty), HealthONE Alliance, Denver, CO.

Il finanziamento è stato fornito in parte da una borsa di studio del Flight Attendants Medical Research Institute, Miami, FL.

Manoscritto ricevuto il 26 aprile 2004; revisione accettata il 1 settembre 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Thomas L. Petty, MD, Master FCCP, 899 Logan St, Suite 203, Denver, CO 80203-3154; e-mail: [tlpdoc@aol.com](mailto:tlpdoc@aol.com)

(CHEST 2005; 127:1140-1145)

pacchetti/anno o 2) esposizione occupazionale ad amianto o polvere di carbone o 3) anamnesi familiare positiva per cancro dell'esofago, della laringe o del polmone (chiamato cancro del tratto aereo-digestivo). I pazienti con elevato rischio di cancro del polmone venivano sottoposti ad una semplice spirometria. In quelli in cui era presente ostruzione delle vie aeree si effettuavano studi per l'identificazione del cancro quali l'esame citologico dello sputo, la radiografia del torace e la TAC del torace. Questo studio prospettico è stato approvato dal St Mary's Hospital Institutional Review Board, che approva la ricerca fatta nel St Mary's Hospital Clinical System e nell'intero Western Slope del Colorado.

*Popolazione di pazienti*

I pazienti sono stati arruolati da un gruppo di 15 medici di famiglia, facenti parte dei Primary Care Partners (PCP) a Grand Junction, CO. Grand Junction è una città rurale di 40000 abitanti in un territorio di 250000 persone. Durante l'anno di durata del progetto da gennaio 2001 a dicembre 2001, sono state effettuate 52336 visite. Di queste visite, 14459 venivano effettuate su pazienti > 50 anni e venivano compilati 1296 questionari (Figura 1). In tutto, 430 di questi questionari erano indicativi di elevato rischio. Da questi questionari si deduceva che 126 pazienti mostravano anomalie nella spirometria; di questi, 88

