

## **NEDERLANDSE SAMENVATTING**

De introductie van de multislice spiraal CT-scanner heeft de mogelijkheid geschapen voor een toenemend aantal toepassingen door de hoeveelheid data in een scansessie te vergroten en de scantijd voor een specifiek deel van het lichaam te verminderen. Het is bijvoorbeeld mogelijk om aansluitende 1.0mm dunne plakken te reconstrueren voor de borstkas, terwijl de patiënt slechts 15 seconden of minder zijn adem hoeft in te houden. Deze ontwikkelingen gaan echter gepaard met een exponentiële toename van de hoeveelheid röntgenstraling waaraan de patiënten blootgesteld worden en het daarmee samengaande hypothetische risico op het ontwikkelen van kanker <sup>1,2</sup>. Met de huidige standaard technieken wordt een patiënt gedurende één scan sessie blootgesteld aan 4 tot 8 mSv effectieve dosis (UNSCEAR rapport 2001), wat leidt tot een berekend risico op overlijden van 2-4 op 10.000 personen ten gevolge van stralingsgeïnduceerde maligniteiten.

Hoewel het verband tussen de dosis röntgenstraling en het ontstaan van kanker vooralsnog onduidelijk is voor lage doses straling, dient men voor medische doeleinden te streven naar een minimale dosis toegediende röntgenstraling. Daarom heeft de Internationale Commissie voor Radiologische Bescherming het zogenaamde ALARA ("As Low as Reasonably Achievable") principe geïntroduceerd <sup>3</sup>, waarbij gestreefd wordt de dosis zo laag als mogelijk te houden. In het afgelopen decennium zijn steeds meer radiologen aandacht gaan besteden aan de mogelijkheden van dosisreductie en zijn protocollen beschikbaar gekomen, waarbij rekening gehouden wordt met de individuele patiënt. De dosis röntgenstraling blijkt te kunnen worden gereduceerd, terwijl de kwaliteit van de afbeeldingen voldoende is om de vereiste diagnostische informatie te verkrijgen.

In dit proefschrift hebben we aangetoond dat het voor verschillende indicaties mogelijk is CT-scans te maken met lage dosis röntgenstraling, waarbij de toename van beeldruis in wisselende mate invloed heeft op de diagnostische kwaliteit en de validiteit van de automatische kwantificatie van afwijkende gebieden, zoals longnodules of emfyseem. Voor kwantificatie doeleinden waarbij een groot contrast is tussen de afwijkende structuur en het omgevende normale weefsel, zoals in het geval van een longnodule, wordt de diagnostische informatie niet beperkt door de hoeveelheid beeld ruis. Voor doeleinden waarbij er laag intrinsiek contrast is tussen het abnormale gebied en het omgevende weefsel, bijvoorbeeld in geval van kleine gebieden van emfyseem, heeft ruis echter een groot effect op het diagnostische proces.

## **DEEL 1**

In gebieden met een hoog intrinsiek contrast zoals de longen, kan de stralingsdosis sterk worden gereduceerd voor specifieke indicaties. In de dagelijkse praktijk worden veel goedaardige ziekten vervolgd door middel van beeldvorming. Dit gebeurt meestal met conventionele röntgenfoto's. Hoewel CT-

scans meer informatie opleveren, is de longfoto door de hoge stralingsdosis en de kosten van CT-scans toch eerste keus. Bij patiënten met nieuwe symptomen wordt in ongeveer 10% van de gevallen vervolgens toch een CT-scan vervaardigd, omdat de conventionele foto geen uitsluitsel biedt. Deze aanpak leidt tot meer röntgenstraling, meer kosten en meer belasting voor de patiënt. Wij hebben in een kleine groep patiënten van de polikliniek voor longziekten aangetoond, dat het mogelijk is om met een ultra-lage stralingsdosis te scannen en toch meer informatie te verkrijgen dan met behulp van longfoto's. Om dit resultaat verder te ondersteunen zullen echter grotere groepen patiënten onderzocht moeten worden, zodat specifieke subgroepen aangewezen kunnen worden, voor de combinatie conventionele longfoto & standaard CT-scan vervangen kan worden door een ultra-lage dosis CT-scan.

