

# CT 图像肺结节计算机辅助检测与诊断技术研究综述

伍长荣<sup>1</sup> 接 标<sup>1</sup> 叶明全<sup>2</sup>

(1. 安徽师范大学数学计算机科学学院, 芜湖, 241002; 2. 皖南医学院计算机教研室, 芜湖, 241002)

**摘要:** 肺结节计算机辅助诊断(Computer-aided diagnosis, CAD)能够从 CT 图像中检测、分割和诊断肺结节, 提高早期肺癌的生存率, 因而具有重要临床意义。由于肺结节的形态根据其类型、尺寸、位置、内部结构及恶性与否等动态变化, 导致肺结节检测和诊断已经成为一个重大的挑战问题。本文对比分析了 CAD 系统中肺实质分割、肺结节检测、肺结节分割以及肺结节良恶性判断等 4 个步骤所运用的关键技术及挑战, 并指出开发有效 CAD 系统需要进一步优化不同类型结节诊断算法灵敏度、降低结节检测误报数量、提高诊断自动化水平, 同时需要集成影像存储与通信系统(Picture archiving and communication systems, PACS)以及电子病历系统(Electronic medical record systems, EMRS), 以便在日常临床实践中应用。

**关键词:** CT 图像; 肺结节; 计算机辅助检测与诊断; 医学图像处理与分析

**中图分类号:** TP391.4      **文献标志码:** A

## Reviews on Computer-Aided Detection and Diagnosis of Pulmonary Nodules in CT Images

Wu Changrong<sup>1</sup>, Jie Biao<sup>1</sup>, Ye Mingquan<sup>2</sup>

(1. School of Mathematics & Computer Science, Anhui Normal University, Wuhu, 241002, China; 2. Department of Computer Science, Wannan Medical College, Wuhu, 241002, China)

**Abstract:** Computer-aided diagnosis (CAD) system can detect, segment and diagnose pulmonary nodules from CT images, and improve the survival rate of early lung cancer, which has important clinical significance. As the appearance of pulmonary nodules varies with its type, size, location, internal structure, and malignancy, nodule detection and diagnosis have become a major challenge. Here the key techniques and challenges are analyzed in four main processing stages: segmentation of lungs from chest images, detection of pulmonary nodules inside the lung fields, pulmonary nodule segmentation, and diagnosis of pulmonary nodules as benign or malignant. Further research is needed to optimize the diagnosis algorithm sensitivity of nodules with different sizes and shapes, thus decreasing the number of false positives, and improving automation level of diagnosis. Finally, the picture archiving and communication systems (PACS) should be integrated with electronic medical record systems (EMRS) in order to be adopted in clinical practice.

**Key words:** CT image; pulmonary nodule; computer-aided detection and diagnosis; medical image processing and analysis

## 引 言

根据世界卫生组织及各大癌症研究中心的报告显示,肺癌目前已成为全球死亡率最高的癌症<sup>[1]</sup>。美国癌症研究中心于2013年发布的癌症调查报告表明<sup>[1]</sup>:2012年美国癌症患者死亡病例大约有58万例,其中肺癌患者死于大约16万例,约占所有癌症死亡病例的28%,并且肺癌新发病例已达23万例。中国肿瘤登记中心于2013年发布《2012中国肿瘤登记年报》,揭示中国每年新增癌症患者超过312万例、癌症患者死亡达200万例,而且肺癌已取代肝癌成为中国首位肿瘤死因。临床研究表明<sup>[2-9]</sup>,肺癌晚期患者5年生存率不高于15%,而肺癌早期患者5年生存率达到70%,表明肺癌患者生存率与是否早期治疗密切相关。然而,肺癌早期通常无症状,肺癌患者80%以上被发现时已是晚期,从而失去最佳治疗时机。因此,肺癌早期诊断不仅能够提高治疗效果,而且可以提高患者的生存率。

肺癌影像学早期表现为肺结节。临床上,肺结节<sup>[2,3]</sup>是指肺部类直径在3~30 mm间的局灶性不透明病灶,其中直径在3~10 mm间的肺结节称作微结节,直径在10~20 mm间的肺结节称作小结节。由于结节大小与恶性肿瘤有关,结节直径计算准确性非常重要。据统计,恶性肿瘤在直径小于5 mm的结节中占1%,在直径6~10 mm间的结节中占24%,在直径11~20 mm间的结节中占33%,在直径大于20 mm的结节中占80%。因此,早期肺癌诊断重点是针对直径小于20 mm的微小结节诊断。肺结节包括亚实质性结节和实质性结节两大类,亚实质性结节还可细分为非实质性结节和部分实质性结节两类<sup>[2,3,7]</sup>:(1)实质性结节具有完全屏蔽肺实质的病灶;(2)部分实质性结节具有完全不透明、内有斑片状的实质性部分,其余部分为毛玻璃状(Pure ground glass);(3)非实质性结节具有完全毛玻璃状密度,又称毛玻璃状结节。与实质性结节相比,由于亚实质性结节边缘不清晰且密度较低,在临床上检测难度较大。据研究统计表明<sup>[2,3]</sup>,实质性结节、非实质性结节及部分实质性结节的恶性率分别达7%,18%和63%。因此,亚实质性结节检测对早期肺癌诊断具有更重要的临床应用价值。

临床上,肺癌诊断方法可分为组织学诊断和影像学诊断两类。计算机断层扫描(Computed tomography, CT)、低剂量计算机断层扫描(Low-dose computed tomography, LDCT)、对比增强计算机断层扫描(Contrast-enhanced computed tomography, CE-CT)和正电子发射断层扫描(Positron emission tomography, PET)是用于检测和诊断肺结节的最常见且无伤害的高级成像技术<sup>[10]</sup>。其中,胸腔CT影像是医务人员通过人类视觉观察即可直观地检测和诊断肺癌的最基本依据。但是随着CT成像分辨率越来越高,能够被检测的肺结节体积越来越小,其能提供更多组织信息的同时,也给医师带来极大读片工作量,造成医师疲劳、分心,增加误判和漏判的概率。显然,仅依靠人类视觉系统观察和发现CT图像中微小肺结节极其困难。另外,临床上对肺结节的良恶性诊断的金标准是病理学检查(即取肺结节活检),该方法会给受检者带来痛苦<sup>[3]</sup>。为此,人们利用计算机辅助诊断(Computer-aided diagnosis, CAD)系统<sup>[9]</sup>来提取和利用胸腔CT图像中肺结节与肺内结构的特征,研究对从胸腔CT图像中检测肺结节和实现无创的肺结节良恶性识别技术,提供计算机输出作为“第2意见(Second opinion)”来辅助医师检测肺结节,或对已发现的肺结节进行良恶性诊断。

肺结节CAD系统可分成检测(CADe)和诊断(CADx)两部分,其中CADe在胸腔CT图像中标记候选结节,并将候选结节分割成结节和非结节,而CADx为确定结节的良恶性提供参考意见<sup>[3]</sup>。胸腔CT图像是断层图像,每层图像中从四周到中心均包含体外背景、胸廓外组织、胸廓、肺及肺内组织等,其中肺结节可能分布在肺部各个区域。因此,要准确发现肺结节并将其分割出来进行定性诊断,需要经过肺实质分割(提取整个肺组织)、肺结节检测(包括提取候选结节和剔除假阳性结节)、肺结节分割和肺结节诊断4个步骤(如图1所示)。其中,前3步是肺结节CAD系统检测部分,即将确定的候选结节分割成结节和非结节(正常组织结构)<sup>[2,4,5]</sup>,最后一步是CAD系统诊断部分,即将检测到的结节区分成良性结节和恶性结节<sup>[6,8,9]</sup>。

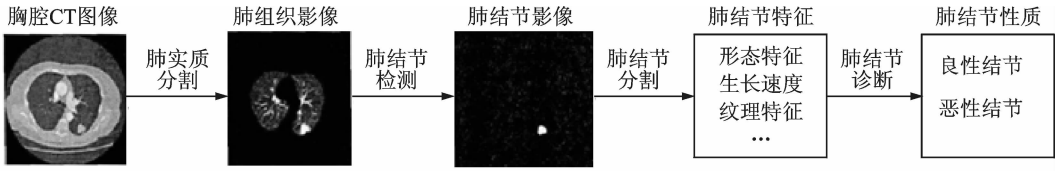


图1 面向胸腔CT图像的肺结节自动检测和诊断流程图

Fig. 1 Automatic detection and diagnosis of pulmonary nodules flowchart for chest CT images

