

*М.В. Спринджук, В.А. Ковалев, Э.В. Снежко, А.А. Дмитрук, А.Л. Богуш,
С.А. Хоружик*

Компьютерассистированная диагностика узловых образований в легких

ОИПИ НАН Беларуси

В статье рассматриваются принципы и методы компьютер-ассистированной диагностики легочных узловых образований. Анализ опыта применения ЭВМ для дифференциальной диагностики легочных узловых образований свидетельствует о том, что различные системы программного обеспечения могут успешно применяться как для диагностических систем, основанных как на рентгенографии и компьютерной томографии, так на электронной позитронной и магнитно-резонансной томографии. В такой роли ЭВМ может послужить как полезный инструмент для практикующего врача-радиолога, который ежедневно сталкивается с нагрузкой рутинной диагностической работы. Кроме того, авторы приводят иллюстрации из личного опыта и работы научно-исследовательского института онкологии г. Минска.

Ключевые слова: рак легкого, узловое образование, программное обеспечение для медицины, системы поддержки диагностических решений.

Вступление: прогресс в области формирования и обработки диагностических изображений в медицине. Определения и технологии систем поддержки принятия решений и программного обеспечения для диагностики заболеваний

В лучевой диагностике диагноз с помощью ЭВМ (синонимы Компьютеризированная диагностика, Компьютер-ассистированная диагностика, ЭВМ-диагностика – Computer-Aided Diagnosis) в целом определяется как диагностическое решение, принимаемое врачом, учитывающим выходные данные компьютера, сформированные на основе количественного анализа диагностических изображений. Основными технологиями систем компьютеризированной диагностики являются:

- 1) обработка изображений для обнаружения и выделения патологических структур;
- 2) количественная обработка изображений для выделения областей (кандидатов) с подозрением на наличие патологии (аномалии);
- 3) обработка данных и классификация свойств областей изображений для разделения их доброкачественные и злокачественные (формирование пространства признаков);
- 4) количественная оценка свойств областей изображений и поиск подобных исследуемым патологическим образованиям в базе накопленных изображений (поиск аналогов в пространстве признаков);
- 5) наблюдательные исследования с использованием анализа рабочих характеристик объекта-получателя (receiver operating characteristics)[14].

Экспертная система или, в узком смысле слова, система поддержки принятия

решений применяет заложенные в неё знания эксперта и причинное обоснование для решения задач в определенной предметной области. Системы поддержки принятия решений разработаны для различных областей медицинских дисциплин, и многие из них уже широко применяются в клинической практике. Такие системы могут использовать, например, знания радиологии (медицинские знания) для того, чтобы дать обращающимся за ответом на вопрос медицинским работникам такую информацию, которая нужна для адекватного выбора диагностических мероприятий.

Такие системы также могут помогать врачам радиологам формулировать и оценивать диагностические гипотезы путем нахождения ассоциаций между заболеванием и найденными особенностями изображений [27]. Анализ, осуществляемый людьми вручную, обычно является субъективным и даёт качественную характеристику объекта. Это означает, что когда требуется сравнительный анализ между изображением объекта и другим шаблоном (образом), человек-наблюдатель, как правило, дает ответ, оценивающий качество. Однако, некоторое специфическое или объективное сравнение, например, сравнение объема двух областей с точностью выполнения до 1 мл потребует использования компьютера. Анализ (в нашем случае, объектов изображений), проводимый людьми, подвержен влиянию колебаний оценок, как самого наблюдателя, так и наблюдателей между собой. Первый тип колебаний оценок может быть вызван недостатком усердия или неправильного применения знаний, а второй – по причине различий в подготовке наблюдателей, уровня понимания или компетенции. В то же время компьютеры могут выполнить данную операцию (наблюдение) повторно и каждый раз с одним и тем же результатом. Более того, знания, а конкретнее, логические процессы многих экспертов в некоторой интересующей области можно закодировать в одну вычислительную процедуру, [48].

Внутреннее представление компьютерных медицинских изображений

Для представления изображений в компьютере оно разбивается на более мелкие участки, называемые элементами рисунка или пикселями [63]. Каждому пикселу присваивается некоторое численное значение, обозначающее цвет, если хранится цветной рисунок, или уровень (градация) серого, в случае полутонового изображения.

Изображение считается цифровым, если в каждом пикселе записано некоторое квантованное значение входного сигнала в двоичной форме, и элементы изображения расположены на дискретной решетке, которая называется матрицей изображения.

Некоторые изображения генерируются компьютером непосредственно в цифровом виде. Компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная радиография – примеры технологий формирования изображений, производящих непосредственно цифровые изображения. Если элементы цифрового изображения (пиксели) имеют относительно большие пространственные размеры, это приводит к грубому блочному виду объектов изображения и считается, что данное изображение имеет

низкое разрешение.

Не всегда лучше увеличивать разрешение изображения до предела, так как это может в итоге затруднить хранение (потребуется больше места на диске) изображения и ограничить возможности вычислений без значительного улучшения возможностей решения поставленных задач. Подходящий размер пикселей должен подбираться для каждого конкретного задания [22, 23, 63].

Недавно опубликованные литературные обзоры на тему компьютеризированной диагностики узловых образований в легких

Сравнительно недавно (2004-2008) были опубликованы ряд статей на тему обнаружения узловых образований в легких. Например, профессор Kunio Doi (2007) представил обширный обзор компьютеризированной диагностики на основе анализа изображений. Данная работа основана на обширном опыте автора, накопленном во время работы в Университете Чикаго, и была сконцентрирована на обнаружении узловых образований в легком на рентгенограммах, низкодозовой КТ, КТ с высокой разрешающей способностью, дифференциальной диагностике этих узлов, количественном анализе диффузных заболеваний легкого и обнаружении внутричерепных аневризм на изображениях магнитно-резонансной томографии. В частности, методы компьютеризированной диагностики, такие как искусственные нейронные сети, линейный дискриминантный анализ, морфологические и трехмерные селективные фильтры улучшения качества изображений (enhancement filters) описаны в контексте их практической применимости. Rafael Weimker (2005), из Научно-исследовательских лабораторий Philips, г. Гамбург, представил краткий обзор алгоритмов, разработанных для диагностики узловых образований в легких, подчеркивая потенциальные области их применения для раннего обнаружения рака и диагностики образований, основанной на морфологии и последовательных изменениях объема. Он указал, что технические усовершенствования пространственного и временного разрешения КТ грудной клетки и методики формирования изображений легочных узловых образований обеспечивают хорошую предпосылку для улучшения алгоритмической работы компьютеризированной диагностики, работа которой сможет обеспечить хорошую основу для раннего обнаружения рака, а также уменьшения количества выполняемых биопсий. Также в его статье детально излагаются принципы обнаружения узлов легкого с применением волюмометрии (метода, метода, основанного на измерениях объема узла). Кратко описаны алгоритмы автоматизированной регистрации изображений последовательных КТ исследований, которые позволяют не только обеспечивать поддержку принятия диагностического решения, но также осуществлять мониторинг лечения [17].

Sluimer, Prokor, и Van Ginneken (2005-2006) выполнили обширное исследование в области компьютерного анализа изображений компьютерной томографии грудной клетки и процесса сегментации легкого. Они опубликовали серию статей, в которой детально описаны проведенные исследования по количественной характеристике эмфиземы, работе различных систем компьютеризированной диагностики, характеристике узлов в легких, и

представили успешный опыт клинического применения улучшенной схемы сегментации легкого, основанной на регистрации (segmentation-by-registration) [53, 54, 59].

Консорциум База Данных Изображений Патологии Легкого и его деятельность сегодня

Для стимулирования прогресса в области компьютеризированной диагностики узловых образований в легких посредством КТ Национальный Институт Рака США организовал корпоративное мероприятие, известное как Консорциум База Данных Изображений Патологии Легкого (Lung Image Database Consortium – LIDC). Консорциум состоит из пяти академических институтов США, деятельность которых направлена на разработку банка диагностических изображений. Этот банк данных разрабатывается для использования в качестве международного источника для развития, обучения и оценки методов компьютеризированной диагностики для обнаружения узловых образований в легком на КТ изображениях.

Ожидается, что база данных LIDC предоставит мощный ресурс для сообщества исследователей биомедицинских изображений [5].

Краткий обзор недавно проведенных исследований на тему компьютеризированной диагностики узловых образований в легком.

