

How much do GOLD stages reflect CT abnormalities in COPD patients?

Fino a che punto la stadiazione GOLD riflette le alterazioni TC nei pazienti con BPCO?

M. Pescarolo¹ • N. Sverzellati¹ • A. Verduri² • A. Chetta² • E. Marangio² • M. De Filippo¹
D. Olivieri² • M. Zompatori¹

¹Dipartimento di Scienze Cliniche, Sezione di Radiologia, ²Sezione di Malattie Respiratorie, Università di Parma, Parma, Italy
Correspondence to: M. Pescarolo, Radiologia-Padiglione “Barbieri”-Ospedale Maggiore di Parma, Via Gramsci 14, 43100 Parma, Italy
Tel.: +39-052-1703660, Fax: +39-052-1986352, e-mail: manupeschy@libero.it

Received: 17 September 2007 / Accepted: 30 October 2007 / Published online: 10 July 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract

Purpose. Severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can be graded using the classification released in the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) report. Such classification is essentially based on spirometry and does not recognise the role of other measures. The aim of this study was to assess whether the GOLD stages correlate with the extent of pulmonary emphysema and other ancillary computed tomography CT features in a population of smokers with stable COPD.

Materials and methods. Based on clinical assessment and lung-function testing, patients were classified according to the GOLD criteria. CT scans were visually evaluated for extent of emphysema and airway abnormalities.

Results. A total of 43 patients were enrolled. The amount of emphysema was described as minimal in six patients with stage 0, and as moderate in seven patients with stage 0. In stages I and II, the extent of emphysema ranged from minimal to severe, whereas we observed the presence of severe emphysema in most patients in stages III and IV. According to the regression model, only CT emphysema extent independently predicted the GOLD stage ($r^2=0.58$; $p<0.001$). The cutoff value of emphysema extent of 31.5% allowed us to distinguish patients with a GOLD stage \geq III.

Conclusions. Although we found a significant correlation between CT emphysema extent and GOLD stages, different percentage of emphysema extent can be observed among each GOLD stage. The upper limit of 31.5% of

Riassunto

Obiettivo. La gravità della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) può essere classificata impiegando una stadiazione stilata dal Progetto Mondiale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (Global Initiative for the diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD). Tale classificazione è basata essenzialmente sulla spirometria e non riconosce il ruolo di altri parametri. Lo scopo del nostro studio è valutare se le classi GOLD correlano con l'estensione dell'enfisema polmonare ed altre caratteristiche rilevabili alla TC in una popolazione di fumatori con BPCO in fase stabilizzata.

Materiali e metodi. Sulla base dei test di funzionalità polmonare e sulla valutazione clinica, i pazienti sono stati classificati secondo i criteri GOLD. Le scansioni TC sono state studiate visivamente per valutare l'estensione dell'enfisema e le anomalie delle vie aeree.

Risultati. Sono stati esaminati 43 pazienti. La quantità di enfisema era minima in 6 pazienti in stadio 0, mentre in 7 pazienti nella stessa classe era moderata. Nelle classi I ed II, l'estensione dell'enfisema variava da minima a severa, mentre nella maggior parte dei pazienti in stadio III e IV abbiamo osservato enfisema di grado severo. Secondo il modello di regressione, soltanto il valore di estensione dell'enfisema, valutato alla TC, ha predetto in modo indipendente la classe GOLD ($r^2=0,58$; $p<0,001$). Il valore cut-off di estensione dell'enfisema pari a 31,5% ci ha permesso di distinguere i pazienti appartenenti

emphysema extent may indicate a boundary for a clinically worsening status.

Keywords Chronic obstructive pulmonary disease · Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guidelines · High-resolution CT

ad uno stadio GOLD superiore a III.

Conclusioni. Anche se abbiamo trovato una correlazione significativa fra l'estensione dell' enfisema alla TC e le classi GOLD, una percentuale differente di enfisema può essere osservata in ciascuna di esse. Il cut-off di 31,5% nell'estensione dell'enfisema può indicare un valore limite per una condizione di peggioramento clinico del paziente.

Parole chiave Broncopneumopatia cronica ostruttiva · Linee guida del Progetto Mondiale per la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva · TC ad alta risoluzione

Introduction

The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines were published in 2001 [1] and revised in 2004 [2] with the aim of increasing awareness of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and decreasing morbidity and mortality from the disease. The GOLD has released a five-stage classification of COPD severity based on spirometry and especially on forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) [2]. This classification is used for purposes of simplicity and for a potential universal application. At least as important, by setting a standard, GOLD has stimulated researchers to challenge its assumptions and use this classification as an aid in the interpretation of other patient-related observations. Several studies have been published to assess the prevalence of COPD severity as defined in the GOLD guidelines [3–6]. However, GOLD stresses that these cutoff points have not been clinically validated and that patient contact is mostly driven by symptoms as well as by the development of complications. It is well known that FEV₁ correlates poorly with symptoms, quality of life and exacerbation frequency; the need to assess exercise tolerance and systemic features such as the measurement of the body mass index (BMI) is recognised by recent evidence [7, 8]. Moreover, the classification does not address the role of other measures such as the presence of emphysema on computed tomography (CT) scanning.

The role of CT in the evaluation of COPD patients is not clearly defined, but it has provided sensitive and specific tools to assess abnormalities associated with COPD. High-resolution CT (HRCT) scanning is the method of choice for noninvasive and sensitive assessment of pathologic changes in emphysema and has been shown to correlate well with pathologic grading [9, 10]. Serial HRCT has been reported to be a sensitive method of monitoring the progress of emphysema in patients with α_1 -antitrypsin deficiency [11]. Moreover, CT quantification of emphysema has been used to demonstrate a decrease in emphysema after lung-volume

Introduzione

Le linee guida GOLD (Progetto Mondiale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva) sono state pubblicate nel 2001 [1] e riviste nel 2004 [2] allo scopo di migliorare il management della malattia e di ridurre la morbilità e la mortalità. Il progetto GOLD ha stilato una classificazione di gravità della BPCO costituita da cinque stadi basati sui dati spirometrici, in particolare sul volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁) [2]. Questa classificazione è impiegata allo scopo di semplificazione e per una potenziale applicazione universale. Inoltre le linee guida GOLD, stabilendo un valore standard, hanno stimolato i ricercatori a metterne in dubbio i presupposti ed usare questa classificazione come punto di riferimento nell'interpretazione di altre osservazioni riguardanti il paziente con BPCO. Numerosi studi sono stati pubblicati per valutare la prevalenza della gravità della BPCO come definita nelle linee guida GOLD [3–6]. Tuttavia, il progetto GOLD sottolinea che questi valori non sono stati validati clinicamente e che l'approccio al paziente è guidato principalmente dai sintomi e dallo sviluppo di complicanze. È ben noto inoltre che il FEV₁ correla male con i sintomi, la qualità di vita e la frequenza delle esacerbazioni; infatti, la tolleranza all'esercizio fisico e i caratteri sistemici della malattia, quale la misura dell'indice di massa corporea (BMI), sono una recente dimostrazione della necessità di trovare parametri più rappresentativi dello stato di malattia [7, 8]. Inoltre, la classificazione GOLD non prende in considerazione il ruolo di altri parametri, quale la presenza di enfisema alla tomografia computerizzata (TC).