Het grootste nadeel van de vermindering van röntgenstraling is dat dit gepaard gaat met een toename van beeldruis<sup>4</sup>. De detectie van afwijkingen met een groot contrast met het omgevende normale weefsel wordt niet beperkt door de hoeveelheid beeldruis op de CT-scans gemaakt met de huidige minimale hoeveelheid straling. Wanneer een afwijkende structuur weinig contrast met het omliggende weefsel vertoont, kan ruis de detectie en met name de automatische metingen verstoren. Wij hebben laten zien, wat het effect van veel ruis is op de resultaten van automatische kwantificatie van volumes met een abnormaal lage densiteit. Dit effect is met name aan de orde voor kleine hoeveelheden gedestruerd longweefsel met een laag aantal voxels onder de gekozen drempelwaarde en een steile helling van de curve van het frequentie histogram ter plaatse van de gekozen drempelwaarde. We hebben aangetoond dat een toename van de ruis leidt tot een overschatting van de hoeveelheid emfyseem in vergelijking met de CT-scan gemaakt met een normale dosis röntgenstraling, maar ook dat de toepassing van een speciaal ontworpen ruisfilter op de gereconstrueerde data voordat het emfyseem automatisch gekwantificeerd wordt, overschatting kan voorkomen. Uit deze resultaten hebben wij geconcludeerd dat automatische kwantificatie van emfyseem in een vroeg stadium ook mogelijk is in het geval van een CT-scan gemaakt met een lage dosis röntgenstraling, maar alleen wanneer een speciaal ontworpen ruisfilter wordt toegepast om de hoeveelheid ruis terug te dringen. Deze resultaten zijn de onderbouwing van het toepassen van een ruisfilter in de studies beschreven in de hoofdstukken 7-10. Onze CT-scans gemaakt met een dosis röntgenstraling zoals gebruikt in onze dagelijkse klinische praktijk is niet vrij van ruis. Aangezien wij niet beschikken over weefsel van de patiënten of een emfyseemscore verkregen van een CT-scan waarbij de maximale röntgendosis is toegepast, waren we niet in staat om een uitspraak te doen over de betrouwbaarheid van de emfyseemscores van de CT-scans gemaakt volgens het standaard protocol.

## DEEL 2

De ontwikkeling van scan protocollen met een lage dosis röntgenstraling heeft er toe geleid dat screening voor longkanker met behulp van CT-scan van de thorax mogelijk is. In de gescreende populatie van voormalige en actieve zware rokers wordt het risico van overlijden aan stralingsgeïnduceerde tumoren ruimschoots overschreden door het risico op overlijden aan longkanker. Opsporen van longkanker in een vroeg stadium, wanneer het nog behandelbaar is, zou de sterfte aan longkanker in deze populatie sterk terug kunnen dringen, maar het voordeel van screenen op longkanker is vooralsnog niet bewezen. Het Nederlands-Leuvens Longscreenings ONderzoek (NELSON) zal het eerste gerandomiseerde onderzoek zijn zonder interventie in de controlearm zijn, dat de voordelen en beperkingen van screening op longkanker in een hoogrisico populatie middels lage dosis CT-scan aan kan tonen.

Vandaag de dag is longkanker de meest voorkomende oorzaak van dood door kanker in de Westerse wereld. Wereldwijd is geschat dat circa 1,2 miljoen mensen (12,3% van het totaal aantal kankers dat gediagnosticeerd wordt) elk jaar de diagnose longkanker krijgen en dat circa 1,1 miljoen mensen (17,8% van het totaal aantal doden door kanker) elk jaar aan deze ziekte overlijden <sup>5</sup>. Meer dan twee derde van deze mensen hebben lokaal of op afstand gemetastaseerde ziekte ten tijde van de diagnose en hun slechte prognose wordt met name bepaald door de late diagnose en het gebrek aan effectieve behandeling voor metastatische ziekte. Minder dan 15% van de patiënten overleeft minimaal 5 jaar en in een groot aantal Europese landen is de 5-jaars overleving nog veel slechter.