В последнее время были проведены несколько исследований, описывающих клиническое применение систем для обнаружения узловых образований в легких, и этот объем научной работы позволил выяснить ряд фактов и идей. Согласно Awaі и соавт., 2006, использование систем компьютеризированной диагностики значительно ($P=0.009$) улучшило диагностическую работу радиологов-стажеров в плане оценки злокачественности узловых образований в легких; в то же время это не улучшило показатели работы сертифицированных радиологов [6]. В исследовании Yuan и соавт., 2006, система компьютеризированной диагностики обнаружила 72.6 % истинных узлов, а также обнаружила узловые образования у шести (4%) пациентов, которые не смогли распознать радиологи, что изменило протокол дальнейшего лечения этих пациентов. В этом исследовании для идентификации всех узловых образований был необходим комбинированный просмотр низкодозовых изображений КТ и радиологом, и системой компьютерной диагностики [65]. В работе Abe и соавт., 2005, система компьютеризированной диагностики не смогла идентифицировать 17 узловых образований (22.7 %) у 75 обследуемых, и все 17 составляли менее 6 мм в диаметре. Авторы пришли к заключению, что система компьютеризированной диагностики предоставляет полезное второе мнение, когда врачи обследуют пациентов в режиме скрининга рака легкого (массового обследования) [1]. В исследовании Kasai и соавт., 2008, показано, что диагностическая точность обнаружения переломов позвоночника и узлов в легких на изображениях грудной клетки улучшилась при использовании системы компьютеризированной диагностики [29]. По данным Li и соавт., 2008, система компьютеризированной

диагностики имела общую чувствительность 35 %, определяя 12 из 34 раковых образований, идентифицируя семь (30 %) из 23 очень малозаметных и пять (45 %) из 11 относительно очевидных пропущенных радиологом раковых образований ($P=0.21$). Также она обнаружила два (25 %) из восьми пропущенных непрогрессирующих и десять (38 %) из 26 пропущенных прогрессирующих раковых образований ($P=0.33$). Данная схема диагностики сделала в среднем 5.9 ложно-положительных заключений на рентгенограмму. Выводом исследования явился тот факт, что такой метод может выявить существенную пропорцию визуально малозаметных раковых образований в легких, которые, вероятно, будут пропущены радиологами [34]. По данным Тао и соавт., 2009, процент автоматически выявленных узловых образований в легком при скрининге мультidetекторной КТ был высоким (92.7 %) и не был подвержен зависимости от размеров узла, хотя немного снижался, когда узловое образование находилось субплеврально [58].

При использовании компьютеризированной диагностики с пороговым ограничением, позволяющим только три ложно-положительных результата обнаружения на каждое КТ изображение, средний показатель чувствительности увеличился до 76 % (диапазон 73 % 78 %). Компьютеризированная диагностика дополнительно улучшила диагностическую точность отдельных врачей-радиологов, обнаруживая дополнительные узловые образования более эффективно, чем это выполнял второй диагностирующий радиолог (Rubin и соавт., 2005) [49].

В исследовании проспективного сравнения проекции максимальной интенсивности и объемной визуализации данных мультidetекторной КТ для обнаружения мелких внутриузловых образований в легком исследователи сделали вывод о том, что метод объемной визуализации лучше, чем метод проекции максимальной интенсивности для обнаружения мелких солидных внутриузловых образований в легких (Peloscheck и др., 2007) [43].

Опыт применения в детской онкологии

В исследовании Schafer и соавт., 2005, изображения КТ группы педиатрических пациентов с установленными первичными опухолями и узлами в легких были проанализированы четырьмя радиологами и коммерчески доступной системой компьютеризированной диагностики. У 24 детей (возраст 3-18 лет) были идентифицированы 173 узла. Общая чувствительность компьютеризированной диагностики составила 34 %. В то же время чувствительность той же системы для обнаружения узлов размером 4.0 мм или более составила 80 %. Общая чувствительность работы радиолога колебалась от 68 % до 79 %. На каждое обследование отмечалось 0.9 ложно-положительных результатов системы компьютеризированной диагностики и 0.3-2.4 ложных положительных – радиолога. Исследователи сообщили, что система компьютеризированной диагностики при анализе изображений педиатрических онкологических пациентов имела хорошую чувствительность при обнаружении узлов легкого 4 мм и более с низким числом ложно-положительных результатов. Однако её чувствительность была значительно меньше для диагностики узлов,

размерами менее 4 мм [51]. Ретроспективная оценка программного обеспечения автоматизированного обнаружения (LungCAD и LungCARE, Германия) и определения узловых образований в легких на изображениях мультidetекторной КТ с уменьшенной дозой облучения показала, что в исследованиях с двухмиллиметровой толщиной срезов и очень маленькими размерами патологии проанализированный алгоритм обнаружения и определения объема узловых образований в легком имеет ограниченное применение. В то же время определение размера патологического очага в легком было возможным даже в случаях ложно-отрицательных результатов [25].

Рак легкого: эпидемиологические и статистические сведения

Рак легкого является наиболее распространенной причиной смерти, вызванной онкологическими заболеваниями у женщин и у мужчин на всей планете [2]. В 2004 году он явился причиной 160 440 смертей в США. В 2006 году в этой стране рак легкого повлек 158 000 смертей – больше, чем злокачественные опухоли кишечника, груди и простаты вместе взятые [12]. В Европе ежегодно от рака легкого умирает 330 000 человек [57]. В Великобритании эта цифра превышает 38 000 и, таким образом, она занимает лидирующее место среди стран Европы. В мире рак легких является причиной 26% смертей мужского населения и 17% – женского.

Априорная вероятность рака легкого зависит от возраста и пола. Общая частота возникновения рака легкого среди мужчин с одним исследованием в Шотландии составила 99,6 случаев на 100 000 пациент-лет. Наибольшая частота – 738 на 100 000 отмечалась у пациентов возрасте 75-79 лет. Для женщин общая частота заболевания составила 66,8 на 100 000 и самого высокого значения в 342 в той же возрастной группе, что и у мужчин [20]. Основная причина заболевания – это курение сигарет [12]. Так как одна четверть населения планеты курит, рак легкого останется проблемой на многие годы. Считается, что в отношении развития рака легкого, курение сигар и трубки менее опасно, чем курение сигарет. С 1987 года рак легких – это ведущая причина смерти среди раковых заболеваний у женщин в США. Причиной является тот факт, что именно они – основные потребители сигарет, в то время как мужчины чаще предпочитают другие табачные изделия [8], [28].

Массовое обследование населения (скрининг) с целью выявления лиц, больных раком легкого

Одной из проблем, касающихся проведения скрининга для ранней диагностики рака легкого, является вероятность непредсказуемого, потенциально вредного влияния ложно-положительных результатов исследования и сложности преодоления этого явления. В течение многих лет рак легкого выявлялся и диагностировался клинически или на рентгенографии легкого. С конца 1990 года появились сообщения об эффективности КТ как метода улучшения выявления и характеристики как доброкачественных, так и злокачественных узловых образований в легких. В исследовательских работах скрининг рака легкого

осуществляется с применением низкодозовых КТ исследований, которые в основном определяются как методики сканирования, использующие менее 100мАс. При этом имеется ряд методологических затруднений, касающихся оптимального практического применения низкодозового скрининга (например, выбор силы тока рентгеновской трубки, величины шага сканирования, толщины среза). Стремление уменьшить влияние артефактов движения при сканировании и улучшить пространственное разрешение путем быстрого формирования изображений с более тонкими срезами изображения привело к прогрессу в технологии КТ, в частности, к разработке мультidetекторных сканеров [20],[57],[15],[8],[28].

Ожидается, что скрининг рака легкого может в итоге сделать возможным раннее обнаружение рака легкого и улучшить исход заболевания. Однако целесообразность скрининга вне протоколов научных исследований является на сегодняшний день противоречивой. Ни одно из крупных учреждений здравоохранения такой скрининг не рекомендует.

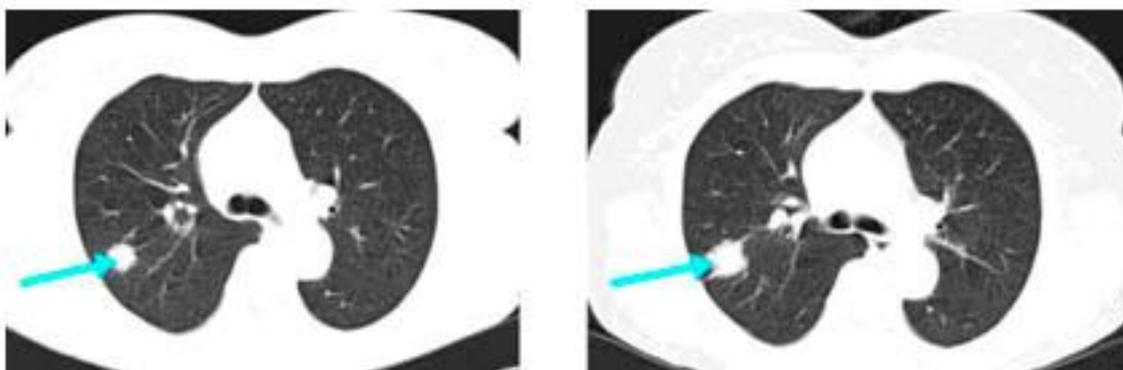


Рис. 1. Женщина 65 лет. Периферический рак верхней доли правого легкого с медленным ростом. КТ грудной полости в динамике: слева – первое исследование, справа – повторное исследование через 2 года и 2 мес. Опухоль увеличилась.