Attualmente, il ruolo della TC nella valutazione dei pazienti affetti da BPCO non è definito con chiarezza, anche se costituisce uno strumento sensibile e specifico per valutare le anomalie connesse con la malattia. La TC ad alta risoluzione (HRCT) è attualmente il metodo di scelta per una valutazione non invasiva e sensibile dell'enfisema poiché si è osservato che essa correla bene con la classificazione

reduction surgery [12, 13] and to predict postoperative function in patients with lung cancer [14, 15].

The prevalence and the natural history of clinical emphysema in COPD are not yet clear, but it might be important to investigate whether functional impairment is a true reflection of morphologic disease extent in COPD patients. Although there is still evidence that CT-demonstrated severity of emphysema is variably related to FEV₁ and other functional parameters, the correlation with GOLD stages has not been clearly elucidated. The aim of our study was to prospectively verify whether the extent of emphysema and other ancillary CT features correlate with GOLD stages and to determine the distribution of the severity of emphysema among GOLD stages in a population of smokers with stable COPD.

Materials and methods

Patients were consecutively recruited from the Centre for Smoking Cessation at the University of Parma from November 2003 to December 2005. Patients were included if they were current smokers, had stable COPD, and were not asthmatics. A detailed clinical history was taken and physical examination performed. Data on cigarette consumption in terms of pack years were recorded in all subjects. The diagnosis of COPD was made according to the criteria of the American Thoracic Society [1]. A history of asthma (variability of spirometric parameters, improvement in FEV₁ of >20% after inhalation of β_2 agonists, nocturnal symptoms, seasonal allergies, allergic rhinitis or eczema) was carefully excluded. All individuals gave informed consent at presentation for the HRCT scan and pulmonary function tests. Based on clinical assessment and lung function testing, all subjects were classified into five groups according to GOLD criteria [2]: stage 0, I, II, III or IV. HRCT scanning was performed to evaluate both emphysema and peripheral airways abnormalities within 1 week after lung function testing.

The study was approved by the chair of our Ethics Review Board. Informed consent was obtained for the use of physiologic data and CT scans.

Pulmonary function testing

Pulmonary function was evaluated by a flow-sensing spirometer and a pletismograph connected to a computer for data analysis (Vmax 22 and 6200, Sensor Medics, Yorba Linda, CA, USA). Total lung capacity (TLC), inspiratory capacity (IC), FEV₁, FEV₁/forced vital capacity (FVC) expressed as absolute value (litres) and as percentage of predicted value were recorded. The inspiratory-to-total lung capacity (IC/TLC) ratio was calculated, as it has been demon-

anatomo-patologica [9, 10]. È stato evidenziato che sottoporre pazienti con deficit di α_1 -antitripsina [11] a HRCT periodiche è un metodo sensibile per monitorare la progressione dell'enfisema. Inoltre, la quantificazione TC dell'enfisema è stata utilizzata per dimostrarne una diminuzione dopo interventi di riduzione chirurgica del volume polmonare [12, 13] e per predire la funzionalità residua post operatoria in pazienti con il cancro polmonare [14, 15].

La prevalenza e la storia naturale dell'enfisema nei pazienti con BPCO non sono ancora chiare, ma potrebbe essere importante valutare se il danno funzionale riflette con accuratezza l'estensione morfologica della malattia in questi pazienti. Sebbene sia già evidente che la gravità dell'enfisema valutata con TC correla in modo variabile con il FEV₁ ed altri parametri funzionali, la correlazione con gli stadi GOLD non è stata ancora chiaramente esplorata. Lo scopo del nostro studio è stato quello di verificare se l'estensione dell'enfisema ed altre anomalie TC correlano con le classi GOLD, determinandone la distribuzione fra le varie classi in una popolazione di fumatori con BPCO in fase stabilizzata (senza riacutizzazioni).

Materiali e metodi

I pazienti sono stati reclutati in modo consecutivo dal centro antifumo dell'Università di Parma tra novembre 2003 e dicembre 2005. I pazienti erano tutti fumatori, con BPCO in fase stabilizzata e senza storia di asma. È stata raccolta una dettagliata storia clinica ed è stato effettuato un esame fisico dei pazienti. I dati sul consumo di sigarette in termini di pacchi/anno sono stati registrati per tutti i soggetti. La diagnosi di BPCO è stata fatta secondo i criteri della American Thoracic Society [1]. Una storia di asma (variabilità dei parametri spirometrici, miglioramento del FEV₁>20% dopo inalazione di β_2 -agonisti, sintomi notturni, allergie stagionali, riniti allergiche, o eczema) è stata attentamente esclusa. Tutti gli individui hanno dato il loro consenso per iscritto prima di essere sottoposti all'indagine HRCT ed ai test di funzionalità polmonare. Sulla base della valutazione clinica e della funzionalità polmonare tutti i soggetti sono stati suddivisi in cinque classi secondo le linee guida GOLD [2]: classe 0, I, II, III e IV. L'indagine HRCT è stata effettuata una settimana dopo i test di funzionalità polmonare allo scopo di valutare sia l'enfisema che le anomalie a carico delle vie aeree periferiche.

Lo studio è stato approvato dal nostro Comitato Etico. Il consenso informato è stato ottenuto per l'uso dei dati fisiologici e per le scansioni TC.

Valutazione funzionale del polmone

La valutazione funzionale a riposo è stata eseguita median-

strated to be an independent risk factor for mortality in subjects with COPD [16]. Forced expiratory flow (FEF) measured at 25%, 50% and 75% of FVC (FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅, respectively) were taken on the flow-volume loops. The diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DL_{CO}) and alveolar volume (VA) were measured using a carbon monoxide single-breath technique. At least three measures were recorded for every variable, with the purpose of ensuring reproducibility of the data.

CT technique

CT scans were obtained with a 16-detector-row CT scanner (Sensation 16-Siemens Medical Solutions, Forthheim, Germany) and a 64-detector-row CT scanner (Somatom Cardiac 64-Siemens Medical Solutions, Forthheim, Germany). Thin sections (1 mm) were acquired in the supine position, with images obtained at full inspiration and without intravenous injection of contrast medium. Images were reconstructed with a high-spatial-resolution algorithm and photographed at appropriate window settings (level, -500 to -600 HU; width, 1,500 to 1,600 HU).

Two observers scored the CT scans on hard-copy images independently, in random order, and on separate occasions without knowledge of the clinical data. Emphysema was defined as areas of hypovascular low attenuation, usually lacking a well-defined wall, and where marked, associated with a disruption of the normal vascular markings. Emphysema was graded at three levels (the origin of the great vessels, the carina and the right pulmonary inferior vein). Each lung on each image was scored according to the following grading: 0, normal; 1, <25% emphysema; 2, 25%–50% emphysema; 3, 50%–75% emphysema; 4, >75% emphysema. The scores were then combined from each lung and, by multiplying the number of images obtained of the lungs, a final score was calculated [24]. This final score was expressed as a percentage of the maximum possible CT score. These data were used to calculate interobserver agreement, but finally the average value was considered in the correlation analysis. Emphysema was classified into three main subtypes (centrilobular, paraseptal and panlobular emphysema), and its craniocaudal distribution was also assessed.