针对胸腔CT图像的肺结节CAD系统成功与否可以从诊断精确度、速度以及自动化水平来衡量。目前,已存在大量针对肺实质分割、肺结节检测、肺结节分割、肺结节诊断等一系列图像处理、分析和理解算法的研究和应用,从而推动肺结节CAD系统发展及其临床应用<sup>[2-9]</sup>。

## 1 肺实质分割

根据病理学定义,肺结节是生长在肺组织内的肿瘤。因此,从胸腔CT图像中自动检测与诊断肺结节,首先需要确定双肺边界,即通过肺实质分割从其他组织及周围环境中提取整个肺组织,其要解决的关键问题包括<sup>[4]</sup>:(1)区分肺外低灰度区域和肺内低灰度区域;(2)区分肺外围组织与肺部区域;(3)分割整个肺实质的完整度。

与周围组织和器官(如心脏、肝脏)等相比较,健康的肺部组织在CT图像上会形成阴影区域,灰度值相差较大。因此,阈值法成为最常见的肺实质分割方法。Hu等<sup>[11]</sup>提出一种自动提取胸腔CT图像中肺组织的最优化阈值算法。该算法首先将CT图像中像素点分成灰度值较高的像素点(体内和胸腔壁组织)和灰度值较低的像素点(体外和肺组织)两部分;然后根据迭代法寻找最优化阈值来区分体内和体外;最后标识体内中灰度值较低的肺实质像素点。另外,为了完整地提取肺组织,采用连通性和拓扑分析将体内与体外像素点区分。但是,由于CT图像中肺内大部像素灰度值与体外像素灰度值的范围基本一致,以及肺内血管丰富,且存在局部容积效应(Partial volume effect, PVE)的影响,只采用阈值法无法完整分割肺部区域。

一些研究者将阈值与其他方法联合使用以达到完整提取肺组织影像的目的<sup>[12-17]</sup>。Antonelli等<sup>[13]</sup>首先从胸腔CT图像中4个角顶点寻找并去除连续的低灰度背景区域;然后采用阈值法对剩下的胸前内区域及胸廓进行分割,提取肺部区域;最后采用形态学方法对提取的肺部区域进行完善,获取较完整的肺实质。Zhou等<sup>[14]</sup>通过类似的阈值和形态学相结合的方法提取肺实质区域。Armato等<sup>[15]</sup>使用灰度阈值先从背景提取胸部,再分割肺部,并应用滚动球过滤器进一步分割肺边界,以避免粘连胸膜(Juxtaleural)结节的损失。在肺间裂分割框架中,以阈值为基础的区域填充方法,是用于分割肺野的第一步<sup>[16]</sup>。当肺组织内存在与肺壁相连的肺结节时,肺实质分割极易导致肺边界欠分割或过分割,通常采用边界修补技术对肺实质边界进行完善。为了细化分割和包含粘连胸膜结节, Pu等<sup>[17]</sup>提出一种肺实质分割的自适应边界行进(Adaptive border marching, ABM)算法。该算法首先采用灰度阈值法初始分割肺实质,然后利用形态学优化分割肺实质,最后通过ABM算法完善肺边界。Messaya等<sup>[18]</sup>采用滚动球过滤器进行边界修复,滚动小球半径为12.5 mm。Wei等<sup>[19]</sup>针对初始轮廓中凹陷部分,采用基于链码法的布氏(Bresenham)算法进行修复。李金等<sup>[20]</sup>采用二维凸包改进算法对肺实质边界外轮廓进行修补。Zhou等<sup>[21]</sup>利用迭代加权平均算法对初始肺实质区域轮廓进行修补。

目前,针对CT图像的肺实质分割研究算法较多,除常见的阈值分割方法外,主要包括马尔科夫随机场(Markov random field)<sup>[22]</sup>、3D区域增长<sup>[19,23]</sup>、2D区域增长融合3D区域连通<sup>[18]</sup>、模糊C-均值聚类<sup>[21,24]</sup>等。通常,肺实质分割方法融合区域增长<sup>[25]</sup>、阈值以及区域连通标记等系列步骤<sup>[25]</sup>,并通过形态

学处理<sup>[25,26]</sup>初步修复肺实质边界,然后采用边界修补法平滑修复肺实质轮廓,从而提取较完整的肺实质。例如,Kuruvilla等<sup>[27]</sup>结合形态学处理,提出一种最大类间方差阈值的肺实质分割算法;Wei等<sup>[19]</sup>首先采用迭代阈值法初步分割肺实质,然后通过3D区域增长法进一步分割肺实质,最后利用Bresenham算法和改进链码,修复肺实质边界区域。龚敬等<sup>[24]</sup>提出一种灰度积分投影融合模糊C-均值聚类的肺实质分割方法,首先通过灰度积分投影定位肺实质初始边界,然后采用模糊C-均值聚类法对边界区域进行分割,并结合滚动小球法修复边界内区域,提取较完整的肺实质。

为了评价肺实质分割效果,Shen等<sup>[4]</sup>提出5个指标来衡量分割性能,即粘连胸膜型结节重新收录比、过分割率、欠分割率、体积重叠误差比率以及累计误差距离分布,其中粘连胸膜型结节重新收录比用于评估每个结节的敏感性。设 $V_{\text{auto}}$ 表示该方法产生的二进制掩模体积, $V_{\text{refe}}$ 表示参考标准体积,则过分割率 $OR(V_{\text{auto}}, V_{\text{refe}})$ 、欠分割率 $UR(V_{\text{auto}}, V_{\text{refe}})$ 和体积重叠误差比率 $DR(V_{\text{auto}}, V_{\text{refe}})$ 分别定义为

$$OR(V_{\text{auto}}, V_{\text{refe}}) = \left| \frac{V_{\text{auto}}/V_{\text{refe}}}{V_{\text{refe}}} \right| \quad (1)$$

$$UR(V_{\text{auto}}, V_{\text{refe}}) = \left| \frac{V_{\text{refe}}/V_{\text{auto}}}{V_{\text{refe}}} \right| \quad (2)$$

$$DR(V_{\text{auto}}, V_{\text{refe}}) = 1 - \left| \frac{V_{\text{refe}} \cap V_{\text{auto}}}{V_{\text{refe}} \cup V_{\text{auto}}} \right| \quad (3)$$

为了有效地减少肺结节的搜索空间,应提供准确的肺实质分割区域。然而,由于肺野不均匀性,且存在与肺组织密度相似的结构(如动脉、静脉、支气管和细支气管等),导致肺实质分割具有一定挑战性。肺实质分割技术需要进一步研究,包括分割算法灵敏度、自动化水平以及对CT,LDCT或CE-CT等不同图像模式进行操作的能力及效率。

## 2 肺结节检测

通过肺实质分割确定肺结节搜索空间之后,肺结节检测是肺癌CAD系统中肺实质分割的下一步,也是肺癌CAD系统的核心功能<sup>[28-30]</sup>。肺部肿瘤的早期检查(如胸片上可见结节)可能会提高病人生存的几率。根据文献<sup>[31]</sup>,肺结节CAD系统中检测模块是指采用纹理学或形态学判断肺部中是否存在结节,并确定肺结节存在位置及其真假阳性,其本质是一套以胸腔CT图像肺实质为输入、肺结节空间标记为输出的自动检测系统。由于肺结节形状各异,表现为对比度相对较低白色圆形实体,极易与肺内气管、血管混淆,且分布位置不确定,容易和肺内其他组织粘连,造成肺结节检测问题是一项复杂的工作。肺结节检测主要包括提取候选结节和剔除假阳性结节(False positive nodules, FPNs)两个步骤。其中,提取候选结节是指抑制其他解剖部位,从而突出显示肺结节,即增强肺结节像素值与其他解剖部位像素值的对比度<sup>[31]</sup>。FPNs剔除是保留真阳性结节(True positive nodules, TPNs)的同时部分排除FPNs,即把候选结节分为结节部分和非结节部分(即正常解剖结构)。显然,剔除FPNs是提高肺结节检测的特异性,而提取候选结节是提高肺结节检测的敏感性。