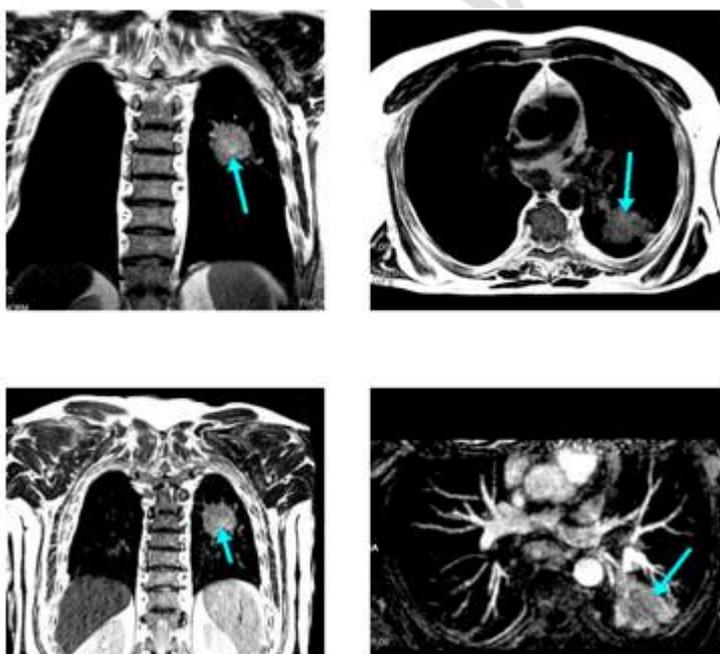


Рис. 2. Мужчина 61 года. Периферический рак левого легкого. МРТ грудной

полости: слева сверху – T2-взвешенное изображение в коронарной плоскости, толщина среза 6мм; слева внизу – T2-взвешенное изображение в коронарной плоскости, толщина среза 4мм; справа сверху – T2-взвешенное изображение в трансверсальной плоскости, толщина среза 6мм; справа внизу – T1-взвешенное изображение в трансверсальной плоскости после внутривенного введения контрастного вещества (Омнискан)

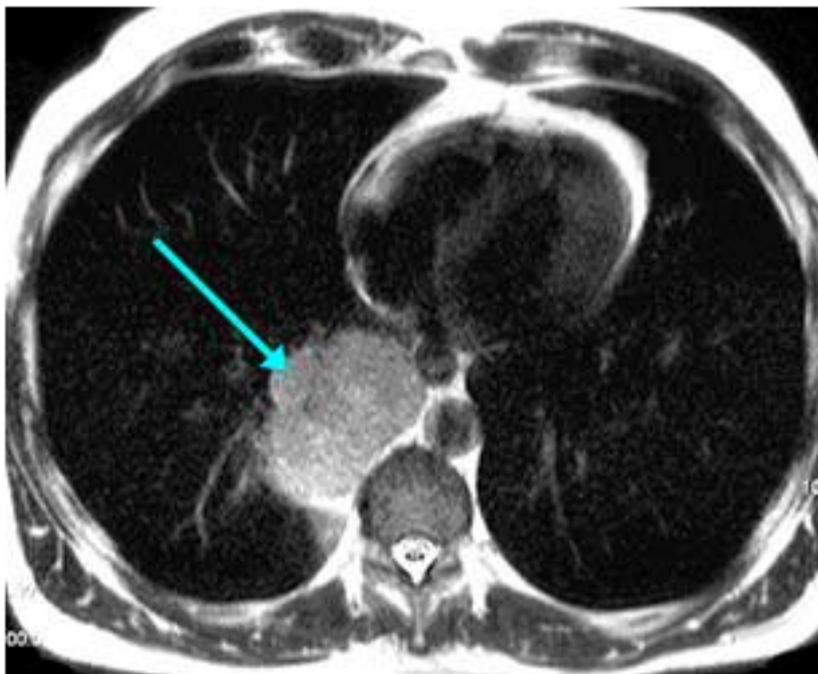


Рис. 3. Мужчина 63 лет. Периферический рак нижней доли правого легкого. МРТ грудной полости, T2-взвешенное изображение

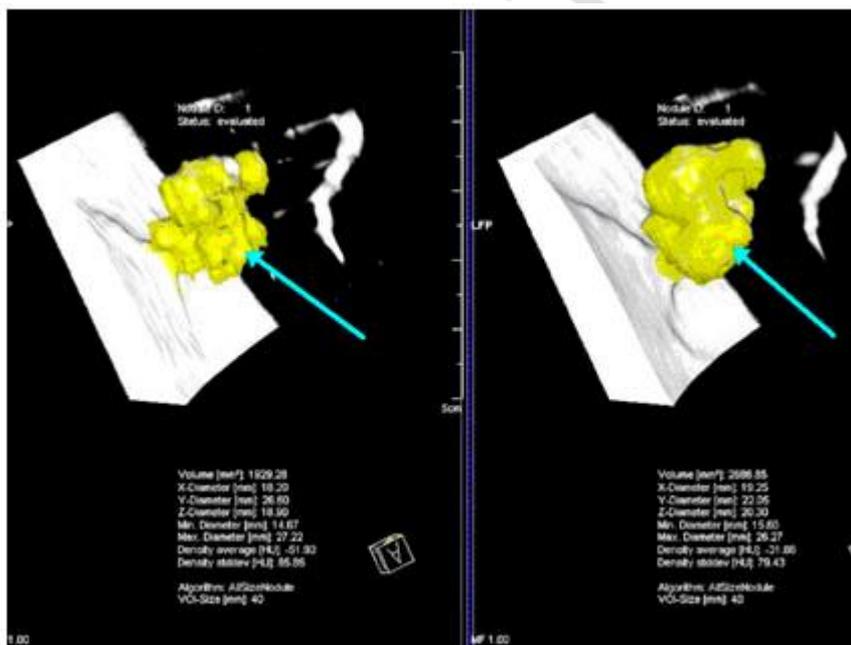


Рис. 4. Мужчина 72 лет. Периферический рак легкого с быстрым ростом. КТ грудной полости. Использование программы Lung CARE (Сименс) для построения 3D модели очага в легком, вычисления его размеров и объема. Слева

– первое исследование, справа – повторное исследование через 2 мес. Опухоль увеличилась в объеме с 1929 мм³ до 2686 мм³.