The analysis of airway abnormalities were performed on six lobes (the lingula was regarded as a separate lobe). The presence and signs of bronchiectasis was determined according to established criteria [17] by consensus. The extent of bronchiectasis was graded as follows: grade 1, localised bronchiectasis affecting one or part of one bronchopulmonary segment; grade 2, bronchiectasis in more than one bronchopulmonary segment; grade 3, generalised bronchiectasis.

The severity of bronchial dilatation was quantified by comparing the internal diameter of the bronchus to its adja-

te uno spirometro rilevante il flusso ed un pletismografo corporeo collegati ad un calcolatore per l'analisi dei dati (Vmax 22 e 6200, Sensor Medics, Yorba Linda, CA, US). Sono stati valutati la capacità polmonare totale (TLC), la capacità inspiratoria (IC), il FEV₁ ed il FEV₁/FVC (espresso come valore assoluto in litri e come percentuale del valore predetto). È stato calcolato anche il rapporto IC/CPT, poiché è stato dimostrato essere questo un fattore di rischio indipendente per la mortalità nei soggetti con BPCO [16]. Il flusso espiratorio forzato misurato al 25%, al 50% ed al 75% del FVC (FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅ rispettivamente) è stato estrapolato dai cicli flusso-volume. La capacità di diffusione del monossido di carbonio (DL_{CO}) ed il volume alveolare (VA) sono stati misurati in singolo respiro. Almeno tre misure sono state registrate per ogni variabile, con lo scopo di garantire la riproducibilità dei dati.

Studio HRCT

Le scansioni HRCT sono state ottenute con uno scanner a 16 (Sensation 16-Siemens Medical Solutions, Forthheim, Germania) ed uno a 64 banchi di detettori (Somatom Cardiac 64-Siemens, Medical Solutions, Forthheim, Germania). Sono state acquisite sezioni sottili (1 mm) a paziente supino, nella massima inspirazione (CPT) e senza iniezione endovenosa di mezzo di contrasto. Le immagini sono state ricostruite con un algoritmo ad alta risoluzione spaziale e stampate con appropriati livelli di finestra (livello da -500 a -600 HU; 1500–1600 HU).

Due osservatori hanno valutato in modo indipendente le scansioni TC sulle pellicole fotografiche, in ordine casuale ed in occasioni separate senza essere a conoscenza dei dati clinici. L'enfisema è stato definito come zone avascolari ipodense solitamente senza una parete ben definita e, se presente, associata ad alterazioni dei normali segni vascolari. L'enfisema è stato valutato a tre livelli (l'arco aortico, la carena tracheale e la vena polmonare inferiore di destra); per ciascuna scansione di ciascun emitorace è stato assegnato un punteggio secondo la seguente scala: 0, normale; 1, meno del 25% di enfisema; 2, tra 25% e 50% di enfisema; 3, tra 50% e 75% di enfisema; 4, più del 75% di enfisema. Sono stati sommati i punteggi di ciascun emitorace ed il punteggio finale è stato ottenuto moltiplicando questo valore per 100 e diviso per il punteggio massimo teorico [24]. Questo punteggio è espresso come percentuale del punteggio massimo possibile TC. Questi dati sono stati usati per calcolare l'accordo interosservatore, ma alla fine il valore medio è stato calcolato con l'analisi di correlazione. L'enfisema è stato classificato in tre sottotipi principali (centrolobulare, parasettale e panlobulare) ed è stata inoltre valutata la sua distribuzione cranio-caudale.

L'analisi delle anomalie delle vie aeree è stata effettuata su sei lobi (la lingula è stata considerata come un lobo se-

cent pulmonary artery: grade 0, no bronchiectasis; grade 1, dilatation less than two times the diameter of the homologous pulmonary artery; 3, dilatation more than three times the diameter of the homologous pulmonary artery. We decided to avoid evaluation of bronchial wall thickening, as measurements on printed images are associated with considerable intraobserver and interobserver error. The presence of small airway disease was also detected by consensus; small airways disease corresponded to a mosaic attenuation pattern that was eventually confirmed with the addition of expiratory scans.

Statistical analysis

Data are reported as mean±standard deviation (SD) unless otherwise specified. Interobserver agreement was quantified for the assessment of emphysema extent using, respectively, the intraclass correlation coefficient (r_1). Within-subject comparisons were determined by the paired t test. Relationships between measures were estimated by Spearman's rank correlation coefficient (r_s) and linear regression analysis. Multiple regression analysis was performed to determine which CT indexes (emphysema extent, extent and severity of bronchiectasis) would best predict GOLD stages. Receiver operative characteristic (ROC) curve method was used to evaluate screening cutoff for emphysema score with respect to sensitivity and specificity of GOLD stage [18]. A p value <0.05 was considered significant.

Results

A total of 43 patients with stable COPD were enrolled (25 men and 19 women, mean age 62 years, age range 44–81). Interobserver agreement for global HRCT scores was very good for extent of emphysema ($r_1=0.90$). HRCT evidence of emphysema was found in 36 (18 men and 12 women) out of 43 patients. Changes ranged from small local areas of destruction with normal surrounding lung to frank confluent destruction (panlobular or advanced centrilobular emphysema); emphysema extent ranged from 2% to 69% of total lung area. Only four patients showed isolated paraseptal emphysema, whereas 11 subjects had isolated centrilobular emphysema and 21 had both types of emphysema. Emphysema was predominant in the upper lobes, but it extended through the lower lobes in seven patients. Bronchiectasis and mosaic attenuation pattern were present in 19 and nine subjects, respectively. As shown in Table 1, five patients could not be classified according to GOLD stages, as they had an FEV₁/FVC ratio of >70% despite having a reduced FEV₁ (< 80% predicted).

As for the presence of emphysema among different GOLD stages (Table 1), 13/18 subjects with stage 0, 1/1

parato). Le bronchiectasie sono state valutate secondo criteri stabiliti [17] e per consenso. L'estensione delle bronchiectasie è stata classificata come segue: grado 1, bronchiectasie localizzate a uno o una parte di un segmento broncopolmonare; grado 2, bronchiectasie in più di un segmento broncopolmonare e grado 3, bronchiectasie diffuse.

La severità della dilatazione bronchiale è stata misurata confrontando il diametro interno del bronco con l'arteria polmonare adiacente: grado 0, normale; grado 1, dilatazione inferiore a due volte rispetto il diametro dell'arteria polmonare omologa; 2, dilatazione più di tre volte il diametro dell'arteria polmonare omologa. Abbiamo deciso di evitare la valutazione dell'ispessimento della parete bronchiale poiché le misure sulle immagini stampate sono associate ad un considerevole errore intra ed interosservatore. Il pattern di attenuazione a mosaico attribuibile alla patologia delle piccole vie aeree è stato valutato per consenso; le scansioni espiratorie, che erano state ottenute prospetticamente, sono state integrate per la valutazione visiva dell'air trapping.