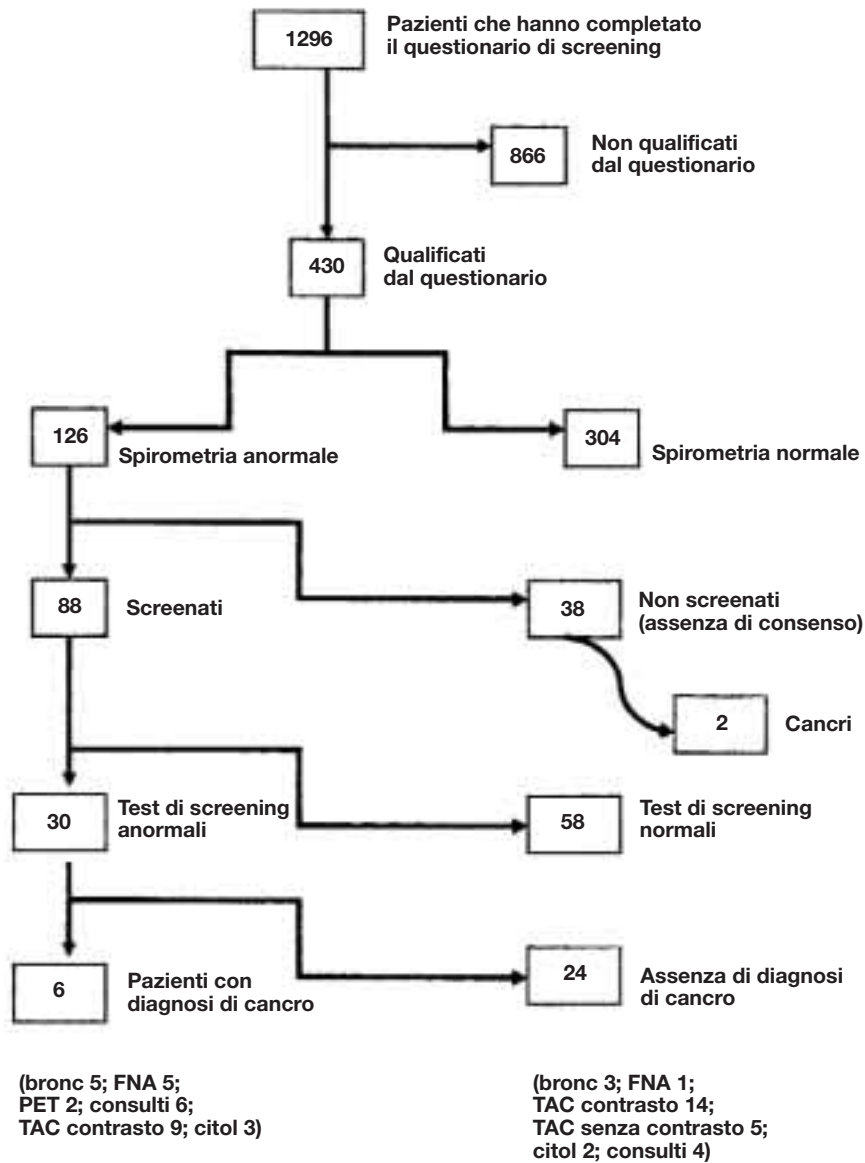


FIGURA 1. Popolazione dei pazienti nel "Early Lung Cancer Detection Study". Bronc = broncoscopia; RX = radiografia del torace; Citol = citologia dello sputo; PET = tomografia a emissione di positroni.

pazienti ad alto rischio venivano screenati (80 per la storia di tabagismo, 6 per la storia professionale e 2 per la storia familiare) (un cancro del polmone ed un cancro dell'esofago). Molti pazienti venivano screenati più di una volta durante l'anno.

#### Esami strumentali

La spirometria veniva effettuata da un'infermiera specializzata negli uffici dei PCP nello stesso giorno della visita. A questo proposito venivano applicati i criteri standard dell'American Thoracic Society e l'ostruzione delle vie aeree veniva diagnosticata nei pazienti con  $FEV_1 < 70\%$  del predetto e  $FEV_1/FVC < 70\%$ . La radiografia del torace veniva effettuata secondo i canoni standard in proiezione antero-posteriore e laterale e veniva letta da due medici. L'esame citologico dello sputo consisteva nel preparare campioni di sputo indotto o spontaneo e nell'analizzarli usando la tecnica di Saccomanno. Tutti i campioni venivano letti da citopatologi specializzati (GK e DS). La TAC veniva effettuata usando la tecnica a spirale, usando immagini sequenziali di 7,5 mm (GE Light speed QXI; GE Healthcare Technologies; Waukesha, WI). Le immagini venivano lette successivamente da un secondo radiologo e da uno pneumologo che non conoscevano i risultati della lettura iniziale. I pazienti con esame citologico dello sputo sospetto, anomalie nella radiografia del torace o noduli allarmanti alla TAC venivano monitorati con un follow up dal loro medico di famiglia o inviati ad uno pneumologo per la valutazione.

## RISULTATI

Venivano studiati 88 dei 126 pazienti selezionati per lo screening (immagini e citologia, basandosi sulla storia ad alto rischio e sull'ostruzione aerea). Due dei rimanenti 38 pazienti non potevano essere programmati in tempo per il processo di consenso, ma in questi pazienti è stato successivamente diagnosticato il cancro del polmone; altri si sono rifiutati di sottoporsi ai test di screening per motivi personali. La maggior parte dei pazienti ha completato tutti i test (Tabella 1).

