SVILUPPO E VALIDAZIONE DI UN MODELLO MULTIMODALE DI PREDIZIONE DEL RISCHIO PER LA PROGRESSIONE PRECOCE DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)

a cura della Redazione

Commento a: Zhang J, Yang Q, Dai S, Li J, Zhang Z, Jia Z, Zhu W, Yang R, Bai X, Li W, Zhang X, Zhang X, Chen J, Zou W. Development and validation of a multimodal risk prediction model for early COPD progression: a retrospective study integrating clinical, functional, and CT radiomic features. Ther Adv Respir Dis. 2026 Jan-Dec;20:17534666261466906. doi: 10.1177/17534666261466906. Epub 2026 Jul 13. PMID: 42439708

INTRODUZIONE

La BPCO può essere preceduta da una fase di "pre-BPCO", caratterizzata da alterazioni precoci delle piccole vie aeree, ipersecrezione di muco e sintomi quali la tosse cronica, anche in presenza di un rapporto FEV_1/FVC preservato (1-3). In questo contesto, il fenotipo PRISm rappresenta una condizione a rischio di progressione (4,5), sebbene non tutti i soggetti con queste caratteristiche soddisfino i criteri spirometrici di PRISm.

In assenza di strumenti efficaci in grado di integrare dati multidimensionali per identificare con precisione, all'interno di questo gruppo eterogeneo PRISm, gli individui che probabilmente andranno incontro a una rapida progressione della malattia (6,7), Zhang e colleghi hanno sviluppato e validato un modello di predizione individualizzata del rischio, integrando tosse cronica, disfunzione delle piccole vie aeree e parametri quantitativi della TC, con particolare attenzione al carico di tappi di muco, per identificare precocemente i soggetti a maggior rischio di progressione verso la BPCO.

METODI

Lo studio, retrospettivo e monocentrico, ha incluso 408 soggetti con tosse cronica (≥3 mesi), rapporto FEV_1/FVC post-broncodilatatore ≥0,70 e almeno un controllo spirometrico a ≥12 mesi, escludendo pazienti con patologie respiratorie preesistenti o altre cause note di tosse cronica. È stato inoltre considerato un gruppo di controllo di 200 soggetti sani, comparabili per età, sesso, storia di fumo e BMI.

Sono stati raccolti dati clinici, antropometrici, anamnestici e spirometrici, con particolare attenzione agli indici di funzionalità delle piccole vie aeree.

La TC torace è stata analizzata quantitativamente mediante un modello di *deep learning* per determinare il volume dei tappi di muco e l'indice di *air trapping*.

L'outcome primario è stato definito come la velocità annuale di declino del FEV_1, mentre quello secondario era rappresentato dalle riacutizzazioni acute correlate alla BPCO.

Per identificare i soggetti a maggior rischio di progressione è stato sviluppato un modello predittivo integrando selezione delle variabili mediante LASSO e un modello ibrido *Random Survival Forest–Cox*, sottoposto a validazione interna ed esterna su una coorte indipendente COPDGene.

RISULTATI

Rispetto ai controlli, i soggetti con tosse cronica presentavano una riduzione del FEV_1 e della funzionalità delle piccole vie aeree, associata a un maggiore carico di tappi di muco e *air trapping* ($p < 0,001$). Sebbene solo il 23% dei partecipanti soddisfacesse la definizione spirometrica stringente di PRISm, l'esclusione di questi soggetti non ha modificato sostanzialmente le prestazioni del modello.

L'analisi ha evidenziato che la disfunzione delle piccole vie aeree e il volume dei tappi di muco erano entrambi fattori di rischio indipendenti per un più rapido declino annuale del FEV_1 (Figura 1), anche dopo l'aggiustamento per età, sesso, fumo e BMI. È emersa inoltre una significativa interazione sinergica tra MMEF e volume dei tappi di muco (β=2,34; IC95% 0,78–3,90; p = 0,003), indicando che la presenza concomitante dei due fattori predittori è associata a un rischio di declino funzionale superiore rispetto all'effetto dei singoli fattori considerati separatamente.