Analisi statistica

I dati sono stati espressi come media±deviazione standard (DS), se non altrimenti specificato. L'accordo interosservatore per la valutazione dell'estensione di enfisema è stato calcolato usando il coefficiente di correlazione intraclasse (r_1). I confronti all'interno del soggetto sono stati effettuati con il test t di Student. Le correlazioni fra le misure sono state valutate con il coefficiente di correlazione di Spearman (r_s) e con l'analisi di regressione lineare. L'analisi di regressione multipla è stata effettuata per determinare quale degli indici TC (estensione dell'enfisema, estensione delle bronchiectasie, ecc.) correlasse meglio con le classi GOLD. Il metodo della curva ROC è stato usato per individuare un valore cut-off di screening per lo score di enfisema, rispettando la sensibilità e la specificità delle classi GOLD [18]. È stato considerato significativo un valore di $p < 0,05$.

Risultati

Sono stati esaminati un totale di 43 pazienti con BPCO in fase stabilizzata (25 M e 19 F, età media 62 anni, range di età tra 44 e 81). L'accordo interosservatore riguardo i segni HRCT era molto buono per l'estensione dell'enfisema ($r_1=0,90$). La presenza di enfisema all'HRCT è stata rilevata in 36 (18 M e 12 F) su 43 pazienti. Le anomalie variavano da piccole aree focali fino a zone confluenti di distruzione parenchimale (enfisema panlobulare o centrolobulare evoluto); l'estensione dell'enfisema era compresa in un intervallo tra il 2% ed il 69% dell'area polmonare totale. Solamente 4 pazienti presentavano enfisema parasettale isolato, mentre 11 avevano enfisema centrolobulare isolato e 21

Table 1 Extent of emphysema among GOLD stages. Data are reported as mean±standard deviation (SD)

	GOLD 0 n=18	GOLD I n=1	GOLD II n=6	GOLD III n=9	GOLD IV n=4	GOLD NC n=5
Mean % of emphysema extent ± SD	7.22±8.87	39.5±0	27.5±20.7	41±20.9	53.6±14.5	17.9±23.9
Minimal emphysema (>0% ≤ 5%)	6	0	0	0	0	0
Moderate emphysema (>5% ≤ 30%)	7	0	2	1	0	3
Severe emphysema (>30%)	0	1	3	7	4	1

GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; NC, not classified

Tabella 1 Estensione dell'enfisema negli stadi GOLD. I dati sono riportati come media±deviazione standard (SD)

	GOLD 0 n=18	GOLD I n=1	GOLD II n=6	GOLD III n=9	GOLD IV n=4	GOLD NC n=5
Estensione media enfisema %±SD	7,22±8,87	39,5±0	27,5±20,7	41±20,9	53,6±14,5	17,9±23,9
Enfisema minimo (>0%, ≤5%)	6	0	0	0	0	0
Enfisema moderato (>5%, ≤30%)	7	0	2	1	0	3
Enfisema severo (>30%)	0	1	3	7	4	1

GOLD, Progetto Mondiale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva; NC, non classificato

subjects with stage I, 5/6 subjects with stage II, 8/9 subjects with stage III, and 4/4 with stage IV were identified as having HRCT evidence of emphysema. The amount of emphysema was described as minimal (>0% and ≤5%) in six patients with stage 0, while in seven patients with stage 0, it was described as moderate (>5% and ≤30%) (Fig. 1). In stages I and II, the extent of emphysema ranged from minimal to severe (>30%), whereas we observed the presence of severe emphysema in all patients of stages III and IV (Fig. 2) with the exception of two cases affected by moderate emphysema and detectable extensive mosaic pattern due to obliterative bronchiolitis (Fig. 3). ROC curve analysis showed that emphysema extent corresponding to ≥31.5% was the acceptable screening cutoff point (sensitivity 85%; specificity 84%, area under the curve=0.862, $p<0.001$) to indicate patients with GOLD stages greater than III (Fig. 4). We detected the presence of air trapping in five patients with GOLD stage 0, in two unclassified patients and in two patients with stage II and III, respectively.

As shown in Table 2, there were significant correlations between the extent of emphysema and GOLD stages (Fig. 5), FEV₁, FEV₁/FVC, FEF_{25–75}, residual volume (RV), TLC, IC/TLC and the pack-years index. The strongest correlation was reported with GOLD stages ($r_s=0.7$), without any significant correlation with DL_{CO} and DL_{CO}/VA. Neither bronchiectasis scoring nor mosaic attenuation pattern

entrambi i tipi di enfisema; l'enfisema era predominante nei lobi superiori, ma in 7 sette pazienti era esteso ai lobi inferiori. Il pattern di attenuazione a mosaico e le bronchiectasie erano presenti rispettivamente in 19 e 9 soggetti. Come indicato nella Tabella 1, non si è potuto classificare 5 pazienti secondo gli stadi GOLD, poiché presentavano un rapporto FEV₁/FVC>70% malgrado avessero un FEV₁ ridotto (<80% del valore previsto).

Per quanto riguarda la presenza di enfisema nelle differenti classi GOLD (Tabella 1), 13 su 18 pazienti in stadio 0, 1 su 1 in stadio I, 5 su 6 in stadio II, 8 su 9 in stadio III e 4 su 4 in stadio IV mostravano enfisema evidente all'HRCT; la quantità di enfisema nella classe 0 è stata descritta come minima (tra 0% e 5%) in sei pazienti e moderata (tra 5% e 30%) in sette (Fig. 1). Nelle classi I ed II, l'estensione dell'enfisema variava da minimo a severo (>30%), mentre abbiamo osservato la presenza di enfisema severo in tutti i pazienti in classe III e IV (Fig. 2), con l'eccezione di due casi affetti rispettivamente da enfisema moderato e vasto pattern a mosaico dovuto a patologia tipo bronchiolite obliterante (Fig. 3). L'analisi della curva ROC ha mostrato che un'estensione dell'enfisema pari al 31,5% corrispondeva ad un accettabile valore di cut-off per selezionare i pazienti appartenenti a classi GOLD superiori a III (sensibilità 85%; specificità 84%, area sotto la curva=0,862, $p<0,001$) (Fig. 4). Abbiamo rilevato la presenza di intrappolamento

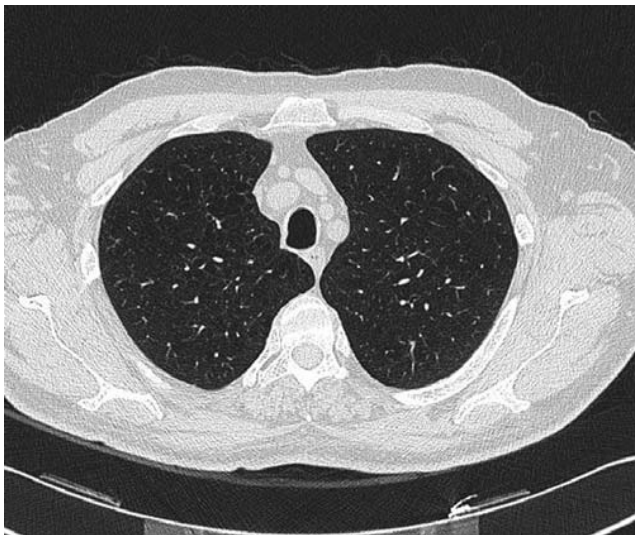


Fig. 1 Inspiratory high-resolution computed tomography scan obtained at the level of the upper lobes that shows centrilobular moderate emphysema in a patient with Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease stage 0.