按照肺结节组成成分和表现特征,其可分为实质结节、部分实质结节和非实质结节等3类<sup>[32]</sup>。其中,实质结节与肺内空气灰度值对比最明显、与血管等组织的灰度值重叠部分最多,且数量最多;非实质结节与肺内空气灰度值对比不明显,且较透明;部分实质结节介于两者之间。通常,按照实质、部分实质到非实质结节,肺结节检测的难度逐步递增。根据肺结节位置及其与周围其他组织的连接关系,其可分为孤立肺结节、胸腔旁肺结节、与血管相连肺结节和胸膜尾肺结节等4种<sup>[33-35]</sup>。其中,检测和提取孤立肺结节比较容易,而检测和提取非独立性肺结节较难。

候选结节提取方法主要包括:

(1)基于阈值的候选肺结节提取方法<sup>[23]</sup>。实心肺结节比肺实质区域的像素CT值高,因此可以用单

阈值或多阈值来提取初始的候选肺结节。Ko 等<sup>[36]</sup>提出一种检测和提取肺结节的多元阈值算法。然而,肺结节与血管和胸腔壁等其他组织的灰度值范围重叠较多,导致候选肺结节中包含很多非结节小区域。

(2) 基于聚类的候选肺结节提取方法<sup>[37]</sup>。肺结节提取可以看成是聚类问题,即将肺实质中全部像素分成背景簇和结节簇两大类,通过计算肺实质中各个像素的特征值,并根据这些特征值将像素集聚类为背景簇和结节簇。

(3) 基于形态学的候选肺结节提取方法<sup>[21]</sup>。形态学是将图像理解为像素点集,并采用集合论来研究图像性质。通过形态学运算可对肺实质影像进行滤波器和模板的卷积,并提取肺结节区域。Messaya 等<sup>[18]</sup>融合多层灰度阈值、规则分析及形态学处理方法,提取感兴趣的候选结节;Murphy 等<sup>[38]</sup>根据 CT 图像肺实质区域中各个像素的曲度值及形状指数,提取候选结节。

(4) 基于形状的候选肺结节提取方法<sup>[39]</sup>。在经过形状增强滤波器操作后的肺实质 CT 图象上提取候选结节。一些研究者采用管状滤波器、球状滤波器或能区分粘连血管型结节和血管交叉结构的滤波器。Cascio 等<sup>[40]</sup>设计一种三维弹簧振子模型(Mass-spring model, MSM),采用自适应可变形轮廓模型,提取感兴趣的候选结节。

一些研究者还提出基于区域增长算法<sup>[41,42]</sup>以及基于弱监督纠错输出编码(Error-correcting output codes, ECOC)算法<sup>[43]</sup>的候选肺结节提取方法。

大量研究表明,在肺结节 CAD 系统检测环节中获取的候选肺结节假阳性程度较高,而且肺结节的良恶性未知。因此,在肺结节检测后,需要设计相应算法保留 TPNs 并排除 FPNs,从而得到 TPNs。剔除 FPNs 的方法有两种:(1) 在肺结节检测过程中剔除 FPNs,该方法会导致大量结节漏检,降低检测敏感性,并延长 CAD 系统流程,难以实际应用;(2) 在肺结节检测后剔除 FPNs。剔除 FPNs 方法主要是根据灰度、形态和位置等 3 大类特征判断候选结节区域是否是结节,这是一个典型的二类分类问题,其中灰度特征包括灰度直方图、梯度直方图、灰度对比度、矩、最大 CT 值、最小 CT 值及共生矩阵等;形状特征包括尺寸、周长、面积、似球率、长短轴比例、不规则性、等价球体半径、紧凑度、偏心率、曲率、形状直方图、分形维数、形状算子、梯度最大主方向及拓扑结构等;临床上位置特征可以根据肺结节的部位分为 4 类:胸膜下结节(与胸膜连接)、周围性结节(位于胸膜下 2 cm 以内,与胸膜无连接)、肺门结节(肺门旁 2cm 以内)及中央性结节(位于周围性结节与肺门结节之间)。

剔除 FPNs 算法主要包括特征提取、特征选择以及模式分类算法等。一些研究者为了提取区分真假结节的有效特征,对肺结节尺寸、体积、形状、致密度、球形度以及平均灰度级等系列特征进行分析<sup>[36]</sup>。目前,剔除 FPNs 算法较常用的分类器包括支持向量机(Support vector machine, SVM)<sup>[42,44]</sup>、K-最近邻(K-nearest neighbor, KNN)<sup>[38]</sup>、反向传播(Back propagation, BP)神经网络<sup>[27,40,45]</sup>、Fisher 线性判别分析(Linear discriminant analysis, LDA)<sup>[46]</sup>等。Suzuki 等<sup>[47]</sup>以候选结节像素点为基本单元进行训练,提出一种大规模训练 BP 神经网络方法,利用医师标注 12 种典型 TPNs 和 12 种 FPNs 的训练样本,构建 BP 神经网络分类器,测试 75 个 TPNs 和 410 个 FPNs。Boroczky 等<sup>[48]</sup>从候选肺结节区域中提取 23 个结节特征,通过 SVM 分类器进行训练和测试,其中,训练样本中包含 52 个 TPNs 和 443 个 FPNs。Ge 等<sup>[49]</sup>从候选肺结节区域中提取三维梯度描述算子等 44 个结节特征,并利用 LDA 分类器进行训练和测试,其中训练样本中包含 56 个患者的 116 个实质结节。Murphy 等<sup>[38]</sup>利用形状指数和曲度等局部图像特征来检测肺容积中候选结构,并应用两个连续 KNN 来减少假阳性:首先对小样本特征集采用 KNN 分类器进行粗筛选,然后采用 KNN 分类器融合大样本特征集进行检测,进一步剔除 FPNs。Cascio 等<sup>[40]</sup>采用双阈值算法进行肺结节初步检测,并结合 BP 神经网络分类器剔除 FPNs。Choi 等<sup>[50]</sup>通过遗传算法构建分类器,检测分类候选结节,实现 FPNs 剔除;Shi 等<sup>[51]</sup>采用 MTSVM 分类器进行肺结节初步检测,并结合混合神经网络剔除 FPNs。

根据肺结节的形态学特征,一些研究者不断优化模板匹配算法,通过匹配参数剔除 FPNs,提升检测

效果<sup>[52-55]</sup>。例如,Jo等<sup>[41]</sup>将几何约束(Geometrical constraint,GC)和密度相似(Density similarity,DS)作为肺结节模板匹配的标准参数,对比加入GC参数前后的击中率性能,表明击中率可由26%提升至100%。然而,模板匹配检测算法是根据肺结节的形态学特征来构造模板,依赖性所构建的模板。因此,进一步提高模板对结节检测的适用性可提高检测精度。

### 3 肺结节分割

准确、自动地分割肺结节是定量分析肺结节良恶性的前提<sup>[56-59]</sup>。肺结节分割是肺结节检测的后续,对确认的肺结节边缘进行准确地分割。肺结节分割可以根据肺结节检测中的部分结果,如肺结节中“候选点”、FPNs剔除算法获取的真实肺结节<sup>[60-63]</sup>。现已提出的肺结节分割方法可分为阈值法<sup>[64,65]</sup>、形态学方法<sup>[66]</sup>、可变模型法<sup>[63,67,68]</sup>、马尔科夫随机场<sup>[69]</sup>、聚类法<sup>[62,70,71]</sup>、软计算<sup>[72]</sup>及图割法<sup>[73,74]</sup>等。Mukhopadhyay<sup>[60]</sup>提出一个针对肺部CT图像的肺结节分割框架,并分别利用基于区域的指标、基于轮廓的指标来评估分割效果。其中,基于轮廓的指标包括平均距离、Pratt函数、Hausdorff距离以及改进的Hausdorff距离;基于区域的指标包括精度、重叠、灵敏度、特异性、相似性角度和相似性区域。目前精确分割难度较大的结节类型包括:(1)微小型结节;(2)附着在血管的结节,即粘连血管型结节(Juxtavascular nodules);(3)附着在实质壁和膈膜的结节,即粘连胸膜型结节(Juxtapleural nodules);(4)磨玻璃样结节(Ground-glass opacity nodules)。