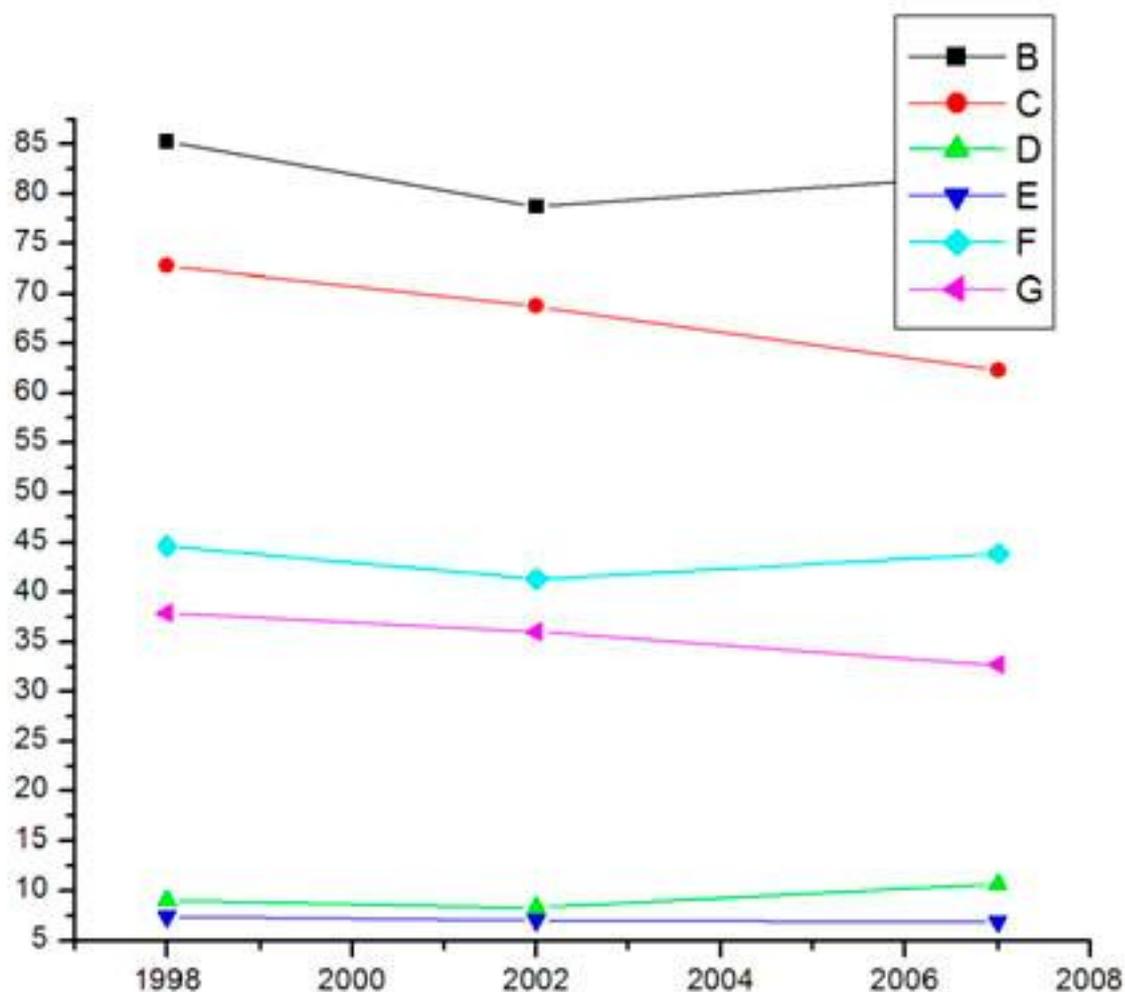


Рис. 5.
Рак легкого в РБ (Данные А.А. Граковича, И.В. Залуцкого, Минск, 2008).

На 100.000 населения

	Мужчины			Женщины			Оба пола		
	1998	2002	2007	1998	2002	2007	1998	2002	2007
Заболеваемость	85,3	78,7	81,8	9	8,3	10,7	44,6	41,3	43,9
Смертность	72,8	68,8	62,3	7,4	7	6,8	37,9	36	32,7

X – год

Y – больных / 100 000 населения

B – заболеваемость мужчин

C – смертность мужчин

D – заболеваемость обеих полов
E – смертность обеих полов
F – заболеваемость женщин
G – смертность женщин

Сегментация изображений

Основной целью процесса сегментации является разделение изображения на однородные области на основе одного или более свойства или характеристики. Под однородностью может пониматься то, что пикселы имеют близкие значения интенсивности (уровень серого), формируют текстуру, формируют линию, образуют некоторую геометрическую форму и т.д. Существует множество методик сегментации изображений, которые отличаются по степени сложности, эффективности и области применения. Сегментация является важным инструментом обработки изображения. Методы сегментации показали свою эффективность в различных сферах применения, включая вычисления, связанные с диагностикой патологических образований, моделирование операций, планирование хирургических вмешательств, функциональное картирование, автоматизированную диагностику, регистрацию (совмещение) изображений и т.д. Сегментация является первым шагом большинства методик анализа изображения. Однако не существует одного универсального метода сегментации, который может дать удовлетворительные результаты для всех приложений этого метода. Широкое распространение получили методы сегментации, оптимизированные для работы со специфическими модальностями медицинских изображений, такими как изображения магнитно-резонансной томографии, компьютерной томография [45], [55].

Сегментация – это этап, на котором может выполняться обширный набор операций для выделения интересующих исследователя или врача структур и их отделения от окружающих тканей. Процесс сегментации, который кажется человеку нетрудоемким и быстрым, может быть сложной задачей для реализации в виде компьютерных алгоритмов. Во многих случаях техника сегментации определяет результат анализа в целом, так как измерения характеристик объектов изображений и другие шаги обработки изображения основываются на выделенных в процессе сегментации областях. Алгоритмы сегментации используют информацию о вариации интенсивностей областей изображения. К ним относятся пороговая сегментация, рост областей, деформируемые шаблоны, и методы распознавания образов, такие как нейронные сети, нечеткая кластеризация и ряд других [9].

Например, в работе Awaі и соавт., 2006 представлен алгоритм сегментации КТ изображения из трех шагов по традиционной схеме:

1. Интерполяция данных изображения таким образом, что размеры пикселов вдоль осей x , y и z становятся изотропными. Эта предварительная обработка необходима для сегментации узла с гладкими границами и для точного вычисления морфологических свойств легочного узла. Однако следует отметить, что в случаях, когда размеры пикселов в плоскости xy существенно меньше расстояния между слоями вдоль оси z , интерполяция вносит большое количество

искусственных данных и может повлиять в худшую сторону на результаты дальнейшего анализа изображения.

2. Классификация типов узловых образований. Узловые образования разделяются на а) солидные (плотные), б) непрозрачные (типа матового стекла) и в) имеющие полость. Такая классификация осуществляется на основе вычисления среднего значения в окрестностях центров интересующих областей КТ изображения, имеющих форму куба со стороной 1,5 см. После этого вычисляются К-средние значения по окрестностям и определяются типы узлов по полученным значениям. Солидному узлу соответствует значение К-среднего -150 HU (единиц Хаунсфилда – Hounsfield Units) или более, матовому – интервал от -150 до -800 HU, а для узла с полостью К-среднее составляет менее -800 HU.

3. Удаление структур, касательных к узлу, таких как сосуды или стенки грудной клетки. Удаление осуществляется с использованием нескольких методик обработки изображений, таких как снейки (деформируемые контуры) и математическая морфология. Например, сосуды вокруг узла могут удаляться при помощи операций математической морфологии, таких как геодезическая эрозия и дилатация. В первую очередь выделяется очаг поражения в пределах области интереса в соответствии с границами КТ числа, а затем край очага заполняется структурными элементами почти такого же диаметра, как сосуды, прилегающие к узлу. Последним этапом является расширение области патологического очага таким образом, чтобы освободить его крайнюю часть от сосудов [7].

Wang и соавт. (2009) в одной из своих работ сообщили опыт успешного применения новейшего алгоритма сегментации, который основывается на двух методиках: 1) трехмерная расширенная модель динамического программирования с новоопределенной функцией внутренних затрат на основе информации о расстояниях между прилегающими срезами, позволяющей параметрам адаптироваться для каждого среза и 2) мультинаправленная методика слияния, которая осуществляет использование комплементарных отношений как одно из направлений для улучшения точности конечной сегментации [61].

Определение легочного узла (узлового образования)

Легочные узловые образования (узлы) – это сферические радиографические затемнения (непрозрачности) размерами не более 30 мм. Узловые образования в легких широко распространены в клинической практике и представляют проблему для диагностики и ведения пациентов, особенно мелкие, субсантиметровые (т.е. меньше сантиметра) узелки. Идентификация злокачественных узлов важна для обнаружения потенциально излечимой формы рака легкого. Процедура ведения пациентов с выявленными легочными узловыми образованиями происходит по следующей схеме: 1) обследование на предмет оценки вероятности наличия злокачественной опухоли; 2) формирование диагностических изображений с целью лучшей характеристики патологического очага; 3) оценка рисков, ассоциированных с различными альтернативными вариантами лечения; 4) принятие во внимание предпочтений пациентов,

касающихся лечения [19]. Одиночный (солитарный) легочной узел выявляется на 0.09 - 0.20 % всех рентгенограмм грудной клетки. Установлено, что 150000 таких узлов диагностируется ежегодно в США. Частота бронхогенной карциномы как причины одиночных узлов увеличивается, особенно у пожилых людей. Частота рака у пациентов с одиночными легочными узлами колеблется от 10 до 70 %. Инфекционные гранулемы составляют приблизительно 80 % доброкачественной патологии, а гамартомы - около 10%. Кальцификация внутри узла, как правило, указывает на то, что это доброкачественный патологический очаг (см. рис. 9) [33], [41]. Одним из наиболее значимых индикаторов злокачественности узла является его рост. Дифференциальный диагноз одиночного узла обширный, но его радиологическая оценка преимущественно направлена на поиск отличий между доброкачественными узлами, которые не требуют дальнейшего лечения, и злокачественными узлами, требующими лечения. Преобладающее количество одиночных узловых образований в легких распознается радиографически как доброкачественные. Раньше считалось, что у пациентов моложе 30 лет распространенность бронхогенной карциномы настолько мала, что ведение пациента с легочным узлом заключается только в повторной рентгенографии без других методов диагностики до тех пор, пока у пациента не будет выявлена экстраторакальная первичная злокачественная опухоль [62]. Приблизительно 50% неопределенных легочных узловых образований, которые подвергаются операции для диагностических целей, оказываются доброкачественными. [56].