Fig. 1 Scansione HRCT inspiratoria a livello dei segmenti apicali che evidenzia la presenza di moderato enfisema centrilobulare in paziente appartenente a classe GOLD 0.

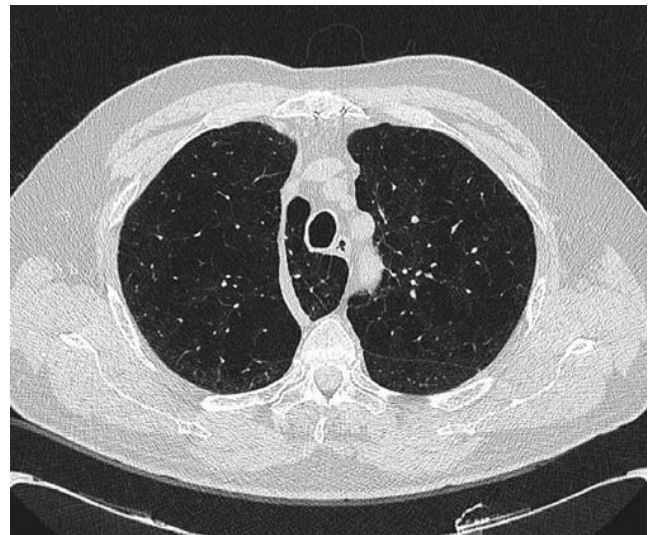


Fig. 2 Inspiratory high-resolution computed tomography scan obtained at level of the upper lobes that shows diffuse and severe emphysema in a patient with Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease stage III.

Fig. 2 Scansione HRCT inspiratoria ai lobi superiori che mostra enfisema severo diffuso in paziente appartenente a classe GOLD III.

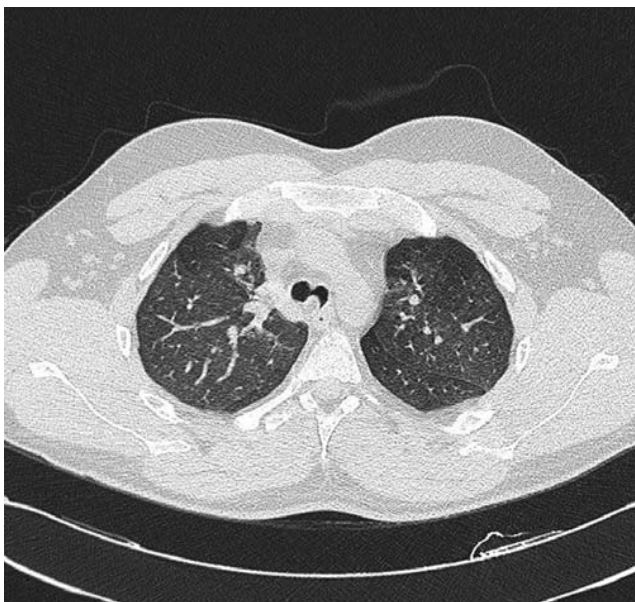


Fig. 3 Expiratory high-resolution computed tomography scan through carina that shows extensive mosaic pattern due to obliterative bronchiolitis in a patient with Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease stage III.

Fig. 3 Scansione HRCT espiratoria a livello della carena tracheale che mostra vasto pattern a mosaico dovuto a bronchiolite obliterante in paziente appartenente a classe GOLD III.

showed any correlation with the extent of emphysema, GOLD classes and pulmonary function indexes. Additionally, we found no different emphysema extent between patients with or without bronchiectasis ($p > 0.05$). According to

aereo in cinque pazienti in classe GOLD 0, in due pazienti non classificabili ed in due pazienti rispettivamente in classe II e III.

Come indicato in Tabella 2, abbiamo riscontrato correlazioni significative fra estensione dell'enfisema e stadi GOLD (Fig. 5), FEV_1 , FEV_1/FVC , FEF_{25-75} , RV, TLC, IC/TLC e l'indice pacchi/anno. La correlazione più forte è stata trovata con le classi GOLD ($r_s = 0,7$), senza alcuna correlazione significativa con DL_{CO} e DL_{CO}/VA . Sia le bronchiectasie che il pattern di attenuazione a mosaico non hanno mostrato alcuna correlazione con l'estensione dell'enfisema, con le classi GOLD e con gli indici di funzionalità polmonare. Inoltre, non abbiamo trovato differente estensione dell'enfisema fra pazienti con o senza bronchiectasie ($p > 0,05$). Secondo il modello di regressione, solamente l'estensione dell'enfisema alla TC ha predetto in modo indipendente la classe GOLD. L'analisi di regressione multipla ha fornito la seguente equazione: classe GOLD = $0,233 + 0,051$ estensione dell'enfisema alla TC ($r^2 = 0,58$; $p < 0,001$).

Discussione

In questo studio è stato evidenziato principalmente che la severità dell'enfisema all'HRCT mostra una buona correlazione con le classi GOLD, sebbene la relativa estensione di enfisema sia abbastanza variabile per ciascuna classe. Questi risultati non sono sorprendenti, poiché le classi GOLD sono basate essenzialmente sul FEV_1 , il quale in molti studi

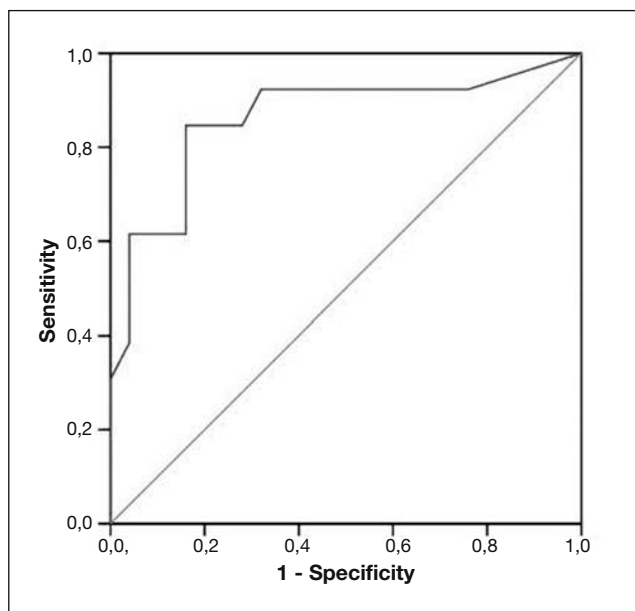


Fig. 4 Receiver operator characteristics curve for emphysema extent as screening cutoff point for Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) stage. The acceptable cutoff point on the curve (area under the curve=0.862, $p<0.001$) is $\geq 31.5\%$ (sensitivity 85%; specificity 84%), indicating patients with a GOLD stage \geq III.