微小型结节分割在肺癌的早期诊断中有着重要的作用<sup>[75]</sup>。微小型结节的精确分割需要通过测量它们的成长率来估测。当处理微小型结节时,PVE是主要的技术问题。由于CT成像的空间离散化,一个单一像素可能代表多个组织类型,从而产生强度值的平均化。这将导致图像部分容积效应和模糊性(尤其是病变组织边界),造成分割困难。关于微小型结节分割,研究人员已提出一些有效的方法<sup>[66,70,75,76]</sup>。基于平均衰减量的一致性,Ko等<sup>[75]</sup>采用部分容积法(Partial-volume method, PVM)估测结节体积。研究表明在容量分析中,PVM的产量比各种阈值方法的精度更高。Kuhnigk等<sup>[76]</sup>提出基于分割的部分容积分析(Segmentation-based partial-volume analysis, SPVA)方法,将感兴趣容积(Volume of interest, VOI)的分割结果与结节核心、实质区和部分容积区域结合在一起,从而扩展PVM。通过采样部分容积区域而得到的直方图被用来估测靠近肺边界的结节体积,Kostis等<sup>[66]</sup>提出立体图像的各向同性重采样以减轻PVE。Okada等<sup>[70]</sup>提出一种鲁棒各向异性高斯拟合(Robust anisotropic gaussian fitting, RAGF)方法,能够生成病变边界的椭球近似值。当分割微小型结节时,RAGF法能够从拟合椭球体直接进行体积测量,分割结果更加精确。

粘连血管型结节是指粘附在血管上的肺结节。目前已有许多针对粘连血管型结节分割的研究<sup>[64-66,70,76-79]</sup>。形态滤波是处理粘连血管型结节分割问题的普遍方法<sup>[64,66,76]</sup>。因为部分与血管、气管相粘附的结节,相比三维表面结节而言较小,膨胀、腐蚀、开启等基本形态学操作(Morphological operations, MOs)对大多数粘连血管型结节是有效的<sup>[66]</sup>。基于迭代和连续的复杂形态滤波法,结合系列基本算子<sup>[76]</sup>、凸壳操作<sup>[76,78]</sup>和三维矩分析(3D moment analysis),已经作为分割改良方法而被应用。在此背景下,几何/形状约束成为另一种普遍采用的分割方法<sup>[65,70,77,79]</sup>。为了将分割结果向球形或结点形的形状靠拢,在分割过程中,几何/形状约束方法综合先验信息并抑制与目标结构相粘附的非目标结构的延长。高斯模型拟合<sup>[70]</sup>、球形导向的区域增长<sup>[65]</sup>、快速上升测试<sup>[78]</sup>和连接组件的测地线距离约束<sup>[79]</sup>等都是几何约束方法类型。Reeves等<sup>[64]</sup>提出一种分割肺结节的自适应阈值方法,并根据基于知识的形状匹配和肺结节配准来分析肺结节的倍增率。Kostis等<sup>[66]</sup>给出肺结节分割算法的主要步骤:(1)识别感兴趣区域(Region of interest, ROI),利用插值法将待处理区域各向异性变成各向同性;(2)利用3D形态学处理、连通性分析、血管消除、胸膜表面删除等系列操作来分割肺结节;(3)计算肺结节体积并估计倍增率;(4)识别肺结节的良恶性。针对不同类型肺结节,Reeves等<sup>[64]</sup>能够建立相应数学模型,并针对

不同模型采用相应的分割处理算法。然而,上述方法无法实现自动判断待分割肺结节是属于哪种类型,因而适应性较差。针对粘连血管型肺结节,Kostis 等<sup>[66]</sup>首先通过形态学膨胀操作分离血管和结节,然后通过形态学腐蚀操作恢复结节,其所采用的结构元素是球形。但是,该方法若选择的尺寸不恰当,容易造成过分割和欠分割现象。Okata 等<sup>[70]</sup>通过感兴趣区域各向异性的高斯匹配模板来模拟肺结节,并用均值漂移算法求出肺结节聚类中心及其在各方向上的跨度。该方法能够分割孤立型、粘连血管型和粘连肺壁型结节,却难以获得精确的肺结节边界。

粘连胸膜型结节是指粘附在实质壁和膈膜上的结节。胸膜表面去除(Pleural surface removal, PSR)是较常见的方法<sup>[64,66,76]</sup>。PSR 可以去除全局或局部的结节。全局方法首先从 CT 图像中分割整个肺部,然后把分割结果作为负像掩模,以避免非目标区域被包含在结节分割结果中。形态滤波是与粘连血管型情况相似的一种普遍方法<sup>[76]</sup>。为了精确分割肺壁,必须减少血管旁结节,一些研究者提出局部表面平滑和凸壳操作<sup>[76]</sup>用于解决该问题。在感兴趣容积 VOI 中,局部 PSR 方法起着同样去除胸膜表面的功能<sup>[64,66]</sup>。胸膜表面的局部斑块可以近似看作一个 3 维平面。Kostis 等<sup>[66]</sup>使用盘型核(Disk-shape kernel)形态滤波,Reeves 等<sup>[64]</sup>利用平面假设提出迭代裁剪平面调整方法。另一种方法是粗略检测血管旁结节的中心,通过中心转型<sup>[78]</sup>的稳健结节核心检测是解决该问题的方法。

磨玻璃样结节是指一种 CT 值明显低于典型固体结节的半固体结节。根据固体成分是否存在,可分为两种:非固体/纯和部分固体/混合。由于磨玻璃样结节的细微边界很难界定,其不规则外形难以模拟,导致精确分割磨玻璃样结节非常困难。在临床实践中,最新 CT 技术增加图像分辨率,使得研究微小磨玻璃样结节成为可能。磨玻璃样结节一般增长深度较慢,然而,磨玻璃样结节(尤其是混合型的)变成恶性结节的几率较高<sup>[70,78]</sup>。为了精确分割磨玻璃样结节和粘连血管型结节,陈侃等<sup>[63]</sup>提出一种模糊速度函数融合活动轮廓模型的肺结节分割算法。首先,该方法根据肺结节的灰度特征和局部形态特征,计算模糊速度函数中模糊隶属度,然后在活动轮廓模型中引入模糊速度函数,轮廓曲线在肺结节边界的模糊速度函数为零时停止演变,从而实现肺结节分割。针对粘连血管型结节、粘连胸膜型结节和磨玻璃样结节分割,刘慧等<sup>[62]</sup>提出一种快速模糊 C-均值(Fuzzy C-means, FCM)聚类肺结节分割方法,利用邻域像素空间相似度及灰度相似度对 FCM 聚类中心的隶属度进行自适应调节,并对中心像素的模糊隶属度进行动态地调整,从而能够有效提高局部邻域像素自适应度。

目前,粘连血管型结节和磨玻璃样结节是最难准确分割的结节类型,处理这些难题的特殊结节和一般结节的分割方法仍然是一个未被解决的挑战。而且,不同类型结节之间的变异性,导致准确分割结节成为一个重大的挑战。

## 4 肺结节诊断

一旦肺结节被检测到,并从相应的胸部图像分割出来,下一个任务就是确定所检测到的结节是恶性还是良性。肺结节 CAD 系统中诊断部分可以自动从良性结节中区分恶性结节,或者通过结节的大小、形状及外观等来确定检测到的结节是恶性的可能性。通过受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线来评估 CAD 系统的二项分类操作。ROC 曲线下面积(Area under the ROC curve, AUC)常被用来作为操作索引。由于肺结节的恶性程度与其几何尺寸、形状和外观描述密切相关,肺结节良恶性的计算机辅助诊断是从 CT 图像肺结节区域中自动提取肺结节纹理、形态及生长速度等有效特征来区分肺结节的良恶性。

肺结节生长速度是判断肺结节良恶性的重要特征之一。由于恶性肺结节自身生理活动较活跃,其平均生长速度比良性肺结节快很多。微小型肺结节二维面积和三维体积的测量诊断,已被证明在早期临床研究和监测肿瘤对治疗的反应中可预测恶性肿瘤<sup>[64]</sup>。为此,一些研究者提出基于生长率的肺结节诊断方法<sup>[64,66]</sup>。由于体积平均效应,微小型结节二维面积无法被准确测量。因此,基于分割的体积测量