Sinds de eerste publicaties over het gebruik van de spiraal CT-scan voor de vroege opsporing van longkanker en met name de rapportage van de "Early Lung Cancer Action Project" (ELCAP) in 1999, is de interesse in longkanker screening met behulp van lage dosis CT-scans enorm toegenomen <sup>6</sup>. Henschke en anderen hebben recent aangetoond dat jaarlijkse screening met lage dosis CT-scan longkanker in een vroeg stadium op kan sporen <sup>7</sup>.

Er is aangetoond dat lage dosis CT een extreem sensitieve methode is om longkanker in een vroeg stadium op te sporen <sup>8;9</sup>, maar de techniek is niet erg specifiek <sup>6</sup>. Ongeveer 70% van de gescreende individuen had minimaal één niet-verkalkte nodule tijdens de uitgangsscan screening, welke in theorie maligne zou kunnen zijn. Het overgrote deel van deze nodules zal benigne blijken te zijn, zoals aangetoond in andere onderzoeken <sup>6;10;11</sup>. Wij beschreven hoe binnen NELSON met de nodules wordt omgegaan.

Groei is het meest gebruikte kenmerk om de paar maligne nodules te onderscheiden van de grote groep benigne nodules, maar om groei te kunnen detecteren en om betrouwbare volume verdubbelingstijden te kunnen berekenen, zijn precieze volumemetingen van groot belang. Revel e.a. hebben laten zien dat volumemetingen nauwkeuriger zijn dan twee dimensionale metingen <sup>12</sup>, maar in navolging van Wormanns e.a. <sup>13</sup> hebben wij aangetoond voor Lungcare©, een

commercieel verkrijgbaar en veel gebruikt semi-automatisch programma voor het meten van volumes van nodules, dat de interobserver variatie laag is, maar dat de interscan variatie substantieel kan zijn. De beschreven grenzen van het betrouwbaarheidsinterval moeten in acht genomen worden wanneer een toename in volume van een nodule op een herhaalscan wordt geïnterpreteerd. Wij hebben aangetoond dat de in hoeverre het algoritme de gehele nodule heeft gesegmenteerd de meest bepalende factor is voor de variatie, waarbij we gebruik gemaakt hebben van een algoritme dat uit gaat van een sferisch gevormde nodule. Aangezien in een long screenings setting niet mooi rond zijn, wordt in de segmentatie stap vaak niet de hele nodule geïnccludeerd. Wij hebben beschreven dat een toename in volume op een herhaalscan van meer dan 25% voor een niet-sferische nodule en meer dan 15% met 95% betrouwbaarheid kan worden toegeschreven aan een echte toename in volume.

Ondertussen zijn er meer geavanceerdere algoritmen ontwikkeld, welke momenteel op de markt gebracht worden. Onze studie zou moeten worden herhaald met de algoritmen om een nieuwe referentie te bepalen voor de meetfout van deze algoritmen. Hoewel we de volumemetingen van de nodules gescand met lage dosis niet hebben vergeleken met resultaten van CT-scans gemaakt met standaard dosis, hebben Karabulut e.a. al aangetoond dat de metingen vergelijkbaar waren voor deze protocollen <sup>14</sup>.