Degli 88 pazienti sottoposti a screening 30 mostravano anomalie radiologiche o citologiche che richiedevano procedure diagnostiche o studi di follow-up. In 6 di questi pazienti ad alto rischio veniva diagnosticato un cancro primario del polmone con

**Tabella 1—Pazienti visitati in un anno da parte dei PCP e studi effettuati\***

Variabili	Dati
Totale delle visite ai pazienti da parte dei PCP	52336
Visite a pazienti di età > 50 anni	14459
Questionari compilati	1296
Pazienti ad alto rischio qualificati per la spirometria	430
Pazienti con ostruzione aerea eleggibili per lo screening	126
Pazienti screenati	88
Pazienti sottoposti a radiografia del torace	88 (100)
Pazienti sottoposti ad almeno un esame citologico dello sputo	78 (89)
Pazienti sottoposti a TAC del torace	87 (99)

\*Dati presentati come N. o N. (%).

una biopsia chirurgica<sup>5</sup> o tramite aspirazione con ago sottile (FNA) (Tabelle 2,3).<sup>1</sup> Le dimensioni delle lesioni nodulari alla TAC sono riportate in Tabella 2 (da 0,9 a 2,5). In un caso era presente una lesione endobronchiale spessa un millimetro con estesa diffusione locale endobronchiale. In 4 pazienti le diagnosi sono state fatte con i test iniziali, mentre le diagnosi negli altri 2 pazienti (paziente 5 e 6, Tabella 2) sono state fatte quando la TAC di follow-up mostrava la crescita di un nodulo sospetto. In questi due pazienti la biopsia non veniva effettuata inizialmente per problemi clinici; un paziente mostrava silicosi polmonare con noduli multipli alla TAC (paziente 5) mentre l'altro paziente era una donna più vecchia con enfisema in fase avanzata (paziente 6). Tutti i sei pazienti ai quali era stato diagnosticato il cancro venivano sottoposti a resezione chirurgica o terapia radiante. I rimanenti 24 dei 30 pazienti con anomalie allo screening non mostravano evidenza di cancro alla biopsia o negli studi di follow-up.

Dei 38 pazienti con anomalie spirometriche che non erano stati screenati, altri 2 presentavano cancro alla radiografia di follow-up ed entrambi venivano sottoposti a resezione chirurgica.

#### Analisi dei costi

Il costo per lo screening iniziale dei 430 pazienti identificati dal questionario era di \$50.055. Il costo della diagnosi in 6 pazienti con cancro del polmone era di \$12.632 ed il costo degli studi di follow-up per i 24 pazienti ad alto rischio con i test di screening iniziali anomali era di \$8.861. Il costo totale di screening e follow-up dei test con risultato anormale e della diagnosi di cancro del polmone era di \$11.925 per ciascun paziente affetto da cancro (Tabella 4). I costi riportati in questo articolo sono i costi reali basati sul rimborso del servizio sanitario per la nostra regione ed includono la degenza ospedaliera, la radiologia, le spese tecniche e i compensi dei medici. I costi della TAC e della citologia sono stati negoziati alle cifre di rimborso del servizio sanitario.

#### Follow-up preliminare

I pazienti 1, 2 e 3 sono vivi senza evidenza di recidive da due a tre anni dopo la diagnosi. Il paziente 4 è morto per scompenso cardiaco dopo un by-pass coronarico due anni dopo la diagnosi. Il paziente 5 è morto per silicosi, BPCO e cancro del polmone. Il paziente 6 è morto per enfisema. Uno dei pazienti che non ha dato il consenso per lo studio è vivo dopo due anni, mentre l'altro è morto.

Il follow-up dei 430 pazienti ad alto rischio con ostruzione delle vie aeree (n = 126) e con flusso aereo normale (n = 304) è attualmente in corso e sarà l'oggetto di un report successivo.