方法最近已被研究,并使尺寸测量更加精确。准确的体积尺寸测量能够客观量化病变的增长率,即鉴别在不同时间点的体积<sup>[64]</sup>。Kostis等<sup>[66]</sup>提出一种评估肺结节体积变化的标准计算公式,用于判断结节的良恶性。Yankelevitz等<sup>[80]</sup>提出一种基于生长率的肺结节诊断方法,首先放射医师手动识别每个CT图像中ROI包含的结节,然后采用三维线性插值与阈值,使其被重采样而得到各向同性空间,并用三维重建技术使其分割,最后计算包含在分割结果容积的体素数,再使用简单的指数增长模型估计倍增时间,从而估测小结节的生长速度。Reeves等<sup>[64]</sup>提出一种从两个时间相近的CT图中测量结节大小变化的方法,其中各CT扫描的ROI通过人工来筛选,且被重采样而得到各向同性空间。为了做出准确的评估和增强选定区域的比较,该方法首先使用三维刚体变换的配准方法,以致于这两幅图像中的结节在图像空间中都具有相同的位置和方向,然后采用一种自适应阈值分割结节技术进行标记,最后通过比较结节分割和阈值区域以去除错误分割的结节体素,实现以规则为基础的结节体积测量方法。最近,El-Baz等<sup>[81,82]</sup>在病人连续胸部LDCT扫描中监测已检测到的肺结节变化发展,并采用两步标记法来准确监测相应的结节之间的体积变化。虽然随时间变化的肺结节体积能够有效地判断良恶性。然而,肺结节体积计算需要比较精确的分割算法支持,且跟踪观测结节变化将需要较长的时间,这将增加医师的工作量。

大量研究表明,不同的结节形状特征和其病理学基础之间的相关性。Kido等<sup>[83]</sup>采用二维和三维分形维数分析肺结节的界面以及诊断恶性支气管癌。Shah等<sup>[84]</sup>设计一个肺结节CAD系统,从两个独立的轮廓(一幅图只包含结节部分,另一幅图包含任何磨玻璃样的成分)分别提取75个结节特征来测量结节的衰减、形状和结构,预测肺结节良恶性。Way等<sup>[85]</sup>设计一个基于CT图像中肺结节的形态和结构特征的CAD系统。该系统使用96个肺结节(44个由活检和PET扫描证明的恶性结节,52个在活检和后续CT扫描中被证明的良性结节),其中形态特征包含结节的体积、表面积、周长和最大直径等,并通过使用逐步方法选择最具有预测功能的特征。在此基础上,Way等<sup>[86]</sup>结合新的量化结节平滑和不规则形状的表面特性方法,又设计一个CAD系统。Suzuki等<sup>[87]</sup>开发基于可测试良性和恶性结节的大规模训练人工神经网络(Massive-training artificial neural network,MTANN)分类器。Chen等<sup>[88]</sup>采用神经网络集成方法对19例恶性和13例良性结节进行分类。Iwano等<sup>[89]</sup>开发一个肺结节自动检测与分类系统,从系列CT图像中提取先前没有诊断出恶性的结节,然后基于长宽比、定量测量圆度和二阶中心矩,结节被分为不同的形状类别。在此基础上,Iwano等<sup>[90]</sup>在基于LDA两特征(圆度和第二时刻)系统中对52个恶性结节和55个良性结节分类后,系统结果达到76.9%的灵敏度和80%的特异性。Lee等<sup>[91]</sup>以一组图像的灰度级、纹理结构和形状特征为基础,将遗传算法与随机子空间方法相结合,开发一个两步监督的CAD系统。Saito等<sup>[92]</sup>根据肺结节圆形度信息来判断其良恶性。

形状差异是判断肺部CT图像中肺结节良恶性的有效特征之一。但是精确分割出完整的肺结节较难,并且面对肺结节影像大数据也是一个非常大的挑战。近年来,一些研究者开始利用纹理特征方法来分离肺实质、肺血管和肺部病变组织<sup>[93,94]</sup>。Korfatis等<sup>[95]</sup>通过纹理特征来提取肺血管树结构,用于区分其他肺部病变。目前已提出多种计算二维纹理特征的模型,然而用于区分肺结节良恶性研究的纹理特征模型仅仅包括基于灰度级共生矩阵的二维纹理特征计算模型<sup>[93]</sup>、基于Gabor滤波器的纹理特征计算模型<sup>[96]</sup>和基于LBP的纹理特征计算模型<sup>[97]</sup>。与其他特征研究相比,纹理特征研究较迟<sup>[7]</sup>,纹理特征计算模型仍在不断优化中,而且一些适合局部器官组织的纹理特征计算模型的应用范围,仍有待进一步地验证。

肺结节生长速度和形状等可看作是肺结节的外部特征,而肺结节纹理是目前能够表示肺结节特性的唯一内部特征。一些研究者将上述特征融合作为肺结节良恶性识别的基本依据。Aoyama等<sup>[98]</sup>提取临床基本信息(如年龄、性别等)和结节大小、形状等43个特征,并采用特征选择获取的7个最有效特征,实现肺结节良恶性的识别。Lee等<sup>[91]</sup>采用216个肺结节特征来识别肺结节的良恶性。根据肺结节



的位置、大小、生长速度、偏侧性和钙化度等综合特征, Brader 等<sup>[5]</sup>对肺内骨肉瘤进行良恶性分类, 得出识别骨肉瘤良恶性的最有效特征是肿瘤大小和钙化度。因此, 肺结节良恶性分类过程中, 需要对所提取的大量特征进行特征选择, 获取最优特征组合, 既可减少所需计算的特征数量, 又可提高肺结节良恶性识别的效率。

深度学习是近几年来机器学习领域获得的关键突破和研究热点之一, 具有强大的特征学习和特征表达能力, 从而有利于解决特征分类问题, 并成为当前图像处理和分析领域的研究热点<sup>[98-102]</sup>。卷积神经网络(Convolutional neural network, CNN)通过卷积层、池化层和全连接层等能够自己学习和提取图像相关特征, 广泛应用于计算机视觉领域中<sup>[98, 100]</sup>。然而, 目前仅有少数将深度学习与肺结节 CT 影像处理进行结合的方法<sup>[101]</sup>。肺裂周围结节(Peri-fissural nodules, PFNs)是指与肺裂相连的均质实质性结节, 呈扁豆状或三角形。在临床上, 识别 PFNs 可以有效降低对可疑结节的随访检查次数。为了识别肺结节是 PFNs 或 non-PFNs, Ciompi 等<sup>[101]</sup>提出一种基于 CNN 的 PFNs 自动分类方法, 能够实现 AUC = 0.868, 从而达到接近临床专家性能之一。

## 5 结束语

通过对国内外胸腔 CT 图像中肺结节自动检测与诊断方法对比研究发现, CAD 系统中肺实质分割、肺结节检测、肺结节分割及肺结节诊断等主要过程的系列图像处理和分析算法都获得不同程度的优化, 从 2D 图像研究逐步发展到 3D 图像研究领域, 检测误报数量得到大幅降低, 检测敏感性及诊断自动化水平得到较大提升<sup>[3]</sup>。肺癌筛查研究表明, 肺癌筛查可以减少肺癌的死亡率。随着中国肺癌筛查覆盖的批准, 预计会增加早期肺结节检测和诊断, 先进成像技术的结节检测和诊断也将比以往任何时候都更重要<sup>[103, 104]</sup>。然而, 目前肺结节 CAD 系统与临床实际应用还有一定距离。随着肺结节 CAD 技术及设备不断发展, 改善和优化 CAD 系统中每一步骤, 都具有重要的研究价值。目前亟待解决以下问题: (1) 采用新技术或改善现有技术(如深度卷积网络<sup>[98-101]</sup>、转化深度卷积网络<sup>[102]</sup>), 以增加结节检测灵敏度、降低假阳性率和提高肺结节良恶性鉴别的准确度; (2) 针对单一类型结节检测与诊断, 现有方法效果较为理想, 但缺乏对不同类型结节通用的结节检测与诊断方法; (3) 现有的检测与诊断方法大都是基于国际公开的小样本影像病例库, 难以保证其 CAD 系统在临床实践上能有效地对肺结节进行检测与诊断; (4) 肺结节 CAD 系统检测与诊断的速度、自动化程度以及效果鲁棒性有待进一步优化。此外, 真正实现胸腔 CT 图像中 CAD 系统在临床实践中应用, 需要考虑日常医院和影像门诊的实际需要, 必需与医院影像存储与通信系统<sup>[105, 106]</sup>以及电子病历系统<sup>[107, 108]</sup>平台集成开展以下研究: (1) 结合医院影像存储与通信系统中胸腔 CT 图像大数据, 提取肺结节形态、纹理、体积、密度等系列特征, 建立规范的肺结节 CAD 特征集; (2) 通过医院影像存储与通信系统, 集成 CT, LDCT, CE-CT 以及 PET 等多模态肺结节影像, 进行肺结节检测及其良恶性识别; (3) 结合医院电子病历系统中患者的临床诊断特征(如病史、遗传史、生理指标以及病理组织学特征等)进行结节良恶性识别。