Fig. 4 Curva ROC per l'estensione dell'enfisema che individua un valore cut-off per la stadiazione GOLD. Il punto di cut-off accettabile estrapolato dalla curva (area sotto la curva=0,862, $p<0,001$) è $\geq 31,5\%$ (sensibilità 85%; specificità 84%) ed indica i pazienti appartenenti ad uno stadio GOLD \geq III.

the regression model, only CT emphysema extent independently predicted GOLD stage. Multiple stepwise regression analysis yielded the following equation: GOLD stage=0.233+0.051CT emphysema extent ($r^2=0.58$; $p<0.001$).

Discussion

The main finding of this study was that the severity of emphysema on HRCT showed a good correlation across a spectrum from mild to severe COPD patients with the GOLD stages, although its extend was quite variable for a given GOLD stage. These results are not surprising, as GOLD stages are essentially based on FEV₁, which demonstrated good correlation coefficients with the severity of emphysema on CT in many studies. In our study, the correlation coefficient between emphysema extent and FEV₁ ($r=-0.58$; $p<0.01$) is consistent with the mean values reported in the literature, which are in the range of -0.7 [19–21]. Thus, emphysema extent showed a good correlation with FEV₁/FVC ($r=-0.67$; $p<0.01$) as well; this result is significant, as FEV₁/FVC on its own is a more sensitive measure

ha dimostrato buoni coefficienti di correlazione con la severità dell'enfisema alla TC; nel nostro studio, il coefficiente di correlazione fra l'estensione dell'enfisema ed il FEV₁ ($r=-0,58$; $p<0,01$) è coerente con i valori medi riportati in letteratura, che equivalgono a circa $-0,7$ [19–21]. L'estensione dell'enfisema ha mostrato una buona correlazione anche con il rapporto FEV₁/FVC ($r=-0,67$; $p<0,01$). Questo dato è significativo, poiché FEV₁/FVC è una misura più sensibile della limitazione del flusso aereo e un FEV₁/FVC inferiore al 70% dei valori previsti è considerato un segno precoce di ostruzione in pazienti in cui il FEV₁ è ancora nella norma [1].

Nel nostro studio, anche se correlazioni significative sono state osservate fra estensione dell'enfisema e, sia FEV₁ che FEV₁/FVC, l'analisi di regressione ha mostrato che l'estensione dell'enfisema teneva conto solamente della metà circa della variabilità delle classi GOLD ($r^2=0,58$). Infatti la BPCO è una patologia sia multifattoriale che multicompartimentale [8, 22], ed altri lavori non sono riusciti a dimostrare un rapporto diretto fra l'estensione dell'enfisema alla TC e la severità del danno funzionale [23, 24], suggerendo che l'estensione dell'enfisema non è l'unica anomalia morfologica che causa l'ostruzione del flusso aereo. Quindi il rapporto fra enfisema ed ostruzione è più complesso e meno chiaramente definito di quello che spesso viene insegnato.

È stato dimostrato che persino l'enfisema centrolobulare severo, che è di gran lunga la tipologia più comune di enfisema nei fumatori, non è necessariamente associato alla presenza di un'ostruzione funzionale [25]. Di conseguenza la presenza di enfisema nei pazienti di classe GOLD 0 non era ingiustificata, perché nelle loro fasi iniziali, l'enfisema e l'ostruzione del flusso aereo sembrano essere indipendenti, anche se entrambi collegati all'abitudine del fumo di sigaretta [26]. Tsushima et al. [27] hanno mostrato che nei soggetti appartenenti allo stadio 0 il fumo ha avuto effetti sulle alterazioni rilevate alla TC del torace, poiché la proporzione di enfisema nei fumatori in questo stadio era significativamente superiore a quella dei non fumatori della medesima classe. Mentre O'Donnell et al. [3] hanno descritto come minima (<5% dell'area polmonare totale) l'estensione di enfisema in tutti i casi in stadio 0, noi abbiamo osservato, in questo stadio, estensione di grado moderato (tra 5% e 30%) in 7 pazienti su 11 (Fig. 1). Sebbene sia stato dimostrato che nei pazienti appartenenti allo stadio 0 i sintomi della bronchite cronica non aumentino il rischio di progressione alle fasi più severe di BPCO [28], nessuno studio longitudinale ha indicato quale sia il ruolo dell'enfisema in questa fase. I soggetti in classe 0 che presentano enfisema alla TC potrebbero essere a rischio di sviluppare successivamente BPCO severa nel corso della loro vita.

In accordo con Kohler et al. [29], i quali hanno sottoli-

Table 2 Univariate (Spearman's) correlation between high-resolution computed tomography morphologic features and GOLD stages, pulmonary function testing, and pack-years index

	Mean % of the predicted value ±SD	CT extent of emphysema		CT extent of bronchiectasis		CT severity of bronchiectasis	
		r_s	p	r_s	p	r_s	p
GOLD stages	1.4±1.5	0.7	<0.001	-0.03	NS	-0.10	NS
FEV ₁	76±32.9	-0.58	<0.001	0.16	NS	0.14	NS
FEV ₁ /FVC	67±14.1	-0.67	<0.001	0.03	NS	0.02	NS
FEF ₂₅	67.2±45	-0.62	<0.001	0.05	NS	0.05	NS
FEF ₅₀	54±40	-0.65	<0.001	0.07	NS	0.04	NS
FEF ₇₅	44±28.6	-0.55	<0.001	0.08	NS	0.07	NS
DL _{CO}	76.2±19	-0.27	NS	-0.01	NS	-0.06	NS
DL _{CO} /VA	63.4±14.7	-0.28	NS	-0.04	NS	-0.07	NS
IC/TLC	38.4±9.8	-0.57	<0.001	-0.04	NS	-0.06	NS
TLC	6±1	0.28	NS	-0.00	NS	-0.01	NS
IC	2.3±0.6	-0.26	NS	-0.08	NS	-0.08	NS
RV	128.8±43.7	0.35	<0.005	-0.08	NS	-0.09	NS
Pack years	42±16.7	0.45	<0.001	-0.19	NS	-0.2	NS

GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅, forced expiratory flow measured at 25%, 50%, 75% of FVC respectively; DL_{CO}, single-breath diffusing capacity for carbon monoxide; VA, alveolar volume; IC, inspiratory capacity; TLC, total lung capacity; RV, residual volume; r_s , Spearman's correlation coefficient; NS, not significant

Tabella 2 Correlazione di Spearman tra le caratteristiche morfologiche HRTC e gli stadi GOLD, i test di funzionalità polmonare e l'indice pacchi/anno