Наиболее частым клиническим проявлением рака легкого является одиночный легочной узел менее 3 см в диаметре, либо масса в легком более 3 см в диаметре. Следует подчеркнуть, что по определению непрозрачность более 3 см - это масса (объемное образование), а не узел [19]. Злокачественные опухоли периферической локализации обычно проявляются как одиночное некальцифицированное патологическое образование с наличием непрозрачности по типу матового стекла либо без неё [34]. Частота обнаружения некальцифицированных узловых образований в легких по данным первичного низкодозового КТ в различных исследованиях варьируется от 19 до 69 % [10]. Очевидно, что диагностические мероприятия для оценки очаговой легочной патологии должны быть точными и эффективными для того, чтобы обеспечить своевременную резекцию злокачественных опухолей насколько это возможно. В случае доброкачественного образования операций нужно избегать [13].

В одном исследовании (Li и соавт., 2005) в течение одногодичного повторного контрольного исследования с применением низкодозовой компьютерной томографии некальцифицированные узловые образования обнаруживались на 2.5-3.9% всех обследований и только 2-23% из этих узлов были идентифицированы как рак легкого. Пропущенные злокачественные опухоли в легких включают наиболее сложные случаи для обнаружения в клинической работе и скрининговых программ. Такие опухоли обычно очень плохо заметны на изображениях КТ и выглядят как мелкие, блеклые узелки с матовой непрозрачностью, которые наслаиваются на нормальные окружающие ткани либо выявляются как непрозрачности на фоне изображений других заболеваний [34].

Рак легкого, который не определили на низкодозовой КТ, крайне сложно обнаружить и другими методами. Основными причинами этого явления являются

сопутствующие заболевания и специфическая (периферическая) локализация злокачественных узловых образований в легких [4], [11], [47], [64], [18], [35], [37]. С увеличением частоты применения КТ грудной клетки, наблюдается увеличение числа обнаруживаемых мелких узловых образований в легком. Это особенно проблематично при первичном скрининге рака легкого, где определяется значительно больше доброкачественных, чем злокачественных узлов [6].

Таким образом, должны быть разработаны эффективные алгоритмы, обеспечивающие точный диагноз некальцифицированных узлов, обнаруживаемых при скрининге рака легкого посредством низкодозовой КТ. До сих пор определение вероятности наличия рака у пациентов с одиночными легочными узлами остается неточной наукой [41].

Свойства изображений узловых образований в легких

Для отделения истинных узловых образований от ложно-положительных оцениваются различные свойства каждого потенциального узла. Эти свойства включают его объем, периметр, средний диаметр, максимальный диаметр, диаметр, перпендикулярный к максимальному диаметру, расстояние между потенциальным узлом и стенкой грудной клетки. Имеются сообщения о применении искусственных нейронных сетей для определения вероятности того, является ли патологическое образование на самом деле злокачественным узлом или нет на основании характеристик изображения [6, 7]. Как правило, рак легкого диагностируется у пациентов, у которых выявляются узловые образования в легких более 5 мм в диаметре. Этот факт обосновывает целесообразность обнаруживать узловые образования от 5 мм в диаметре и более с целью снижения передиагностики, которая влечет неоправданные затраты времени и средств на обследования и лечение [10], [36]. Хотя несколько исследований свидетельствуют о том, что размер узлов в легких и прогноз злокачественности не обязательно взаимосвязаны, результаты работы Sobue и соавт. (2002) указывают на то, что более мелкие злокачественные опухоли легких ассоциируются с лучшими показателями выживаемости. Согласно результатам этого исследования, пятилетняя выживаемость составила почти 100% для пациентов с узлами размерами 9 мм и менее. Существует необходимость дальнейших исследований для определения подходящего минимального размера узла [7],[6].

Обнаружение узлов с использованием компьютеров

Как только легочный узел обнаружен на рентгенограмме грудной клетки, следующей задачей для врача-радиолога является распознать природу очага, т.е. определить, является ли узел злокачественным либо доброкачественным. Это задание считается трудным для врачей лучевой диагностики.

Целью систем компьютеризированной диагностики при классификации узловых образований в легких является предоставление информации о вероятности наличия злокачественной опухоли на снимке. Программное обеспечение выполняет функцию «второго мнения» с целью предоставления помощи радиологам при принятии решений. Такая автоматизированная система определения вероятности злокачественности узловых образований основывается

на анализе свойств областей изображений, соответствующих узлам на рентгенограмме грудной клетки, и сопоставлении с данными, полученными из соответствующего верифицированного, уточненного изображения. При анализе также учитываются такие характеристики контура узла, такие как форма и размер, распределение значений пикселей внутри и снаружи узла, распределение краевых компонентов изображения узла [14].

Обнаружение узловых образований в легких на множественных КТ снимках является утомительным занятием для человека, которое требует бдительности и усердия. В одном исследовании (Peloscheck и соавт., 2007), этот показатель соглашения был негативным при обнаружении отдельных узловых образований в легком, хотя соглашение между наблюдателями было обоснованно хорошим при исследовании серий снимков, полученных при обследовании пациентов. Этот факт указывает на то, что существует необходимость в стандартизации методов обнаружения узловых образований и разработке четких критериев поиска. По меньшей мере, это первичное исследование четко свидетельствует о том, что имеются значительные проблемы, обусловленные эффектом наблюдателя, которые не могут быть проигнорированы при использовании низкодозовой КТ грудной клетки для раннего выявления узловых образований в легком и рака легкого. Только 2.5%–11.6% выявленных некальцифицированных узлов оказываются раком легкого, а скрининг при помощи низкодозового КТ приводит к большому количеству ложно-положительных результатов [43].

Волуомерический анализ (определение объема узла)

Сегодня в мире наблюдается широко распространенный интерес к волуомерическому анализу узловых образований, как в медицине, так и в других научных сферах. Хотя относительная ошибка в измерении объема узла как функции размера узла вычисляется путем использования фантомов узла, ошибка образования *in vivo* должна быть больше, так как она включает в себя ошибку измерения по причине большего по сравнению с фантомными объектами эффекта частичного объема, сосудистой геометрией и артефактов движения.

Вызывает озабоченность тот факт, вырос ли на самом деле тот узел, который выявляется увеличенным по результатам последовательных измерений объема, и не является ли разница в этих измерениях просто последствием ошибки. Так, целью исследования, проведенного Kostis и соавт., 2004, было определить способность воспроизвести объемные измерения мелких узлов на изображениях КТ и определить нужное время повторного КТ обследования. Заключением явилось то, что факторы, которые влияют на способность воспроизводить измерения объема узлов и необходимое время выполнения повторного КТ исследования включают размер узла на момент обнаружения, тип обследования (первичный или повторный контрольный ежегодный), на котором определялся узел, и наличие пациент-индуцированных артефактов [31].

Стабильность узла является важным предсказательным фактором его доброкачественности. Принцип определения степени роста узла, выраженный как время удвоения (объема), был введен приблизительно 50 лет назад. В этих ранних исследованиях, время удвоения определялось на основе ручной оценки диаметра

узла на рентгенограмме грудной клетки. Этот метод определения степени роста стал de facto стандартом для оценки патологических очагов, которые выявляются на рентгенограммах и подозреваются как злокачественные. С развитием КТ стал применяться похожий подход: в КТ срезе, содержащем наибольший по размеру срез узла, производятся ручные и компьютеризированные измерения размеров узла.

Волюмометрия легочного узла применяется как для диагностики самого узла, так и для мониторинга ответа опухоли на лечение. Точность измерения объема зависит от ряда факторов, включая параметры формирования и реконструкции изображения, характеристики узла, функции алгоритмов сегментации узла (рис. 1) и определения объема. Понимание и определение источников ошибки волюмометрических измерений при оценке объемных узловых образований в легких на КТ может быть первым шагом в направлении развития методов минимизации этой ошибки и улучшения системы волюмометрии для проведения точного учета любых других ошибок [17].

Компьютерная томография для обнаружения узловых образований в легких

Спиральная компьютерная томография грудной клетки – это метод лучевой диагностики, обладающий наиболее высокой чувствительностью для определения узловых образований в легких. Скрининг рака легкого с помощью низкодозовой спиральной КТ за последние 10 лет привлек к себе внимание. Сообщается, что уровень обнаруженных узлов при скрининге рака легкого с помощью низкодозовой КТ от 2.6 до 10 раз выше, чем при применении рентгенографии грудной клетки. Также установлено, что рак первой стадии составляет 56-93% всех раков легкого, выявляемых при использовании низкодозового КТ. Эти данные отражают тот факт, что данная модальность может помочь выявлять рак легкого на более ранних стадиях развития, чем может рентгенограмма грудной клетки. Таким образом, низкодозовая КТ - это многообещающий метод обнаружения рака легкого.