## DEEL 3

Aangezien roken de belangrijkste risicofactor is voor het krijgen van zowel chronisch obstructieve long ziekte (COPD), waar emfyseem deel van uitmaakt, als longkanker, vormen vormt screening op longkanker met een goede gelegenheid om de vroege stadia van emfyseem en het natuurlijke verloop van de ziekte te bestuderen. Ezzati e.a. rapporteerden in 2003 dat het aantal mensen dat jaarlijks in de Westerse wereld overlijdt aan COPD groter is dan het aantal mensen dat overlijdt aan longkanker <sup>15</sup>. Er is voorspeld dat COPD de derde doodsoorzaak in de eerste wereld wordt in 2020 <sup>16</sup>. COPD is gedefinieerd als luchtwegobstructie dat niet geheel reversibel is. Luchtwegobstructie is echter een laat symptoom in een cascade van veranderingen die geïnduceerd worden door de blootstelling aan schadelijke stoffen. Deze cascade bestaat uit longontsteking, weefselschade, verslechtering van verdedigingsmechanismen die de schade zouden moeten beperken en de verstoring van reparatiemechanismen, welke de weefselstructuur zouden kunnen herstellen bij sommige beschadigingen ([www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)). De resultaten van weefseldestructie zijn mucus hypersecretie, luchtwegvernaauwing en fibrose, destructie van longparenchym (emfyseem) en vasculaire veranderingen.

Emfyseem kan vrij simpel worden opgespoord en automatisch worden gekwantificeerd op CT-scans door middel van het markeren van voxels met een abnormaal lage densiteit. Verschillende onderzoeksgroepen hebben aangetoond

dat deze methode een goede correlatie vertoont met de gouden standaard, de hoeveelheid weefselschade in histologische samples<sup>17-20</sup>. De methode is gebaseerd op het relatieve toename van lucht in een voxels als gevolg van weefsel destructie. Aangezien lucht een lagere densiteit heeft dan weefsel, de destructie van longweefsel leidt tot een lagere densiteit in de voxels. Het aantal voxels met zo'n verlaagde densiteit kan worden gekwantificeerd en uitgedrukt als percentage van het totaal aantal voxels in de longen (0-100%). De methode heeft echter last van een aantal andere variabelen dan de hoeveelheid emfyseem die resultaten beïnvloeden. De invloed van plakdikte is beschreven door Kemerink e.a.<sup>21</sup>. CT beelden zijn niet oneindig precies, maar bestaan uit voxels. De grootte van een voxel wordt bepaald door de plakdikte, de grootte van het beeld en de reconstructie matrix. Dunnere plakken leiden tot kleinere voxels en meer voxels met een densiteit in de buurt van lucht, waardoor er meer voxels een densiteit zullen hebben onder een bepaalde drempelwaarde in vergelijking met CT-scans gereconstrueerd tot 10.0mm dikke plakken.

Een andere variabele die de hoogte van emfyseem scores beïnvloedt is het inspiratieniveau. Lamers e.a.<sup>22</sup> en Kalender e.a.<sup>23</sup> hebben de relatie tussen het inspiratieniveau en de hoogte van de emfyseem scores aangetoond. De hoeveelheid lucht in de long neemt toe bij een hoger inspiratieniveau resulterend in gemiddeld lager CT-nummer. We hebben onderzocht hoe reproduceerbaar de emfyseem scores zijn en hebben aangetoond dat de diepte van inspiratie een van de factoren was die de reproduceerbaarheid beïnvloeden. De relatie tussen beide factoren was echter zwak.