## 参考文献:

- [1] Stewart B W, Wild C P. World cancer report 2014 [M]. Lyons: International Agency for Research on Cancer Nonsertal Publication, 2014.
- [2] Lee S T, Kouzani A Z, Hu E, et al. Automated detection of lung nodules in computed tomography images: A review [J]. *Journal of Machine Vision and Applications*, 2012, 23(1): 151-163.
- [3] Valente I R S, Cortez P C, Neto E C, et al. Automatic 3D pulmonary nodule detection in CT images: A survey [J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2016, 124(1): 91-107.
- [4] Shen S, Bui A A T, Cong J, et al. An automated lung segmentation approach using bidirectional chain codes to improve nodule detection accuracy [J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2015, 57(1): 139-149.
- [5] Brader P, Abramson S J, Price A P, et al. Do characteristics of pulmonary nodules on computed tomography in children with

- known osteosarcoma help distinguish whether the nodules are malignant or benign? [J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2011, 46(4): 729-735.
- [6] Arai K, Herdiyeni Y, Okumura H. Comparison of 2D and 3D local binary pattern in lung cancer diagnosis [J]. *International Journal of Advanced Computer Science and Applications*, 2012, 3(4): 89-95.
- [7] Cohen J G, Reymond E, Lederlin M, et al. Differentiating pre- and minimally invasive from invasive adenocarcinoma using CT-features in persistent pulmonary part-solid nodules in Caucasian patients [J]. *European Journal of Radiology*, 2015, 84(4): 738-744.
- [8] Kaya A, Can A B. A weighted rule based method for predicting malignancy of pulmonary nodules by nodule characteristics [J]. *Journal of Biomedical Informatics*, 2015, 56(1): 69-79.
- [9] Han F F, Wang H F, Zhang G P. Texture feature analysis for computer-aided diagnosis on pulmonary nodules [J]. *Journal of Digital Imaging*, 2015, 28(1): 99-115.
- [10] 赵愉, 鲁雯, 王远军, 等. 肺结节计算机辅助检测技术研究概述[J]. *生物医学工程学杂志*, 2014, 31(5): 1172-1177.  
Zhao Yu, Lu Wen, Wang Yuanjun, et al. A review on the research progress of the computer-aided detection of pulmonary nodule [J]. *Journal of Biomedical Engineering*, 2014, 31(5): 1172-1177.
- [11] Hu S H, Hoffinan E A, Reinhardt J M. Automatic lung segmentation for accurate quantitation of volumetric x-ray CT images [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2001, 20(6): 490-498.
- [12] Memon N A, Mirza A M, Gilani S A M. Deficiencies of lung segmentation techniques using CT scan images for CAD [J]. *World Academy of Science, Engineering and Technology*, 2006, 25(3): 107-112.
- [13] Antonelli M, Frosini G, Lazzarini B, et al. Lung nodule detection in CT scans [J]. *World Academy of Science, Engineering and Technology*, 2005, 24(1): 128-131.
- [14] Zhou X G, Hayashi T, Hara T, et al. Automatic segmentation and recognition of anatomical lung structures from high-resolution chest CT images [J]. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2006, 30(5): 299-313.
- [15] Armato S G, Sensakovic W F. Automated lung segmentation for thoracic CT: Impact on computer-aided diagnosis [J]. *Academic Radiology*, 2004, 11(9): 1011-1021.
- [16] Pu J, Leader J K, Zheng B, et al. A computational geometry approach to automated pulmonary fissure segmentation in CT examinations [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2009, 28(5): 710-719.
- [17] Pu J, Roos J, Yi C A, et al. Adaptive border marching algorithm automatic lung segmentation on chest CT images [J]. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2008, 32(6): 452-462.
- [18] Messay T, Hardie R C, Rogers S K. A new computationally efficient CAD system for pulmonary nodule detection in CT imagery [J]. *Medical Image Analysis*, 2010, 14(3): 390-406.
- [19] Wei Y, Shen G, Li J J. A fully automatic method for lung parenchyma segmentation and repairing [J]. *Journal of Digital Imaging*, 2013, 26(3): 483-495.
- [20] 李金, 郑冰, 梁洪, 等. 基于改进凸包算法的肺实质分割研究[J]. *中国生物医学工程学报*, 2013, 32(4): 484-490.  
Li Jin, Zheng Bing, Liang Hong, et al. Segmentation research of pulmonary parenchyma based on improved convex hull algorithm [J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2013, 32(4): 484-490.
- [21] Zhou Shengjun, Chenga Yuanzhi, Tamura Shinichi. Automated lung segmentation and smoothing techniques for inclusion of juxtapleural nodules and pulmonary vessels on chest CT images [J]. *Biomedical Signal Processing and Control*, 2014, 13(8): 62-70.
- [22] Zhu Yanjie, Qin Yongqing, Hua Yanqing. Automatic segmentation of ground-glass opacities in lung CT images by using Markov random field-based algorithms [J]. *Journal of Digital Imaging*, 2012, 25(3): 409-422.
- [23] Chen Bin, Kitasaka Takayuki, Honma Hirotooshi, et al. Automatic segmentation of pulmonary blood vessels and nodules based on local intensity structure analysis and surface propagation in 3D chest CT images [J]. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2012, 7(3): 465-482.
- [24] 龚敬, 王丽嘉, 王远军, 等. 基于灰度积分投影与模糊C均值聚类的肺实质分割[J]. *中国生物医学工程学报*, 2015, 34(1): 109-113.  
Gong Jing, Wang Lijia, Wang Yuanjun, et al. Segmentation of lung parenchyma based on gray-level integrated projection and fuzzy C-means clustering algorithm [J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2015, 34(1): 109-113.
- [25] 耿欢, 覃文军, 杨金柱, 等. 基于CT影像的肺组织分割及其功能定量分析[J]. *小型微型计算机系统*, 2016, 37(3): 581-587.  
Geng Huan, Qin Wenjun, Yang Jinzhu, et al. Pulmonary tissue segmentation and quantitative function analysis based on CT image [J]. *Journal of Chinese Computer Systems*, 2016, 37(3): 581-587.