	Media % del valore predetto ±SD	Estensione TC dell'enfisema		Estensione TC delle bronchiectasie		Severità TC delle bronchiectasie	
		r_s	p	r_s	p	r_s	p
Stadio GOLD	1,4±1,5	0,7	<0,001	-0,03	NS	-0,10	NS
FEV ₁	76±32,9	-0,58	<0,001	0,16	NS	0,14	NS
FEV ₁ /FVC	67±14,1	-0,67	<0,001	0,03	NS	0,02	NS
FEF ₂₅	67,2±45	-0,62	<0,001	0,05	NS	0,05	NS
FEF ₅₀	54±40	-0,65	<0,001	0,07	NS	0,04	NS
FEF ₇₅	44±28,6	-0,55	<0,001	0,08	NS	0,07	NS
DL _{CO}	76,2±19	-0,27	NS	-0,01	NS	-0,06	NS
DL _{CO} /VA	63,4±14,7	-0,28	NS	-0,04	NS	-0,07	NS
IC/TLC	38,4±9,8	-0,57	<0,001	-0,04	NS	-0,06	NS
TLC	6±1	0,28	NS	-0,00	NS	-0,01	NS
IC	2,3±0,6	-0,26	NS	-0,08	NS	-0,08	NS
RV	128,8±43,7	0,35	<0,005	-0,08	NS	-0,09	NS
Pacchi/anno	42±16,7	0,45	<0,001	-0,19	NS	-0,2	NS

GOLD, Progetto Mondiale per la Diagnosi, il Trattamento e la Prevenzione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva; FEV₁, volume espiratorio forzato in un secondo; FVC, capacità vitale forzata; FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅, flusso espiratorio forzato misurato rispettivamente al 25%, 50%, 75% del FVC; DL_{CO}, capacità di diffusione del monossido di carbonio in un singolo respiro; VA, volume alveolare; IC, capacità inspiratoria; TLC, capacità polmonare totale; RV, volume residuo; r_s , coefficiente di correlazione di Spearman; NS, non significativo

of airflow limitation, and an FEV₁/FVC less than 70% of predicted values is considered an early sign of airflow limitation in patients whose FEV₁ remains normal [1].

In our study, although significant correlations were observed between emphysema extent and both FEV₁ and FEV₁/FVC, regression analysis showed that emphysema extent accounted for only about half of the variability of GOLD stages ($r^2=0.58$). However, the research field has lost sight of the fact that COPD is a multicomponent as well as multicompartiment disease [8, 22], and other studies have failed to show a direct relationship between the extent of

neato come la classificazione GOLD abbia tralasciato un sottogruppo importante di pazienti con BPCO lieve, noi non abbiamo potuto far rientrare 5 pazienti in nessuna classe GOLD, poiché presentavano un rapporto FEV₁/FVC del 70%, malgrado un FEV₁ ridotto (<80% del previsto). Inoltre, solamente un paziente apparteneva allo stadio GOLD I.

Sebbene l'ostruzione del flusso aereo nei fumatori sia causata dalla patologia intrinseca delle vie aeree e/o dalla perdita di retrazione elastica polmonare (indipendente dall'enfisema rilevabile) [30], nella BPCO stabilizzata vi è una correlazione più forte fra l'estensione dell'enfisema e

seem to have a statistically significant influence, the prevalence of findings consistent with small airways disease was probably too low to warrant analysis. However, subjects with advanced GOLD stages had a raised RV, suggesting air trapping at low lung volumes, presumably due to small airway diseases. It remains uncertain whether the low scores of mosaic attenuation pattern reflect a true prevalence of this pattern, which is very difficult to identify on an inhomogeneous background of widespread emphysema. Not surprisingly, most mosaic attenuation patterns were detected among patients with both stage 0 and a small amount of emphysema; two patients with mosaic patterns and more advanced GOLD stages (II and III, respectively) had no emphysema, that is to say that in such cases, obliterative bronchiolitis was likely to be the main cause of the functional obstruction (Fig. 3).

Other measurements, such as bronchial-wall thickness and small airways disease extent, are necessary to establish whether airways disease is a significant factor in determining the variability of FEV₁ [19]. Although such scores are considered neither easy nor reproducible to be taken on hardcopy, their lack highlights a limitation of our study. According to a previously published analysis [33], the prevalence of bronchiectasis was 44%. However, supporting the findings of Aziz et al. [19], extent and severity of bronchiectasis were neither in relation to the extent of emphysema nor associated with a greater airflow obstruction.

We used the visual score to evaluate emphysema extent because it is easy, quick and can be performed on only three slices so the patient can be exposed to the lowest possible radiation dose [34]. Several studies showed that the extent of emphysema scored visually on CT scans correlates significantly with the extent of emphysema scored on macroscopic lung sections obtained from resected specimens [9, 35, 36]. Furthermore, Müller et al. [37] found visual scoring of emphysema to be comparable in accuracy to the 2D density-mask method correlated with pathologic scores. However, we only scored the overall extent of emphysema without considering other aspects of disease heterogeneity, which may help to better predict the functional abnormalities. Some studies have shown that the radial distribution of emphysema may have a functional impact also; emphysema located in the lung periphery has less effect on DL_{CO} than does more central emphysema [19, 38]. Therefore, the relatively high percentage of paraseptal emphysema (25/43 patients) as well as the predominance of mild extent of emphysema may explain the lack of correlation with the gas transfer indexes in our study.

Interestingly, we observed a significant correlation between the extent of emphysema and the pack-years index and the IC/TLC ratio ($r=-0.53$, $p<0.01$), which has been shown to be an independent predictor of all-cause and respiratory mortality in patients with COPD [16].

è stata evidenziata nei pazienti in stadio 0 e con enfisema lieve; due pazienti con il pattern a mosaico associato ad uno stadio GOLD più avanzato (rispettivamente II ed III) non presentavano enfisema, poiché in tali casi la bronchiolite probabilmente rappresentava la causa predominante dell'ostruzione funzionale (Fig. 3).

Altri parametri, quali lo spessore della parete bronchiale e la quantificazione dell'estensione della patologia delle piccole vie aeree sono necessari per stabilire se la malattia delle vie aeree è un fattore significativo nella determinare la variabilità del FEV₁ [19]. Anche se questi parametri non sono considerati semplici e facilmente riproducibili da valutare, la loro mancanza evidenzia un limite del nostro studio. Conformemente ai dati riportati da un'analisi precedentemente pubblicata [33], la prevalenza di bronchiectasie era del 44%. Tuttavia, come dimostrato da Aziz et al. [19], l'estensione e la severità delle bronchiectasie non sono risultati in rapporto con l'estensione dell'enfisema, né associati con l'ostruzione del flusso aereo.

Abbiamo utilizzato lo score visivo per valutare l'estensione dell'enfisema perché è facile e rapido e può essere effettuato su tre sezioni, per esporre il paziente alla dose radiante più bassa possibile [34]. Diversi studi hanno indicato che l'estensione dell'enfisema valutata visivamente sulle scansioni TC si correla significativamente con quella valutata su sezioni macroscopiche di polmone ottenute da campioni resecati [9, 35, 36]. Inoltre, Müller et al. [37] hanno trovato che lo score visivo dell'enfisema può essere paragonato con accuratezza al metodo della maschera di densità 2D nel correlare i segni patologici. Tuttavia, abbiamo valutato solamente l'estensione globale dell'enfisema senza considerare altri aspetti eterogenei della malattia che possono contribuire a predire meglio le anomalie funzionali. Alcuni studi hanno infatti indicato che la distribuzione radiale dell'enfisema può influenzare il danno funzionale: l'enfisema localizzato alla periferia del polmone influisce meno sulla riduzione della DL_{CO} rispetto all'enfisema più centrale [19, 38]. Di conseguenza, la relativamente alta percentuale di enfisema parasettale (25 su 43 pazienti) come pure la predominanza di enfisema a bassa estensione può spiegare la mancanza di correlazione con gli indici di diffusione del gas nel nostro studio.