Om progressie van matig en ernstig emfyseem te bepalen is het weer belangrijk om te weten hoe groot de meetvariatie is om progressie te kunnen onderscheiden van meetvariatie. Wij hebben in ons longkanker screeningsonderzoek de grenzen van het betrouwbaarheidsinterval bepaald voor drie veel gebruikte drempelwaarden om emfyseem te scoren. De gerapporteerde variatie coëfficiënten waren erg hoog, met name in vergelijking met de variatie coëfficiënten die Revel e.a. hebben gerapporteerd voor volume metingen van niet-verkalkte nodules<sup>24</sup> gedetecteerd op lage dosis CT-scans. Wij vermoeden dat de belangrijkste verklaring voor dit verschil het verschil in contrast van de afwijking tot het omliggende gezonde weefsel is, zoals hierboven beschreven. Hoewel we een speciaal ontworpen ruisfilter hebben, blijft de automatische emfyseem kwantificatie gevoelig voor ruis. Wij hebben een fantoom gescand voor en na een dag scannen in het kader van het NELSON-project om veranderingen in scanner calibratie op te sporen en om in staat te zijn hiervoor te corrigeren. We ontdekten kleine variaties in de CT-waarden in een homogeen gebied gemeten op twee CT-scans gemaakt op dezelfde dag, maar ook gedurende de NELSON-project en wanneer we 5 scans achtereen maakten. Aangezien deze variatie binnen de grenzen valt, die opgegeven zijn door de fabrikant (Philips) en onafhankelijk van het moment van scannen zijn, waren we niet in staat om de CT-scans gemaakt voor het NELSON-project te corrigeren voor deze kleine fluctuaties. Deze variaties

kunnen echter wel bijdragen aan de grote meetvariaties. Speciale methoden die kleine verschuivingen in het frequentie histogram kunnen ontdekken kunnen misschien corrigeren voor het inspiratieniveau, maar ook voor kleine variaties veroorzaakt door de CT-scanner.

Tenslotte hebben we de anatomische informatie over de uitgebreidheid en de locatie van emfyseem vergeleken met functionele informatie van longfunctietesten. Op dit moment behandelen de longartsen alleen patiënten met een verminderde longfunctie zoals aangeraden door de “Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Stadiëring is voornamelijk gebaseerd op het percentage van voorspeld voor leeftijd en geslacht, van het geforceerde expiratoire volume in 1 seconde (FEV1), een marker voor luchtwegobstructie en minder op de geforceerde vitale volume (FVC). De GOLD-richtlijnen raden beleid aan ten aanzien van:

- het voorkomen van progressie van ziekte
- het verminderen van symptomen
- het verbeteren van de inspanningstolerantie
- het verbeteren van de gezondheidsstatus
- het voorkomen en behandelen van complicaties
- het voorkomen en behandelen van exacerbaties
- het reduceren van mortaliteit

De stadiëring volgens de GOLD-criteria beschrijft ook de populatie die risico loopt om COPD te ontwikkelen. Dit is de populatie die last heeft van chronisch hoesten en sputum productie, maar met een normale longfunctie. Niet iedereen in deze groep zal echter COPD ontwikkelen. In dit beginstadium van de ziekte is de longfunctie nog normaal, terwijl er al wel andere tekenen van roken gerelateerde veranderingen aanwezig kunnen zijn. Een van deze tekenen is longdestructie. Het opsporen van vroege longdestructie kan patiënten beschermen tegen progressie naar een symptomatisch stadium. De populatie geïncludeerd in de NELSON studie is de populatie die risico loopt om COPD te ontwikkelen, maar zonder ernstig COPD, aangezien zij fit genoeg moeten zijn om chirurgie te ondergaan.

Hoewel voorspeld is dat COPD de derde oorzaak zal zijn van morbiditeit en mortaliteit in de Westerse wereld in 2020 <sup>16</sup>, is er weinig bekend over de vroege stadia van de ziekte. Er wordt veel onderzoek gedaan naar de manier waarop luchtweg ontsteking ontstaat, maar er is weinig bekend over de progressie van “at risk” naar luchtweg obstructie. Daarnaast is er weinig bekend over welke mensen COPD zullen ontwikkelen en welke niet. Door voor elke CT-scan van de thorax de hoeveelheid longweefselschade te bepalen, zou emfyseem in een vroeg stadium opgespoord kunnen worden. Wij hebben aangetoond dat veel personen al beschadigd longweefsel hebben, maar een normale longfunctie. De gas uitwisseling kan echter al gestoord zijn bij deze mensen. Gas uitwisseling is

echter (nog) geen speerpunt van COPD volgens de GOLD-richtlijnen.