В то же время при скрининге рака легкого с помощью КТ врач-радиолог должен анализировать большое количество данных, множество слоев одного изображения для каждого случая и 50-100 таких изображений каждый день. Вследствие этого, всегда существует риск пропустить патологический очаг. В ретроспективном исследовании первичных ежегодных исследований Swensen и соавт., 2002, [56] выяснили, что узловые образования не обнаруживаются у 26% пациентов. Существуют несколько методов для того, чтобы помочь избежать пропуска легочного узла, такие как независимое прочтение снимка двумя и более радиологами или применение системы компьютеризированной диагностики для обнаружения узловых образований в легких. Несколько групп ученых сообщили свой опыт применения систем компьютеризированной диагностики для скрининга рака легкого с применением КТ [7]. В исследовании, проведенном в клинике Мейо, почти 70% добровольцев имели некальцифицированные легочные узловые образования. Только малая часть этих пациентов нуждались в дальнейших инвазивных исследованиях, в том числе резекции доброкачественной патологии у восьми пациентов. Уровень ложно-положительных случаев в этом

исследовании варьировался от 92.2% для узлов более 4 мм в диаметре до 96% для всех узлов.

Напротив, в исследовании Международной Программы Ранней Диагностики Рака (МПРДР), при первичном скрининге только у 23 % добровольцев были обнаружены некальцифицированные узловые образования, требующие дальнейшего обследования. Причины этих различий имеют двоякую природу. В исследовании клиники Мейо, которое началось позже, чем МПРДР, применялся четырехсрезовый КТ сканер, который более чувствителен, чем односрезовый, применявшийся во втором исследовании. В исследовании МПРДР в течение 12 лет подвергли скринингу 31 567 человек, которые находились в группе риска развития рака, но не имели симптомы. Затем было выполнено 27 456 повторных контрольных КТ обследований. 484 пациентам был установлен диагноз рака легкого, у 85% из которых регистрировалась клиническая стадия 1. Десятилетняя выживаемость тех пациентов, кому был установлен диагноз рака легкого, составила 80%, а для пациентов первой стадии рака составила 88%. Ученые пришли к выводу, что КТ скрининг может выявить потенциально излечимый рак легкого, и их результаты поддерживают идею о применении КТ скрининга для рака легкого как стандарт оказания медицинской помощи людям, подверженным риску этой болезни [38].

Тонкосрезовая КТ

Тонкосрезовая КТ была рекомендована как следующий шаг обследования пациентов, когда некальцифицированный узел был обнаружен при низкодозовом КТ сканировании. Однако в настоящее время не существует четких диагностических критериев для идентификации злокачественных узлов, обнаруженных при использовании тонкосрезовой КТ, и в большинстве случаев качество интерпретации результатов изображений тонкосрезовой КТ опирается на знание и опыт радиолога, который выполняет интерпретацию. Независимая интерпретация некальцифицированных узловых образований в легких двумя или больше опытными радиологами и использование системы автоматизированной диагностики для оценки злокачественности узлов может помочь радиологам в определении правильного диагноза [6], [7]. С внедрением тонкосрезовой низкодозовой КТ системы компьютеризированной диагностики станет практической потребностью и, вероятно, достигнет приемлемой чувствительности и процента ложно-положительных заключений, чтобы стать клинически полезным инструментом. На изображениях толстосрезовой КТ в случаях, если узловые образования плохо видны на соседних срезах, их трехмерные свойства не могут быть адекватно характеризованы. В результате дискриминационная способность классификатора узла существенно снижается. Нехватка связности между срезами наряду с усреднением объема объекта приводит к высокой частоте ложно-положительных результатов. Например, кровеносные сосуды или стенки бронхов, которые были фрагментированы в результате усреднения объема, могут быть классифицированы как мелкие узловые образования. Такую неправильную классификацию можно было избежать, если бы трехмерные свойства объектов группы с подозрением на

наличие легочного узла на смежных срезах были характеризованы достаточно хорошо.

Для улучшения работы систем компьютеризированной диагностики некоторые из трехмерных характеристик узловых образований в легких могут быть получены при помощи взаимоперекрывающихся изображений с небольшим интервалом реконструкции [30].

КТ с одним рядом детекторов и мультidetекторная КТ.

В случае использования КТ сканер с одним рядом детекторов (спиральный компьютерный томограф) изображения КТ грудной клетки обычно получают с 6-10 миллиметровой толщиной среза. Формирование при помощи такого аппарата тонкосрезовых изображений (с толщиной среза 1-2 мм) целой грудной клетки непрактично, так как это требует многократных смежных спиральных сканирований с задержкой пациентом дыхания для покрытия грудной клетки целиком. Мультidetекторная КТ, обладая высокой скоростью сканирования и хорошим пространственным разрешением, обычно позволяет формировать тонкосрезовые изображения всей грудной клетки за менее чем 10 секунд. Такое усовершенствование пространственного и временного разрешения увеличивает чувствительность обнаружения мелких легочных узлов. В мультidetекторной КТ за один оборот рентгеновской трубки вокруг пациента формируется более одного среза, обычно от 4 до 64 в зависимости от числа рядов детекторов. Более того, за счет сканирования с тонкой коллимацией можно реконструировать более тонкие срезы, чем при использовании спиральной КТ. Главный недостаток тонкосрезового КТ сканера срезами или маленькими интервалами реконструкции состоит в том, что объем пакетов данных изображения является большим. Вследствие этого требуется значительное количество времени для интерпретации таких изображений, что может ослабить практическое значение этого метода при скрининге населения с целью обнаружения злокачественных узлов. Поэтому на практике радиологи обычно преднамеренно отбирают из архива изображения и рассматривают изображения КТ с 3-5-миллиметровыми толщинами срезов (такая толщина больше, чем у изображений, сформированных при помощи мультidetекторной КТ) [30].

Обнаружение легочных узлов с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ)

С внедрением КТ скрининга рака легкого и увеличением частоты обнаружения узловых образований в легких при помощи изображений КТ возникла необходимость в малоинвазивных методах обнаружения новообразований. FDG (2-deoxy-2-fluorine 18-fluoro-D-glucose) ПЭТ (позитронно эмиссионная томография) по сравнению с КТ является более чувствительным (чувствительность 92%-96%) и точным (специфичность 78%-96%) методом обнаружения злокачественных узловых образований в легких размерами более 1 см в диаметре. Несмотря на преимущества данного метода для обнаружения неоплазий, встречаются опухоли, которые не обнаруживаются и с помощью ПЭТ

FDG. Такие опухоли как бронхоальвеолярная карцинома и другие хорошо дифференцируемые при помощи КТ аденокарциномы часто определяются на ПЭТ FDG как ложно-отрицательные обнаружения. FDG также накапливается воспалительными и инфекционными процессами, поэтому могут быть распознаны как неоплазия.

Более новые исследования показали, что FLT (3-deoxy-3-flourine 18-fluorothymidine) является полезным биомаркером для оценки быстрого увеличения клеточного роста опухоли. Предварительные исследования показали, что использование FLT ПЭТ может быть более полезным, чем ПЭТ FDG для различения доброкачественных узлов. В исследовании [39] применение системы компьютеризированной диагностики для анализа изображений ПЭТ и КТ одновременно дало лучшие показатели, чем для каждого модальности изображений по отдельности.

ПЭТ может выполняться выборочно для характеристики одиночных узлов, которые получили неопределенную оценку на динамической спиральной КТ [26]. Мультицентровое исследование чувствительности и специфичности FDG ПЭТ и FLT ПЭТ для обнаружения злокачественности узловых образований в легких на основе оценки метаболизма глюкозы посредством определения оборота тимидина могло бы позволить ответить на вопрос, зависит ли накопление FDG и FLT от различных характеристик опухолей [2].



Рис. 6. Диаграмма сегментации легкого [6].