Altri dati interessanti, meritevoli di approfondimenti futuri sono state le correlazioni significative fra l'estensione dell'enfisema e l'indice pacchi/anno, ed il rapporto IC/CPT ($r=-0,53$, $p<0,01$), il quale è stato indicato come un fattore di predizione indipendente da tutte le altre cause della mortalità nei pazienti con BPCO [16].

Conclusioni

In conclusione, i risultati di questo studio hanno precisato

Conclusions

The findings of this study indicate that different percentage of emphysema extent can be observed among each GOLD stage (particularly from stage 0 to stage II), as airflow obstruction in smokers is not entirely predictable by overall emphysema scoring system. However, the upper limit of 31.5% of emphysema extent may mark a threshold for a clinically worsening status.

che, nonostante la severità dell'enfisema all'HRCT mostri una buona correlazione con le classi GOLD, percentuali differenti di estensione dell'enfisema possono essere osservate in ciascuna classe (specialmente dalla 0 alla II), poiché l'ostruzione del flusso aereo nei fumatori non è interamente prevedibile valutando l'estensione dell'enfisema. Tuttavia, il cut-off di 31,5% di estensione dell'enfisema può indicare un valore soglia per un peggioramento clinico dei pazienti.

References/Bibliografia

- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM et al; GOLD Scientific Committee (2001) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1256–1276
- Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease™. GOLD workshop report update 2004. <http://www.goldcopd.com>
- O'Donnell RA, Peebles C, Ward JA et al (2004) Relationship between peripheral airway dysfunction, airway obstruction, and neutrophilic inflammation in COPD. *Thorax* 59:837–842
- Omori H, Nakashima R, Otsuka N et al (2006) Emphysema detected by lung cancer screening with low-dose spiral CT: prevalence, and correlation with smoking habits and pulmonary function in Japanese male subjects. *Respirology* 11:205–210
- Antonelli-Incalzi R, Imperiale C, Bellia V et al; SaRA Investigators (2003) Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status? *Eur Respir J* 22:444–449
- de Marco R, Accordini S, Cerveri I et al; European Community Respiratory Health Survey Study Group (2004) An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 59:120–125
- Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H et al (2004) The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 23:28–33
- Celli BR, Cote CG, Marin JM et al (2004) The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350:1005–1012
- Bergin C, Muller N, Nichols DM et al (1986) The diagnosis of emphysema. A computed tomographic-pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis* 133:541–546
- Gevenois PA, de Maertelaer V, De Vuyst P et al (1995) Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 152:653–657
- Dirksen A, Friis M, Olesen KP et al (1997) Progress of emphysema in severe alpha 1-antitrypsin deficiency as assessed by annual CT. *Acta Radiol* 38:826–832
- Gierada DS, Slone RM, Bae KT et al (1997) Pulmonary emphysema: comparison of preoperative quantitative CT and physiologic index values with clinical outcome after lung-volume reduction surgery. *Radiology* 205:235–242
- Kazerouni EA, Whyte RI, Flint A, Martinez FJ (1997) Imaging of emphysema and lung volume reduction surgery. *Radiographics* 17:1023–1036
- Sverzellati N, Chetta A, Calabro E et al (2005) Reliability of quantitative computed tomography to predict postoperative lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease having a lobectomy. *J Comput Assist Tomogr* 29:819–824
- Ueda K, Kaneda Y, Sudoh M et al (2005) Role of quantitative CT in predicting hypoxemia and complications after lung lobectomy for cancer, with special reference to area of emphysema. *Chest* 128:3500–3506
- Casanova C, Cote C, de Torres JP et al (2005) Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 171:591–597
- Grenier P, Cordeau MP, Beigelman C (1993) High-resolution computed tomography of the airways. *J Thorac Imaging* 8:213–229
- Zweig MH, Campbell G (1993) Receiver-operating characteristic (ROC) plots. A fundamental evaluation tool in clinical evaluation. *Clin Chem* 39:561–577
- Aziz ZA, Wells AU, Desai SR et al (2005) Functional impairment in emphysema: contribution of airway abnormalities and distribution of parenchymal disease. *AJR Am J Roentgenol* 185:1509–1515
- Gurney JW, Jones KK, Robbins RA et al (1992) Regional distribution of emphysema: correlation of high-resolution CT with pulmonary function tests in unselected smokers. *Radiology* 183:457–463
- Cosio MG, Snider GL (2001) Chest computed tomography: is it ready for major studies of chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J* 17:1062–1064
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S et al (2004) The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350:2645–2653
- Silvers GW, Maisel JC, Petty TL et al (1974) Flow limitation during forced expiration in excised human lungs. *J Appl Physiol* 36:737–744
- Wright JL, Lawson LM, Pare PD et al (1984) The detection of small airways disease. *Am Rev Respir Dis* 129:989–994

25. Reid J, Cockcroft D (2002) Severe centrilobular emphysema in a patient without airflow obstruction. *Chest* 121:307–308
26. Clark KD, Wardrobe-Wong N, Elliott JJ et al (2001) Patterns of lung disease in a “normal” smoking population: are emphysema and airflow obstruction found together? *Chest* 120:743–747
27. Tsushima K, Sone S, Yoshikawa S et al (2006) Clinical differences in the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Stage 0. *Respir Med* 100:1360–1367
28. Vestbo J, Lange P (2002) Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 166:329–332
29. Kohler D, Fischer J, Raschke F, Schonhofer B (2003) Usefulness of GOLD classification of COPD severity. *Thorax* 58:825
30. Hogg JC, Wright JL, Wiggs BR et al (1994) Lung structure and function in cigarette smokers. *Thorax* 49:473–478
31. Gelb AF, Hogg JC, Muller NL et al (1996) Contribution of emphysema and small airways in COPD. *Chest* 109:353–359
32. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM; Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe study investigators (2003) Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 21:68–73
33. Loubeyre P, Paret M, Revel D et al (1996) Thin-section CT detection of emphysema associated with bronchiectasis and correlation with pulmonary function tests. *Chest* 109:360–365
34. Mishima M, Itoh H, Sakai H et al (1999) Optimized scanning conditions of high resolution CT in the follow-up of pulmonary emphysema. *J Comput Assist Tomogr* 23:380–384
35. Madani A, Keyzer C, Gevenois PA (2001) Quantitative computed tomography assessment of lung structure and function in pulmonary emphysema. *Eur Respir J* 18:720–730
36. Hruban RH, Meziane MA, Zerhouni EA et al (1987) High resolution computed tomography of inflation-fixed lungs. Pathologic-radiologic correlation of centrilobular emphysema. *Am Rev Respir Dis* 136:935–940
37. Muller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT (1988) “Density mask”. An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 94:782–787
38. Nakano Y, Sakai H, Muro S et al (1999) Comparison of low attenuation areas on computed tomographic scans between inner and outer segments of the lung in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence and contribution to lung function. *Thorax* 54:384–389