Er is aangetoond dat de diffusie van stikstofdioxide een marker is van vasculaire veranderingen, elke vooraf kunnen gaan aan macroscopische schade aan longweefsel en welke gestoord kunnen zijn voordat emfyseem ontdekt kan worden op een CT-scan.

De belangrijkste beperking van het bestuderen van emfyseem in een vroeg stadium met behulp van lage dosis CT-scans, is het gebrek aan informatie over de betrouwbaarheid van emfyseem scores om daadwerkelijk emfyseem weer te geven. In een screeningsonderzoek waarbij gezonde vrijwilligers worden gescand, is er meestal geen weefsel beschikbaar. Daarom konden wij de resultaten van ons programma niet beoordelen op betrouwbaarheid. Müller e.a.<sup>20</sup> en Gevenois e.a.<sup>17;18</sup> hebben aangetoond dat de hoeveelheid emfyseem gekwantificeerd middels CT-scans een goede correlatie vertoont met de hoeveelheid longschade opgespoord door middel van macroscopische en microscopische technieken, maar wij zijn niet in staat geweest om deze data te onderbouwen voor lage dosis CT-scans. Een studie die emfyseem scores verkregen van lage dosis CT-scans gemaakt in het kader van longkanker screeningsonderzoeken met histologische samples, bijvoorbeeld bij patiënten die een lobectomie ondergaan in verband met een maligne nodule, kan informatie verschaffen in hoeverre emfyseem scores werkelijke longschade weergeven.

In het laatste hoofdstuk, hebben we aangetoond dat de verdeling van emfyseem over de longen van invloed is op de ernst van de luchtwegobstructie. Deelnemers van het NELSON-project met emfyseem dat voornamelijk in de bovenvelden gelokaliseerd is bleken ernstigere luchtwegobstructie te hebben dan deelnemers met eenzelfde hoeveelheid emfyseem, dat voornamelijk in de ondervelden gelokaliseerd was. Longitudinale studies kunnen aantonen in hoeverre de snelheid van progressie van emfyseem afhankelijk is van de verdeling van het emfyseem over de longen. Wanneer personen met een emfyseem dat voornamelijk in de bovenvelden gelokaliseerd is een snellere progressie vertonen, zouden deze mensen een subgroep kunnen vormen, voor wie een meer agressieve risico reducerende aanpak benodigd is. Alleen deze informatie kan voorspellen wat de klinische relevantie is van kleine hoeveelheden emfyseem in asymptomatische personen.

## **CONCLUSIE EN TOEKOMSPERSPECTIEF**

In dit proefschrift hebben we aangetoond dat lage dosis CT-scans mogelijk is en kan worden toegepast voor longkanker screening, maar ook in de dagelijkse praktijk en voor het opsporen van longweefsel schade. We hebben aangetoond dat een toename in beeldruis een beperkende factor is in de opsporing van vroeg emfyseem, dat een laag contrast vertoont met het omliggende weefsel, maar ook dat men met deze beperking kan omgaan door het gebruik van een speciaal ruisreductie filter.

De detectie van groei is het belangrijkste kenmerk om benigne, niet-verkalkte longnodules te onderscheiden van mogelijk maligne nodules, maar de interscan en in mindere mate de interobserver variatie kunnen de detectie van groei belemmeren. Wanneer een nodule echter meer dan 25% toename in volume vertoont, een criterium waaraan de meeste maligne nodules zullen voldoen ten tijde van een herhaalscan na drie maanden, is het met 95% zeker dat de nodule ook echt gegroeid is. Nieuwe segmentatie algoritmen die er vanuit gaan dat een maligne nodule niet sferisch is, kan de interscan variabiliteit terug brengen en daarmee de bovenste limiet van de meetvariatie verlagen. Met deze algoritmen kan de verdubbelingstijden preciezer worden berekend en kan werkelijke groei gemakkelijker worden onderscheiden van meetvariatie.