**Tabella 2—Sei pazienti ad alto rischio con diagnosi di cancro del polmone\***

Paziente terapia	Età, anni	Sesso	Fumo, pacchetti/anno	Esito radiografia del torace	Esito esame citologico dello sputo	Esito TAC (cm)	Diagnosi per stadio	Tipo istologico	Stadio	Trattamento
1	79	Femmina	45	Negativo	Negativo	Positivo (2,1)	FNA	Adeno	IIIA	R
2	70	Femmina	46	Positivo	NA	Positivo (2,5)	FNA	Adeno	IA	S
3	62	Maschio	76	Negativo	Positivo	Negativo	Bronch	Squa	IA	S
4	62	Maschio	50	Positivo	Negativo	Positivo (2,3)	FNA	Sq/Ad	3Cas	S/R
5	84	Maschio	12†	Negativo	Positivo	Positivo (1,8)	Bronch	Adeno	IIIA	R
6	79	Femmina	40	Negativo	Negativo	Positivo (0,9)	Bronch	Adeno	IA	R

\*Adeno = adenocarcinoma; Bronc = broncoscopia; FNA = aspirazione con ago sottile; NA = non abile a produrre campione; R = terapia radiante; Sq/Ad = squamoso/adenocarcinoma; Squa = carcinoma a cellule squamose; S = terapia chirurgica. Altri due pazienti che hanno compilato il questionario e volevano essere inclusi nello studio, ma non sono stati inclusi, hanno manifestato poi cancro del polmone ma non sono stati inclusi in questa tabella.

†Esposizione professionale al radon.

### Commenti

Questo non è uno studio di screening del cancro del polmone, ma piuttosto un tentativo di identificare la patologia tra i pazienti afferenti ad un ambulatorio di medicina generale per i quali non c'era, apparentemente, il sospetto di cancro del polmone.

L'incidenza riportata di cancro del polmone del 6,8% (6 casi in 88 pazienti screenati) è più alta di quella riportata in tutti gli altri studi di screening.<sup>5</sup> Questo può essere attribuito ai seguenti tre fattori: 1) Sono stati studiati solo i pazienti di età > 50 anni con storie di fumo intenso e con rischio professionale o familiare. Il cancro del polmone si verifica anche in pazienti con meno fattori di rischio, comunque questo studio si concentrava sugli individui a rischio elevato. 2) I pazienti ad alto rischio venivano screenati solo se era presente ostruzione al flusso aereo misurata con la spirometria. Tolekman e coll.<sup>6</sup> hanno dimostrato anni fa che il cancro era fino a sei volte più comune nei fumatori con ostruzione al flusso rispetto ai fumatori con normale funzione polmonare. 3) Gli studi di identificazione includevano la TAC del torace, la radiografia del torace e l'esame citologico dello sputo. La TAC del torace è un mezzo potente per identificare le lesioni polmonari come dimostrato nel "Early Lung Cancer Action Project",<sup>1,2</sup> Majo Clinic<sup>3</sup> ed in diversi studi Giapponesi.<sup>4,5</sup> La TAC del torace ha identificato il cancro in

5 dei 6 pazienti dello studio. Il nostro gruppo ha precedentemente dimostrato<sup>7</sup> che le piccole lesioni cancerogene endobronchiali che non si vedono alla radiografia possono essere identificate solo con l'esame citologico dello sputo. La sopravvivenza a lungo termine del cancro del polmone diagnosticato con l'esame citologico dello sputo è > 50% dopo 5 anni.<sup>8</sup> In uno dei 6 casi il cancro è stato identificato solo con l'esame citologico mentre la TAC di screening e la TAC di follow up con mezzo di contrasto erano negative. 4) I ventiquattro dei trenta pazienti con anomalie allo screening che non presentavano cancro del polmone alla biopsia o al follow-up rappresentano un tasso di falsi positivi dell'80%. Questo è più basso rispetto ai falsi positivi riportati in altri studi<sup>5</sup> che arrivano al 98%.

Basandoci su queste osservazioni concludiamo che identificare i pazienti ad alto rischio con un questionario e sottoporre quelli che hanno un'ostruzione al flusso aereo a TAC del torace e ad esame citologico dello sputo migliora la percentuale di identificazione del cancro del polmone. Il costo di \$11.925 a paziente con cancro del polmone include tutti i costi per lo screening, la diagnostica ed il follow-up di reperti anomali nei pazienti con e senza cancro del polmone.