- [26] 景少玲, 白静, 叶鸿瑾. 改进的形态学肺部图像边缘检测[J]. 数据采集与处理, 2014, 29(1): 134-140.  
Jing Shaoling, Bai Jing, Ye Hongjin. Edge detection of lung images based on improved morphology [J]. *Journal of Data Acquisition and Processing*, 2014, 29(1): 134-140.
- [27] Kuruville J, Gunavathi K. Lung cancer classification using neural networks for CT images [J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2014, 113(1): 202-209.
- [28] Tan M, Deklerck R, Cornelis J, et al. Phased searching with NEAT in a time-scaled framework; Experiments on a computer-aided detection system for lung nodules [J]. *Artificial Intelligence in Medicine*, 2013, 59(3): 157-167.
- [29] Teramoto A, Fujita H, Takahashi K, et al. Hybrid method for the detection of pulmonary nodules using positron emission tomography/computed tomography; A preliminary study [J]. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2014, 9(1): 59-69.
- [30] Peng C, Yang J, Wei L, et al. Ensemble-based hybrid probabilistic sampling for imbalanced data learning in lung nodule CAD [J]. *Computerized Medical Imaging & Graphics*, 2014, 38(3): 137-150.
- [31] Sousa J R, Silva A C, Paiva A C, et al. Methodology for automatic detection of lung nodules in computerized tomography images [J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2010, 98(1): 1-14.
- [32] Han H, Li L H, Han F F. Fast and adaptive detection of pulmonary nodules in thoracic CT images using a hierarchical vector quantization scheme [J]. *Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2015, 19(2): 648-659.
- [33] William J K, Anthony P R, David F Y, et al. Three-dimensional segmentation and growth-rate estimation of small pulmonary nodules in helical CT images [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2003, 22(10): 1259-1274.
- [34] Paik D S, Beaulieu C F, Rubin G D, et al. Surface normal overlap: A computer-aided detection algorithm with application to colonic polyps and lung nodules in helical CT [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2004, 23(6): 661-675.
- [35] Reeves A P, Xie Y, Jirapatnakul A. Automated pulmonary nodule CT image characterization in lung cancer screening [J]. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2016, 11(1): 73-88.
- [36] Ko J P, Naidich D P. Computer-aided diagnosis and the evaluation of lung disease [J]. *Journal of Thoracic Imaging*, 2004, 19(3): 136-155.
- [37] Filho A O, Sampaio W B, Silva A C, et al. Automatic detection of solitary lung nodules using quality threshold clustering, genetic algorithm and diversity index [J]. *Artificial Intelligence in Medicine*, 2014, 60(3): 165-177.
- [38] Murphy K, van Ginneken B, Schilham A M, et al. A large-scale evaluation of automatic pulmonary nodule detection in chest CT using local image features and k-nearest-neighbour classification [J]. *Medical Image Analysis*, 2009, 13(5): 757-770.
- [39] Dehmeshki J, Ye X, Lin X, et al. Automated detection of lung nodules in CT images using shape-based genetic algorithm [J]. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2007, 31(6): 408-417.
- [40] Cascio D, Magro R, Fauci F, et al. Automatic detection of lung nodules in CT datasets based on stable 3D mass-spring models [J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2012, 42(11): 1098-1109.
- [41] Jo H H, Hong H, Mo Goo J. Pulmonary nodule registration in serial CT scans using global rib matching and nodule template matching [J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2014, 45(1): 87-97.
- [42] Wang Q, Kang W, Wu C, et al. Computer-aided detection of lung nodules by SVM based on 3D matrix patterns [J]. *Clinical Imaging*, 2013, 37(1): 62-69.
- [43] 苏志远, 刘慧, 尹义龙. 基于弱监督 ECOC 算法的肺结节辅助检测[J]. 数据采集与处理, 2015, 30(5): 1003-1010.  
Su Zhiyuan, Liu Hui, Yin Yilong. Pulmonary nodule aided detection based on weakly-supervised ECOC algorithm [J]. *Journal of Data Acquisition and Processing*, 2015, 30(5): 1003-1010.
- [44] Santos A M, Filho A O, Silva A C, et al. Automatic detection of small lung nodules in 3D CT data using Gaussian mixture models, Tsallis entropy and SVM [J]. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 2014, 36(1): 27-39.
- [45] Antonelli M, Cococconi M, Lazznerini B, et al. Computer-aided detection of lung nodules based on decision fusion techniques [J]. *Pattern Analysis and Applications*, 2011, 14(3): 295-310.
- [46] Jacobs C, van Rikxoort E M, Twellmann T, et al. Automatic detection of subsolid pulmonary nodules in thoracic computed tomography images [J]. *Medical Image Analysis*, 2014, 18(2): 374-384.
- [47] Suzuki K, Shiraiishi J, Abe H, et al. False-positive reduction in computer-aided diagnostic scheme for detection nodules in chest radiographs by means of massive training ANN [J]. *Academic Radiology*, 2005, 12(2): 191-201.
- [48] Boroczky L, Zhao L Y, Lee K P. Feature subset selection for improving the performance of false positive reduction in lung nodule CAD [J]. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 2006, 10(3): 504-511.
- [49] Ge Z, Sahiner B, Chan H P, et al. Computer-aided detection of lung nodules; false positive reduction using a 3D gradient field method and 3D ellipsoid fitting [J]. *Medical Physics*, 2005, 32(8): 2443-2454.

- [50] Choi W J, Choi T S. Genetic programming-based feature transform and classification for the automatic detection of pulmonary nodules on computed tomography images [J]. *Information Sciences*, 2012, 212(6): 57-78.
- [51] Shi Zhenghao, Zhao Minghua, He Lifeng, et al. A computer aided pulmonary nodule detection system using multiple massive training SVMs [J]. *Applied Mathematics & Information Sciences*, 2013, 7(3): 1165-1172.
- [52] Ciompi F, De H B, Riel S J, et al. Automatic classification of pulmonary peri-fissural nodules in computed tomography using an ensemble of 2D views and a convolutional neural network out-of-the-box [J]. *Medical Image Analysis*, 2015, 26(1): 195-202.
- [53] Saien S, Pilevar A H, Moghaddam H A. Refinement of lung nodule candidates based on local geometric shape analysis and Laplacian of Gaussian kernels [J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2014, 54(1):188-198.
- [54] Dhara A K, Mukhopadhyay S, Saha P, et al. Differential geometry-based techniques for characterization of boundary roughness of pulmonary nodules in CT images [J]. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2016, 11(3): 337-349.
- [55] Berg J V, Young S, Carolus H, et al. A novel bone suppression method that improves lung nodule detection [J]. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2016, 11(4): 641-655.
- [56] Netto S M B, Silva A C, Nunes R A, et al. Automatic segmentation of lung nodules with growing neural gas and support vector machine [J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2012, 42(11):1110-1121.
- [57] Keshani M, Azimifar Z, Tajeripour F, et al. Lung nodule segmentation and recognition using SVM classifier and active contour modeling: A complete intelligent system [J]. *Computers in Biology & Medicine*, 2013, 43(4): 287-300.
- [58] Messay T, Hardie R C, Tuinstra T R. Segmentation of pulmonary nodules in computed tomography using a regression neural network approach and its application to the lung image database consortium and image database resource initiative dataset [J]. *Medical Image Analysis*, 2015, 22(1): 48-62.
- [59] Chen Hui, Zhang Jing, Xu Yan, et al. Performance comparison of artificial neural network and logistic regression model for differentiating lung nodules on CT scans [J]. *Expert Systems with Applications*, 2012, 39(13): 11503-11509.
- [60] Mukhopadhyay S. A segmentation framework of pulmonary nodules in lung CT images [J]. *Journal of Digital Imaging*, 2016, 29(1): 86-103.
- [61] Goncalves L, Novo J, Campilho A. Hessian based approaches for 3D lung nodule segmentation [J]. *Expert Systems with Applications*, 2016, 61(1): 1-15.
- [62] 刘慧, 张彩明, 邓凯, 等. 改进局部自适应的快速 FCM 肺结节分割方法 [J]. *计算机辅助设计与图形学学报*, 2014, 26(10): 1727-1736.
- Liu Hui, Zhang Caiming, Deng Kai, et al. Research on fast FCM pulmonary nodule segmentation algorithm using improved self-adaption [J]. *Journal of Computer-Aided Design & Computer Graphic*, 2014, 26(10): 1727-1736.
- [63] 陈侃, 李彬, 田联房. 基于模糊速度函数的活动轮廓模型的肺结节分割 [J]. *自动化学报*, 2013, 39(8): 1257-1264.
- Chen Kan, Li Bin, Tian Lianfang. A segmentation algorithm of pulmonary nodules using active contour model based on fuzzy speed function [J]. *Acta Automatic Sinica*, 2013, 39(8): 1257-1264.
- [64] Reeves A P, Chan A B, Yankelevitz D F, et al. On measuring the change in size of pulmonary nodules [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2006, 25(4): 435-450.
- [65] Dehmeshki J, Amin H, Valdivieso M, et al. Segmentation of pulmonary nodules in thoracic CT scans: A region growing approach [J]. *IEEE Transaction on Medical Imaging*, 2008, 27(4): 467-480.
- [66] Kostis W J, Reeves A P, Yankelevitz D F, et al. Three-dimensional segmentation and growth-rate estimation of small pulmonary nodules in helical CT images [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2003, 22(10): 1259-1274.
- [67] Xu Y, Sonka M, McLennan G, et al. MDCT-based 3-D texture classification of emphysema and early smoking related lung pathologies [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2006, 25(4): 464-475.
- [68] Mcintosh C, Hamarneh G. Medial-based deformable models in nonconvex shape-spaces for medical image segmentation [J]. *IEEE Transaction on Medical Imaging*, 2012, 31(1): 33-50.
- [69] Tan Y Q, Schwartz L H, Zhao B S. Segmentation of lung lesions on CT scans using watershed, active contours, and Markov random field [J]. *Medical Physics*, 2013, 40(4): 443-502.
- [70] Okada K, Comaniciu D, Krishnan A. Robust anisotropic Gaussian fitting for volumetric characterization of pulmonary nodules in multislice CT [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2005, 24(3): 409-423.
- [71] Zhang X F, Zhang C M, Tang W J, et al. Medical image segmentation using improved FCM [J]. *Science China Information Sciences*, 2012, 55(5): 1052-1061.
- [72] Badura P, Pietka E. Soft computing approach to 3D lung nodule segmentation in CT [J]. *Computers in Biology & Medicine*,

2014, 53(1): 230-243.