Dit proefschrift is het begin van een onderzoekslijn naar de opsporing en kwantificatie van gebieden met een abnormaal lage densiteit met behulp van lage dosis CT-scans in asymptomatische personen met een hoog risico in het kader van het NELSON-project. Wij hebben de uitgangsscores beschreven van onze onderzoekspopulatie, maar de resultaten van de vervolgstudie zullen interessanter zijn. Deze data zullen inzicht geven in het natuurlijk verloop van emfyseem en de invloed van matig en ernstig emfyseem tijdens de uitgangssituatie, de verdeling tijdens de uitgangssituatie en de invloed van de stoppen met roken voor de start van het onderzoek, tijdens het onderzoek en het doorgaan met roken op de progressie van emfyseem.



## REFERENCE LIST

- (1) Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(24):13761-13766.
- (2) de Gonzalez ABDS. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004; 363(9406):345-351.
- (3) Prasad KN, Cole WC, Haase GM. Radiation protection in humans: extending the concept of as low as reasonably achievable (ALARA) from dose to biological damage. *Br J Radiol* 2004; 77(914):97-99.
- (4) Itoh S, Ikeda M, Arahata S et al. Lung cancer screening: minimum tube current required for helical CT. *Radiology* 2000; 215(1):175-183.
- (5) Landis SH, Murray T, Bolden S et al. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49(1):8-31.
- (6) Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354(9173):99-105.
- (7) The International Early Lung Cancer Action Program. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *N Engl J Med* 2006; 355(17):1763-1771.
- (8) Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer* 2001; 92(1):153-159.
- (9) Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996; 201(3):798-802.
- (10) Sone S, Takashima S, Li F et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351(9111):1242-1245.
- (11) Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003; 226(3):756-761.
- (12) Revel MP, Bissery A, Bienvenu M et al. Are Two-dimensional CT Measurements of Small Noncalcified Pulmonary Nodules Reliable? *Radiology* 2004; 231(2):453-458.
- (13) Wormanns D, Kohl G, Klotz E et al. Volumetric measurements of pulmonary nodules at multi-row detector CT: in vivo reproducibility. *Eur Radiol* 2004; 14(1):86-92.
- (14) Karabulut N, Toru M, Gelebek V et al. Comparison of low-dose and standard-dose helical CT in the evaluation of pulmonary nodules. *Eur Radiol* 2002; 12(11):2764-2769.
- (15) Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *The Lancet* 2003; 362(9387):847-852.
- (16) Feenstra TL, van Genugten ML, Hoogenveen RT et al. The impact of aging and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(4):590-596.
- (17) Gevenois PA, De M, V, De VP et al. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(2):653-657.
- (18) Gevenois PA, De Vuyst P, De M, V et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(1):187-192.
- (19) Madani A, Zanen J, de Maertelaer V et al. Pulmonary Emphysema: Objective Quantification at Multi-Detector Row CT--Comparison with Macroscopic and Microscopic Morphometry. *Radiology* 2006;2382042196.
- (20) Muller NL, Staples CA, Miller RR et al. "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 1988; 94(4):782-787.
- (21) Kemerink GJ, Kruize HH, Lamers RJ et al. CT lung densitometry: dependence of CT number histograms on sample volume and consequences for scan protocol comparability. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21(6):948-954.
- (22) Lamers RJ, Kemerink GJ, Drent M et al. Reproducibility of spirometrically controlled CT lung densitometry in a clinical setting. *Eur Respir J* 1998; 11(4):942-945.
- (23) Kalender WA, Rienmuller R, Seissler W et al. Measurement of pulmonary parenchymal attenuation: use of spirometric gating with quantitative CT. *Radiology* 1990; 175(1):265-268.

(24) Revel MP, Lefort C, Bissery A et al. Pulmonary nodules: preliminary experience with three-dimensional evaluation. *Radiology* 2004; 231(2):459-466.