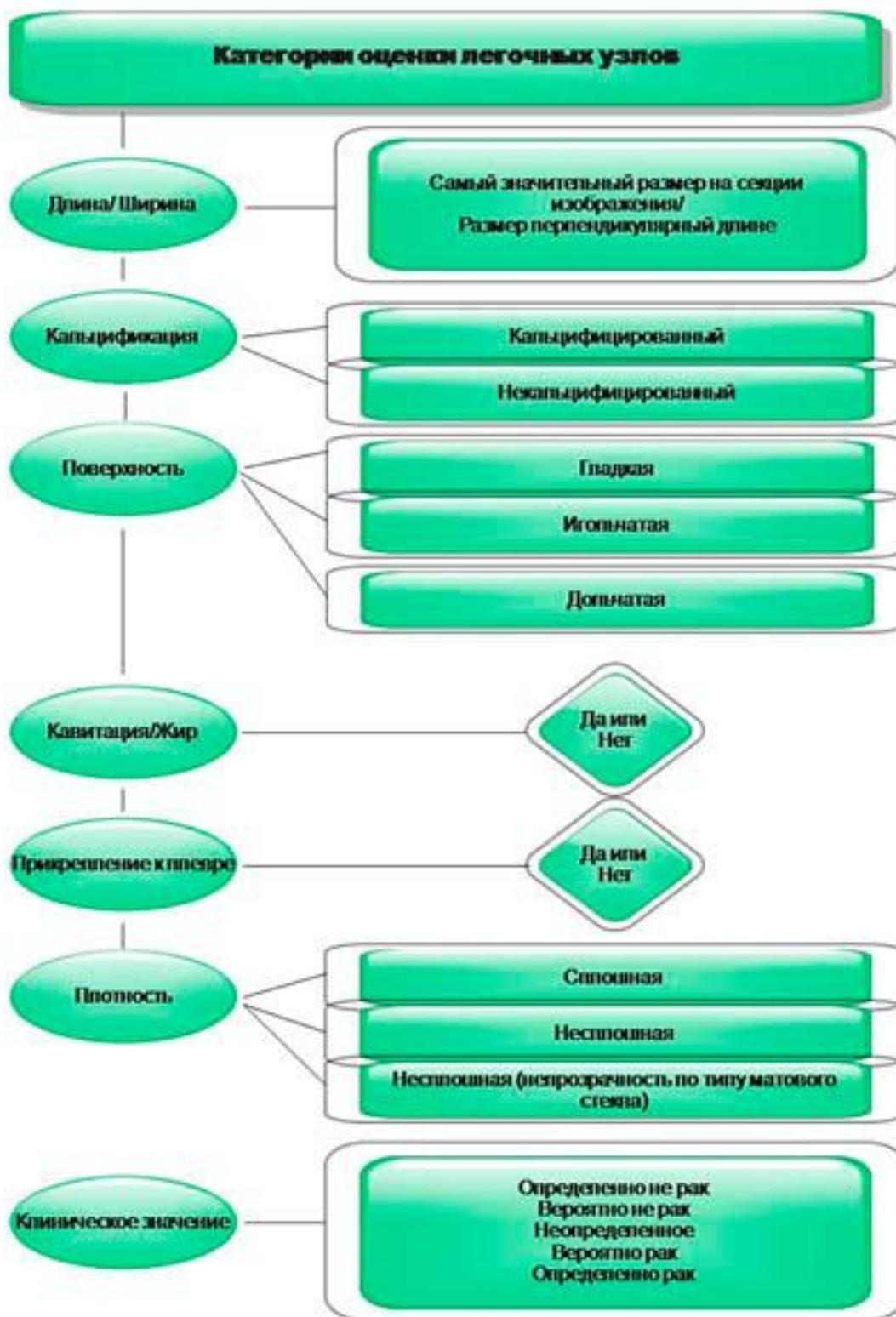


Рис. 7. Причины узловых образований в легком (АВ – артериовенозное).[21]

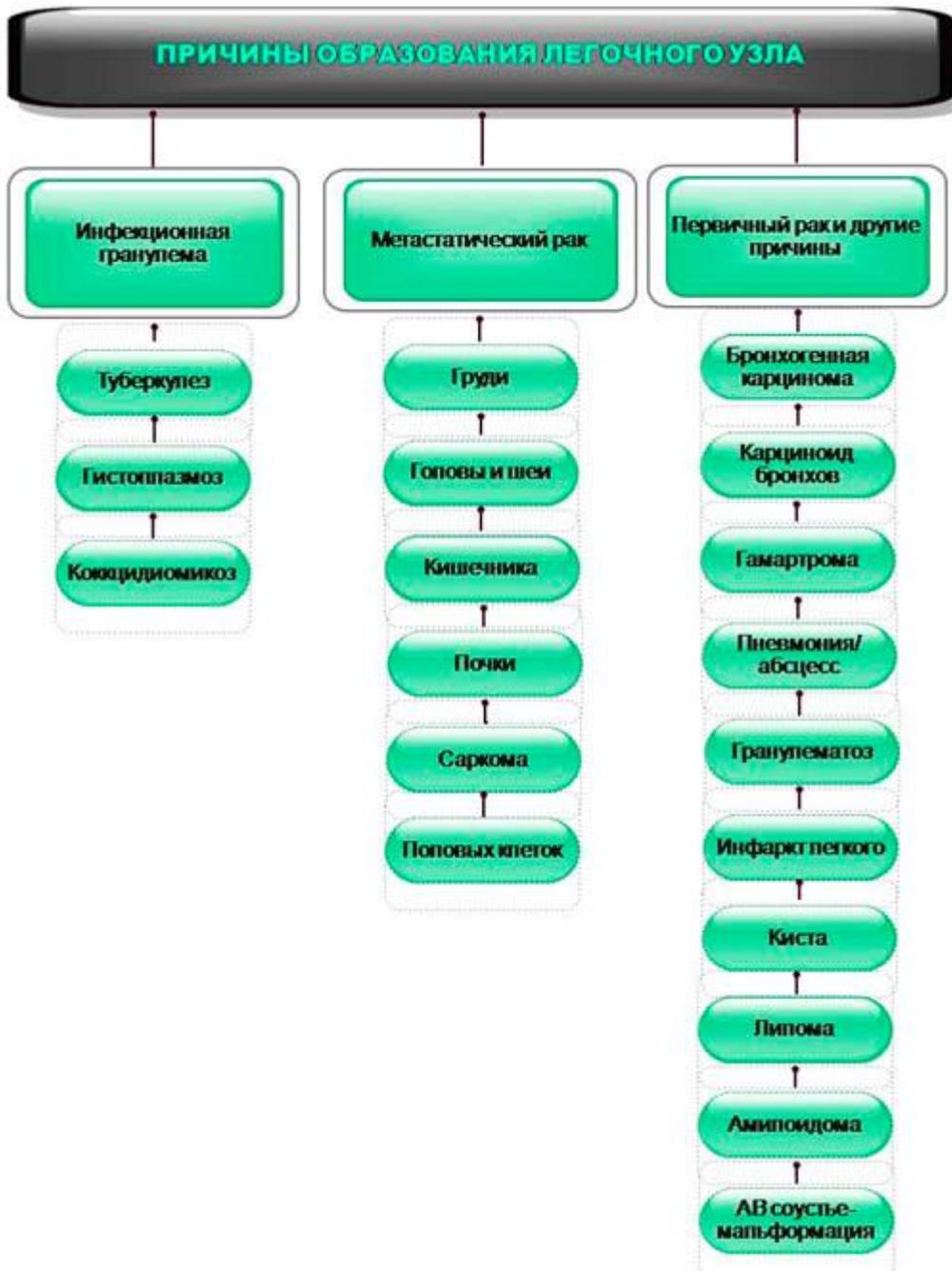


Рис. 8. [32]

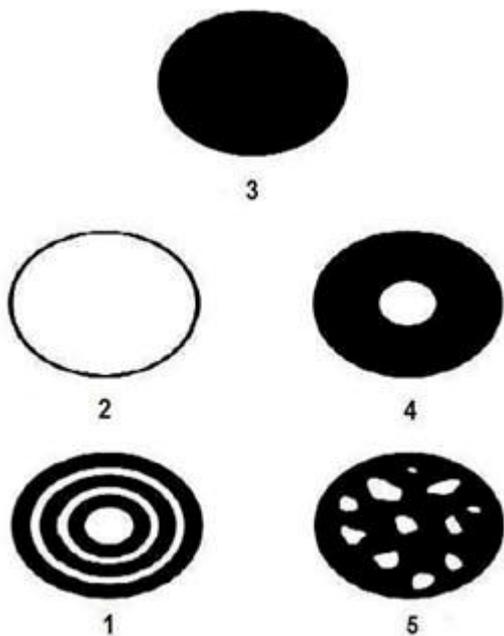


Рис. 9. Типы кальцификации легочного узлового образования [33]: 1) Пластинчатая кальцификация; 2) полная кальцификация; 3) отсутствие кальцификации; 4) центральная; 5) типа «воздушной кукурузы»

Таб. 1 [24].

Практические рекомендации для лечения пациентов с впервые обнаруженными легочными узловыми образованиями

Диагноз:

Обнаруженное одиночное узловое образование в легком с доброкачественной центральной кальцификацией не требует дальнейших диагностических мероприятий

Пациентам, с впервые выявленными узловыми легочными образованиями, должна выполняться спиральная контрастная компьютерная томография грудной клетки

После факта выявления одиночного узлового образования, необходимо исследовать серию рентгеновских снимков, выполненных до этого момента

Магниторезонансная томография не показана для обнаружения одиночных узловых образований

Позитронно-эмиссионная томография не показана для легочных узловых образований размерами менее 1 см.