- [73] Boykov Y, Funka L G. Graph cuts and efficient N-D image segmentation [J]. *International Journal of Computer Vision*, 2006, 70(2): 109-131.
- [74] Chen X J, Udupa J K, Bagci U, et al. Medical image segmentation by combining graph cuts and oriented active appearance models [J]. *IEEE Transaction on Image Processing*, 2012, 21(4): 2035-2046.
- [75] Ko J P, Rusinek H, Jacobs E L, et al. Small pulmonary nodules: volume measurement at chest CT-phantom study [J]. *Radiology*, 2003, 228(3): 864-870.
- [76] Kuhnigk J M, Dicken V, Bornemann L, et al. Morphological segmentation and partial volume analysis for volumetry of solid pulmonary lesions in thoracic CT scans [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2006, 25(4): 417-434.
- [77] Diciotti S, Picozzi G, Falchini M, et al. 3-D segmentation algorithm of small lung nodules in spiral CT images [J]. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 2008, 12(1): 7-19.
- [78] Kubota K, Jerebko A K, Dewan M, et al. Segmentation of pulmonary nodules of various densities with morphological approaches and convexity models [J]. *Medical Image Analysis*, 2011, 15(1): 133-154.
- [79] Diciotti S, Lombardo S, Falchini M, et al. Automated segmentation refinement of small lung nodules in CT scans by local shape analysis [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2011, 58(12): 3418-3428.
- [80] Yankelevitz D F, Reeves A P, Kostis W J, et al. Small pulmonary nodules: Volumetrically determined growth rates based on CT evaluation [J]. *Radiology*, 2000, 217(1): 251-256.
- [81] El-Baz A, Sethu P, Gimel F G, et al. Elastic phantoms generated by microfluidics technology: Validation of an imaged based approach for accurate measurement of the growth rate of lung nodules [J]. *Biotechnology Journal*, 2011, 6(2): 195-203.
- [82] El-Baz A, Gimel farb G, Falk R, et al. Automatic analysis of 3D low dose CT images for early diagnosis of lung cancer [J]. *Pattern Recognition*, 2009, 42(6): 1041-1051.
- [83] Kido S, Kuriyama K, Higashiyama M, et al. Fractal analysis of small peripheral pulmonary nodules in thin-section CT evaluation of the lung-nodule interfaces [J]. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 2002, 26(4): 573-578.
- [84] Shah S K, McNitt G M F, Rogers S R, et al. Computer-aided diagnosis of the solitary pulmonary nodule [J]. *Academic Radiology*, 2005, 12(5): 570-575.
- [85] Way T W, Hadjiiski L M, Sahiner B, et al. Computer-aided diagnosis of pulmonary nodules on CT scans: Segmentation and classification using 3D active contours [J]. *Medical Physics*, 2006, 33(7): 2323-2337.
- [86] Way T W, Sahiner B, Chan H P, et al. Computer-aided diagnosis of pulmonary nodules on CT scans: Improvement of classification performance with nodule surface features [J]. *Medical Physics*, 2009, 36(7): 3086-3098.
- [87] Suzuki K, Li F, Sone S, et al. Computer-aided diagnostic scheme for distinction between benign and malignant nodules in thoracic low-dose CT by use of massive training artificial neural network [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2005, 24(9): 1138-1150.
- [88] Chen H, Xu Y, Ma Y, et al. Neural network ensemble based computer-aided diagnosis for differentiation of lung nodules on CT images: Clinical evaluation [J]. *Academic Radiology*, 2010, 17(5): 595-602.
- [89] Iwano S, Nakamura T, Kamioka Y, et al. Computer-aided diagnosis: A shape classification of pulmonary nodules imaged by high-resolution CT [J]. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2005, 29(7): 565-570.
- [90] Iwano S, Nakamura T, Kamioka Y, et al. Computer-aided differentiation of malignant from benign solitary pulmonary nodules imaged by high-resolution CT [J]. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2008, 32(5): 416-422.
- [91] Lee M C, Boroczky L, Sungur S K, et al. Computer-aided diagnosis of pulmonary nodules using a two-step approach for feature selection and classifier ensemble construction [J]. *Artificial Intelligence in Medicine*, 2010, 50(1): 43-53.
- [92] Saito H, Minamiya Y, Kawai H, et al. Usefulness of circumference difference for estimating the likelihood of malignancy in small solitary pulmonary nodules on CT [J]. *Lung Cancer*, 2007, 58(3): 348-354.
- [93] Depeursinge A, Foncubierta R A, Van de Ville D, et al. Three-dimensional solid texture analysis in biomedical imaging: Review and opportunities [J]. *Medical Image Analysis*, 2014, 18(1): 176-196.
- [94] Hoffman E A, Reinhardt J M, Sonka M, et al. Characterization of the interstitial lung diseases via density-based and texture-based analysis of computed tomography images of lung structure and function [J]. *Academic Radiology*, 2003, 10(10): 1104-1118.
- [95] Korfiatis P D, Kalogeropoulou C, Karahaliou A N, et al. Vessel tree segmentation in presence of interstitial lung disease in MDCT [J]. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 2011, 15(2): 214-220.
- [96] Chen T, Wang X, Chung S, et al. Automated 3D motion tracking using Gabor filter bank, robust point matching, and deformable models [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2010, 29(1): 1-11.

- [97] 卢宏涛, 张秦川. 深度卷积神经网络在计算机视觉中的应用研究综述[J]. 数据采集与处理, 2016, 31(1): 1-17.  
Lu Hongtao, Zhang Qinchuan. Applications of deep convolutional neural network in computer vision [J]. Journal of Data Acquisition and Processing, 2016, 31(1): 1-17.
- [98] Aoyama M, Li Q, Katsuragawa S, et al. Computerized scheme for determination of the likelihood measure of malignancy for pulmonary nodules on low-dose CT images [J]. Medical Physics, 2003, 30(3): 387-394.
- [99] 杨阳, 张文生. 基于深度学习的图像自动标注算法[J]. 数据采集与处理, 2015, 30(1): 88-98.  
Yang Yang, Zhang Wensheng. Image auto-annotation based on deep learning [J]. Journal of Data Acquisition and Processing, 2015, 30(1): 88-98.
- [100] Havaei M, Davy A, Wardefarley D, et al. Brain tumor segmentation with deep neural networks [J]. Medical Image Analysis, 2017, 35(1): 18-31.
- [101] Ciompi F, De H B, van Riel S J, et al. Automatic classification of pulmonary peri-fissural nodules in computed tomography using an ensemble of 2D views and a convolutional neural network out-of-the-box [J]. Medical Image Analysis, 2015, 26(1): 195-202.
- [102] Cai Y, Landis M, Laidley D T, et al. Multi-modal vertebrae recognition using transformed deep convolution network [J]. Computerized Medical Imaging & Graphics, 2016, 51(1): 11-19.
- [103] Chi W K. Advanced imaging tools in pulmonary nodule detection and surveillance [J]. Clinical Imaging, 2016, 40(2): 296-301.
- [104] 罗立民, 胡轶宁, 陈阳. 低剂量 CT 成像的研究现状与展望[J]. 数据采集与处理, 2015, 30(1): 24-34.  
Luo Limin, Hu Yining, Chen Yang. Research status and prospect for low-dose CT imaging [J]. Journal of Data Acquisition and Processing, 2015, 30(1): 24-34.
- [105] 吴信东, 叶明全, 胡东辉, 等. 普适医疗信息管理与服务的关键技术与挑战[J]. 计算机学报, 2012, 35(5): 1-19.  
Wu Xindong, Ye Mingquan, Hu Donghui, et al. Pervasive medical information management and services: Key techniques and challenges [J]. Chinese Journal of Computers, 2012, 35(5): 1-19.
- [106] Jorritsma W, Cnossen F, Dierckx R A, et al. Pattern mining of user interaction logs for a post-deployment usability evaluation of a radiology PACS client [J]. International Journal of Medical Informatics, 2016, 85(1): 36-42.
- [107] Li Yuchuan, Yen Juchuan, Chiu Wenta, et al. Building a national electronic medical record exchange system-experiences in Taiwan [J]. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2015, 121(1): 14-20.
- [108] Chaplin B, Meloni S, Eisen G, et al. Scale-up of networked HIV treatment in Nigeria: Creation of an integrated electronic medical records system [J]. International Journal of Medical Informatics, 2015, 84(1): 58-68.

## 作者简介:



伍长荣(1973-),女,副教授,研究方向:数据挖掘与机器学习、医学图像处理与分析等,E-mail:wcr193@126.com。



接标(1977-),男,副教授,研究方向:机器学习、医学图像处理与分析等。



叶明全(1973-)(通讯作者),男,博士,教授,研究方向:数据挖掘与机器学习、生物医学信息处理与分析以及互联网+医疗等,E-mail:ymq@wnmc.edu.cn。