Si è molto discusso sul fatto che il rapporto costo-efficacia dello screening per il cancro del polmone è

**Tabella 3—Dati demografici di 6 pazienti con cancro del polmone rispetto agli 82 pazienti senza cancro**

Pazienti	Età, anni		Maschi/femmine Sesso, N.	Fumo Pacchetti/anno	FEV <sub>1</sub> % predetto
	Intervallo	Media			
Senza cancro (n = 82)	52–85	67,5	44/38	56	54,7
Con cancro (n = 6)	62–84	72,6	3/3	45	51,5

**Tabella 4—Costi per la diagnosi ed il follow-up dei pazienti con anomalie nello screening ma senza cancro\***

Variabili	Costi, dollari USA
Costi dello screening (430 pazienti)	
Visite	NC
Spirometria (430 x \$40)	17200
Radiografia del torace (88 x \$51)	4488
Citologia dello sputo (149 x \$52)	7748
TAC senza contrasto (87 x \$237)	20619
Totale	50055
Costo per la diagnosi del cancro (6 pazienti)	
Broncoscopia (5 x \$724)	3620
FNA (5 x \$557)	2785
PET (2 x \$1,375)	2750
Consulti (6 x \$108)	648
TAC con contrasto (9 x \$297)	2673
Citologia dello sputo (3 x \$52)	156
Totale	12632
Test diagnostici di follow-up: assenza di cancro (24 pazienti)	
Broncoscopia (3 x \$724)	2172
FNA (1 x \$557)	557
TAC con contrasto (14 x \$297)	4158
TAC senza contrasto (5 x \$237)	1185
Citologia dello sputo (2 x \$52)	104
Radiografia del torace (5 x \$51)	255
Consulti (4 x \$108)	432
Totale	8863
Sommario dei costi	
Costi totali	71550
Costi per lo screening, la diagnosi e il follow-up di 88 pazienti (\$71,550 : 6)	11925 per paziente con cancro

\*NC = nessun costo.

scarsa.<sup>9</sup> Le considerazioni in proposito sono state fatte sulla base di molte assunzioni e si è concluso che spendere \$42.000 per anno guadagnato (aggiustato per la qualità di vita) rappresenti la migliore proiezione. È generalmente riconosciuto che, per la prevenzione e gli interventi terapeutici, \$50,000 per anno di vita guadagnato rappresentino un rapporto costo-efficace accettabile.<sup>10</sup> Il nostro studio non include il calcolo del rapporto costo-efficacia, perché al momento il follow-up è tra i due e tre anni ed è incompleto. Inoltre, il numero di pazienti è piccolo. I costi della cura del cancro del polmone, diagnosticato attraverso i sintomi e la radiografia, pertanto in fase tardiva, ammontavano nel 1998 a quasi \$50.000.<sup>11</sup> La diagnosi precoce del cancro del polmone migliora i costi rispetto alla diagnosi tardiva.

I pazienti partecipanti allo studio si recavano dal loro medico per problemi medici di routine, un controllo annuale o una serie di problemi acuti o cronici. Solo alcuni, circa il 10% lamentavano sintomi respiratori. I medici, lo staff paramedico ed i pazienti erano entusiasti dello studio e commentavano che il

questionario e la spirometria fatta nel momento della visita non erano fastidiosi. Inoltre, non c'erano costi aggiuntivi per la visita e per il questionario. Pertanto, questo è un modello che potrebbe essere usato negli ambulatori piccoli o grandi con alcuni aggiustamenti.

L'evoluzione dei sei pazienti (età media 72,6 anni) (tre pazienti in fase Ia, due pazienti in fase IIIa, un paziente con tre cancri) sarà determinata con un follow-up. Attualmente, si sta effettuando un follow-up a lungo termine dei 430 pazienti ad alto rischio. I pazienti screenati inizialmente saranno sottoposti a nuova TAC e ad esame citologico dello sputo dopo 3 e 5 anni. I pazienti non screenati con l'ostruzione al flusso aereo e quelli con fattori di rischio ma flusso aereo normale saranno valutati durante visite programmate per eventuali sintomi di cancro del polmone. Alcuni saranno sottoposti a radiografie del torace per varie indicazioni. Questo tipo di follow-up è in linea con gli attuali standard nei quali non è previsto lo screening generale.