Il modello predittivo finale ha identificato nove predittori: indici di funzionalità delle piccole vie aeree (MMEF, FEF50% e FEF25–75%), volume dei tappi di muco, età, storia di fumo, BMI, *air trapping* e uso di broncodilatatori a lunga durata d'azione, mostrando una elevata capacità discriminativa, sia alla validazione interna (AUC = 0,872; IC95% 0,843–0,901) che esterna su coorte COPDGene (AUC = 0,843; IC95% 0,812–0,874). Le prestazioni sono rimaste sostanzialmente sovrapponibili indipendentemente dalla prosecuzione o cessazione del fumo e dall'utilizzo di

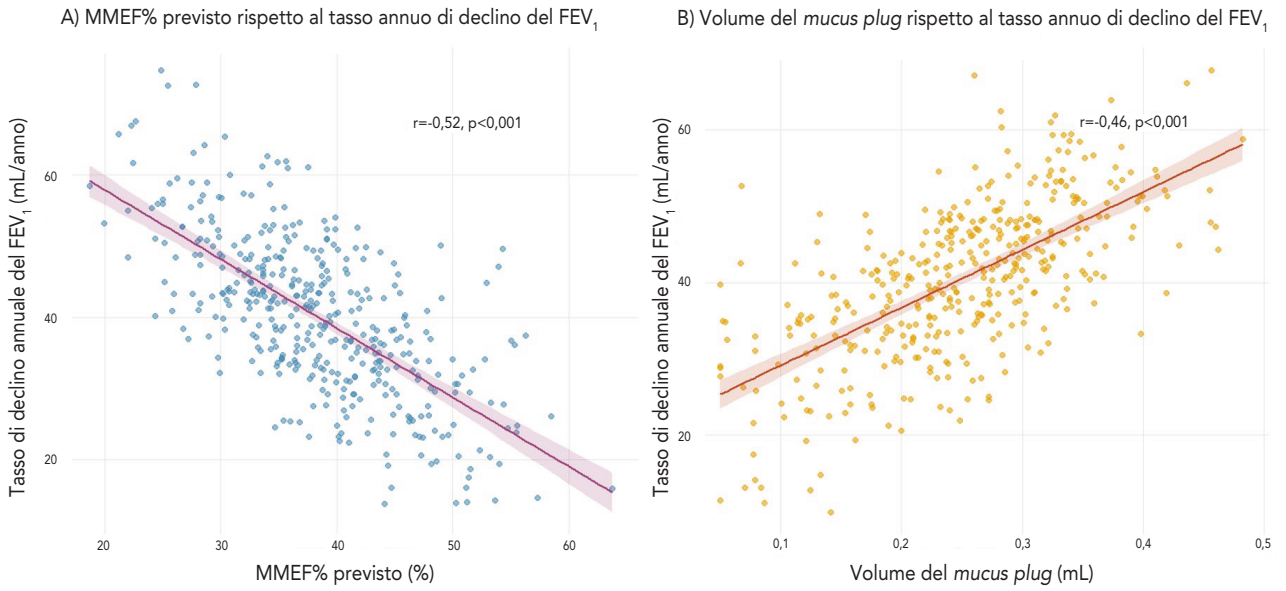


Figura 1 - Correlazione tra i principali predittori e il tasso di declino annuale del FEV_1

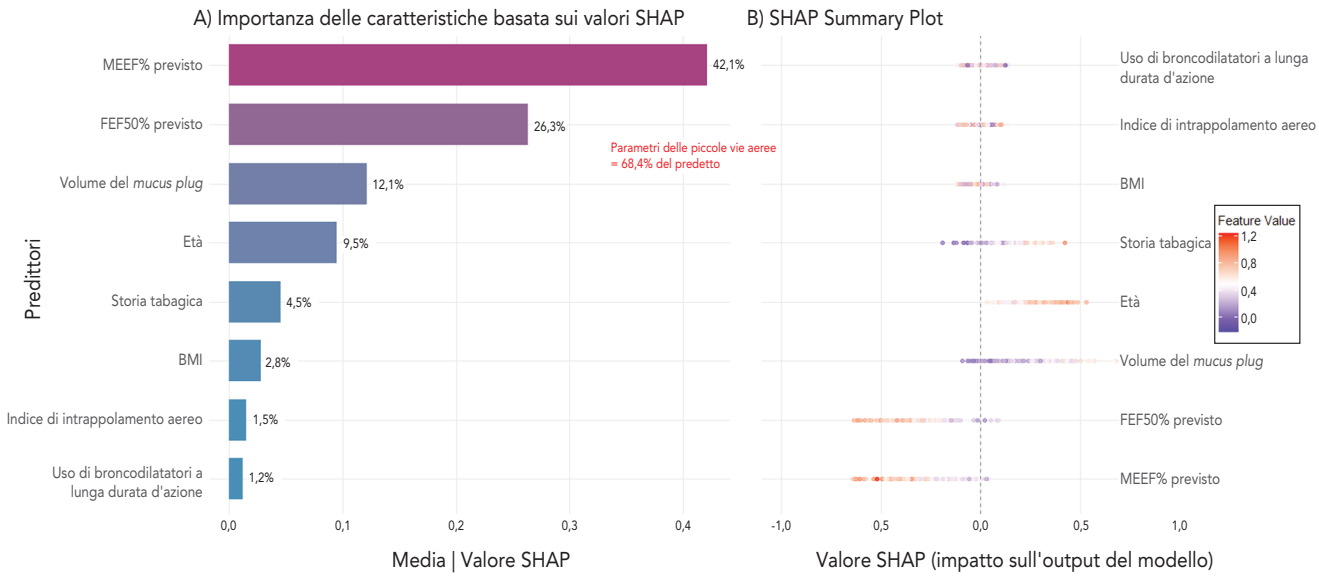


Figura 2 - Analisi SHAP per l'interpretazione del modello, che mostra: A) i valori SHAP assoluti medi per i primi 8 predittori e B) l'impatto e la distribuzione dei valori di ciascuna caratteristica sull'output del modello

corticosteroidi inalatori. Gli autori hanno dimostrato anche il peso relativo dei diversi predittori mediante analisi SHAP (*SHapley Additive exPlanations*), che serve a spiegare le previsioni dei modelli di *machine learning*. La funzionalità delle piccole vie aeree rappresentava complessivamente il 42,1% dell'importanza predittiva e il volume dei tappi di muco il 26,3%, contribuendo insieme al 68,4% della capacità predittiva del modello (Figura 2A).
Il grafico SHAP evidenzia inoltre una relazione coerente con il rischio: un maggiore volume di tappi di muco aumenta il rischio predetto, mentre una migliore funzionalità delle piccole vie aeree, espressa da valori più elevati di MMEF, lo riduce (Figura 2B).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Zhang *et al.* hanno sviluppato e validato un modello multimodale in grado di identificare i soggetti con tosse cronica, rapporto FEV_1/FVC preservato e caratteristiche precoci di BPCO a maggior rischio di

rapida progressione. I risultati pubblicati supportano un modello fisiopatologico in cui alterazioni funzionali e strutturali si alimentano reciprocamente, contribuendo alla progressione precoce della malattia.
Il modello potrebbe favorire una stratificazione precoce del rischio e un approccio di medicina di precisione, consentendo di identificare i soggetti candidabili a un monitoraggio più intensivo e, in futuro, a interventi mirati sui tratti trattabili.
Tuttavia, sono necessari studi prospettici, multicentrici e trial di intervento per confermare l'utilità clinica del modello e stabilire se una gestione basata sulla stratificazione del rischio possa effettivamente modificare la progressione della BPCO.

Bibliografia

1. Elicker BM. Chronic obstructive pulmonary disease and small airways diseases. Semin Respir Crit Care Med 2022; 43(6): 825–838.
2. Obling N, Rangelov B, Backer V, et al. Upper airway symptoms and small airways disease in chronic obstructive pulmonary disease, COPD. Respir Med 2022; 191: 106710.
3. Lazarinis N, Fouka E, Linden A, et al. Small airways disease in chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev Respir Med 2024; 18(7): 539–552.
4. Lim CJM, Mraz TL, Gross C, et al. Prevalence and spirometric transitions of PRISm and obstruction: a population-based study. Respirology. Epub ahead of print 30 November 2025.
5. Cestelli L, Johannessen A, Gulsvik A, et al. Risk factors, morbidity, and mortality in association with preserved ratio impaired spirometry and restrictive spirometric pattern: clinical relevance of preserved ratio impaired spirometry and restrictive spirometric pattern. Chest 2025; 167(2): 548–560.
6. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med 2019; 200(8): e70–e88.
7. Han MK, Agusti A, Celli BR, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. Am J Respir Crit Care Med 2021; 203(4): 414–423.