Alcuni punti di forza e difetti di questo studio meritano un commento. Il principale punto di forza è che questo studio è stato condotto presso presidi di medicina generale durante visite di routine per problemi non respiratori. Questo non rappresentava uno studio di screening del cancro del polmone ma uno studio limitato all'identificazione dei casi tra i pazienti ad alto rischio. Veniva utilizzato un semplice questionario di una pagina. Lo studio veniva limitato ad un anno ma includeva tutti i pazienti che rispondevano alla definizione di alto rischio.

I difetti dello studio sono i seguenti: 1) 38 dei 126 pazienti ad alto rischio con ostruzione aerea si sono rifiutati di sottoporsi ai test di screening. Due casi di cancro addizionali sono stati tuttavia identificati successivamente in questo gruppo. Comunque, tutti questi pazienti sono disponibili per il follow-up. 2) La diagnosi primaria clinica per ciascun paziente visto, a volte diagnosi multiple, non è stata registrata sistematicamente. 3) È possibile che la comunità di Grand Junction sia unica e non rappresentativa della popolazione degli Stati Uniti. Questa è la zona dove è stata messa a punto la moderna citologia dello sputo, originariamente a causa di un ampio numero di lavoratori di uranio con cancro del polmone presenti nella regione. L'uranio non si lavora più nella regione del Colorado Plateau da circa 30 anni, ma la comunità è ancora attenta alla possibilità di identificazione precoce del cancro del polmone attraverso l'esame citologico dello sputo. 4) Alcuni costi sono stati ridotti per un accordo col St Mary's Hospital e con la Rocky Mountain Health Maintenance Organization, ma i costi in dollari sono effettivi. Dovrebbe essere considerato che i nostri costi sono inaccurati perché molti dei test diagnostici e di screening

sono stati ottenuti a costi più bassi rispetto al solito. Si deve considerare tuttavia che questi costi sono simili a quelli concessi dal servizio sanitario nella nostra area e la maggior parte dei medici ha accettato questi prezzi. 5) Per il peculiare setting dello studio non esiste un confronto interno (gruppo di controllo).

In conclusione, i pazienti ad alto rischio per il cancro del polmone possono essere identificati attraverso un questionario ed una spirometria presso un ambulatorio di medicina generale. Il cancro del polmone può essere identificato attraverso una radiografia del torace e l'esame citologico dello sputo. La TAC del torace rappresentava il test più sensibile per identificare il cancro del polmone nei nostri pazienti; la radiografia standard del torace forniva poche notizie aggiuntive.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354:99-105
- 2 Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: initial findings on repeat screenings. *Cancer* 2001; 92:153-159
- 3 Jett JR, Swensen SJ, Midthun DE, et al. Screening for lung cancer in high risk groups: current status of low dose spiral CT screening and sputum markers. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21:385-392
- 4 Koite T, Terashima M, Takizwa T, et al. The influence of lung cancer mass on surgical results. *Lung Cancer* 1999; 24:75-80
- 5 Swensen SS, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 365:508-513
- 6 Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, et al. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106:512-518
- 7 Bechtel JJ, Kelley WA, Petty TL, et al. Outcome of 51 patients with roentgenographically occult lung cancer detected by sputum cytologic testing: a community hospital program. *Arch Intern Med* 1994; 154:975-980
- 8 Bechtel JJ, Petty TL, Saccomanno G. Five year survival and later outcome of patients with x-ray occult lung cancer detected by sputum cytology. *Lung Cancer* 2000; 30:1-7
- 9 Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD, et al. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003; 289:313-322
- 10 Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal* 1995; 15:369-390
- 11 Hillner BE, McDonald MK, Desch CE, et al. Costs of care associated with non-small cell lung cancer in a commercially insured cohort. *J Clin Oncol* 1998; 16:1420-1424