Лечение и дальнейшее контрольное обследование

Удаление лимфатических узлов должно осуществляться при выполнении резекций легкого любых типов

Если не представляется возможным выполнить клиновидную резекцию, диагностическая лобэктомия является приемлемой альтернативой

Одиночное легочное образование, которое не изменяется по данным контрольных обследований в течение двух лет, не требует дальнейших диагностических мероприятий

ПЭТ сканирование грудной клетки с 18-флюордеоксиглюкозой может назначаться для выполнения пациентам, которые являются кандидатами для хирургического лечения, и у которых компьютерная томография грудной клетки показала негативные результаты

Альтернативой хирургическому вмешательству является чрескожная трансторакальная аспирация, осуществляемая иглой, или трансбронхиальная биопсия для пациентов, которые отказываются от оперативного лечения

Пациенты, подверженные высокому оперативному риску, могут являться подходящими кандидатами для выполнения чрескожной трансторакальной аспирации, осуществляемой с помощью иглы

Клиновидная резекция с последующим удалением доли легкого является адекватным методом лечения, когда имеется заключение патолога о наличии злокачественного образования

Клиновидная резекция или удаление сегмента легкого может являться адекватным методом лечения для пациентов с нечеткими, маргинальными показаниями для выполнения более обширной операции

При отсутствии диагноза, на основании гистологического исследования, рекомендуется дальнейшее контрольное обследование путем выполнения рентгенограмм грудной клетки и компьютерной томографии грудной клетки (по месяцам 3, 6, 12, 24)

Пациентам с маргинальными показаниями для выполнения операции, у которых отмечаются негативные результаты КТ сканирования, должно выполняться КТ, по меньшей мере, с интервалом в три месяца

Пациентам, являющимся кандидатами для выполнения хирургического вмешательства, чрескожная трансторакальная аспирация не выполняется

Магниторезонансная томография (МРТ) для обнаружения легочных узлов

МРТ является альтернативным методом диагностики заболеваний легкого, в особенности для обнаружения злокачественных узловых образований в легком на основе анализа изображения. Недавний опыт применения МРТ указывает на его потенциал для обнаружения и характеристики узловых образований в легком, к тому же без воздействия ионизирующей радиации. За последние годы широкое внедрение метода привело к увеличению интереса к определению показаний для МРТ легкого (например, в педиатрической радиологии) [3]. Существуют противоречия, касающиеся эффективности МРТ по сравнению с КТ. Определено, что МРТ - это надежный метод для обнаружения узлов больше чем 4-5 мм [51],[52],[60]. Считается, что визуализация узловых образований в легком посредством применения МРТ играет меньшую роль в сравнении с рентгеновской компьютерной томографией [46]. Хотя МРТ считается второстепенным диагностическим методом (КТ - первостепенный) для оценки краевых и внутренних свойств узловых образований, она может предоставить дальнейшую информацию для различения между злокачественным узлом и туберкулемой [44]. МРТ это полезный диагностический инструмент, когда на КТ изображении отдельного легочного узла не выявляется ни жира ни кальцификации, для обнаружения типичных структур подобных расщелине в легочной гамартроме и может предоставить надежную информацию для диагноза [42]. Динамическая МРТ может играть более специфическую и/или точную роль для диагностики и лечения узлов легкого по сравнению с динамической мультidetекторной КТ и совмещенной ПЭТ/КТ [40]. В исследовании Schaefer и соавт., 2006, не смотря на различия в морфологических свойствах узловых образований, не определялось значительной разницы в точности между МРТ и КТ при поиске различий между злокачественным одиночным узлом и доброкачественным, на основе морфологических характеристик [50].

Результаты нескольких исследований, в которых МРТ использовался для оценки легочных заболеваний, указывают на то, что кинетические индексы и морфологические параметры динамической МРТ полезны для нахождения различий между злокачественными и доброкачественными патологическими образованиями. Проблема дифференциации доброкачественных и злокачественных патологических объектов остается неразрешенной, хотя МРТ и КТ могут сравнительно надежно находить разницу между доброкачественными гамартромами и злокачественными очагами. Результаты, полученные на динамической МРТ (параметры усиления и контуры кривых), могут оказаться полезными для оценки ангиогенеза опухоли (количества микрососудов и экспрессии фактора роста эндотелия сосудов) и интерстиции опухоли и могут быть полезными для определения разницы между доброкачественными и злокачественными объектами, для предсказания развития метастазов в лимфатические узловы образования, а также для прогноза исхода лечения пациентов с периферическими легочными карциномами.

Динамическая МРТ полезна для дифференциации злокачественных одиночных узловых образований в легком от доброкачественных (особенно туберкулом и гамартром). Тем не менее, с её помощью, трудно различать между активной инфекцией и другими причинами патологического очага в легком [16].

Мы считаем, что сфера анализа изображения легких на МРТ - эта область, где должны быть разработаны и применены новые методы для закрытия пробела в знаниях точного своевременного выявления злокачественных узловых образований в легком.

Итогом анализа опыта применения различных методов лучевой диагностики для ведения пациентов с вновь обнаруженными легочными узловыми образованиями являются методические рекомендации, применяющиеся в медицинской практике США и в настоящее время (см. таб. 1) [24].

В заключение подчеркнем, что данный обзор литературы на тему Компьютер-ассистированной диагностики узловых образований легких показывает, что в мире накоплен большой опыт применения программного обеспечения для раннего обнаружения злокачественных патологических очагов в легких с целью своевременного эффективного лечения рака легкого. Неразрешенными вопросами рассматриваемой темы являются пути улучшения чувствительности методов анализа изображения, расширение спектра дифференциальной диагностики, повышение надежности эксплуатации программного обеспечения, проведение клинических исследований по применению схем ЭВМ-диагностики по правилам доказательной медицины с целью достоверного выяснения эффективности, преимуществ и недостатков диагностических стратегий и для широкого внедрения этих новшеств современной медицины с конечной целью увеличения срока жизни пациентов и улучшения её качества.

Литература

1. Abe, Y. A Computer-Aided Diagnosis (Cad) System In Lung Cancer Screening With Computed Tomography / Y. Abe [et al.] // *Anticancer Res.* 2005. Vol. 25, № 1b. P. 483–488.
2. Aberle, D. R. Imaging And Cancer: Research Strategy Of The American College Of Radiology Imaging Network / D. R. Aberle [et al.]// *Radiology.* 2005. Vol. 235, № 3. P. 741–751.
3. Abolmaali, N. D. Modern Diagnosis Of Lung Nodules / N. D. Abolmaali, T. J. Vogl // *Radiologe.* 2004. Vol. 44, № 5. P. 472–483.
4. Arimura, H. Computerized Scheme For Automated Detection Of Lung Nodules In Low-Dose Computed Tomography Images For Lung Cancer Screening / H. Arimura [et al.]// *Acad Radiol.* 2004. Vol. 11, № 6. P. 617–629.
5. Armato, Iii S.G. Lung Image Database Consortium: Developing A Resource For The Medical Imaging Research Community / Iii S.G. Armato [et al.] // *Radiology.* 2004. Vol. 232, № 3. P. 739–748.
6. Awai, K. Pulmonary Nodules At Chest Ct: Effect Of Computer-Aided Diagnosis On Radiologists' Detection Performance / K. Awai [et al.] // *Radiology.* 2004. Vol. 230, № 2. P. 347–352.
7. Awai, K. Pulmonary Nodules: Estimation Of Malignancy At Thin-Section Helical Ct--Effect Of Computer-Aided Diagnosis On Performance Of Radiologists / K. Awai // *Radiology.* 2006. Vol. 239, № 1. P. 276–284.
8. Azzoli, C. G. Lung Cancer. Jones And Bartlett, 2006. P. Viii, 135 P.

9. Bankman, I. N. Handbook Of Medical Imaging [Electronic Resource] : Processing And Analysis / I. N. Bankman, P. Elsevier Science. Academic Press, 2000. P. Xvi, 893 P.
10. Bastarrika, G. Early Lung Cancer Detection Using Spiral Computed Tomography And Positron Emission Tomography / G. Bastarrika [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 171, № 12. P. 1378–1383.
11. Beigelman-Aubry, C. Computer-Aided Detection Of Solid Lung Nodules On Follow-Up Mdt Screening: Evaluation Of Detection, Tracking, And Reading Time / C. Beigelman-Aubry [et al.] // Am. J. Roentgenol. 2007. Vol. 189, № 4. P. 948–955.
12. Collins, L. G. Lung Cancer: Diagnosis And Management / L. G. Collins [et al.] // Am Fam Physician. 2007. Vol. 75, № 1. P. 56–63.
13. Cronin, P. Solitary Pulmonary Nodules And Masses: A Meta-Analysis Of The Diagnostic Utility Of Alternative Imaging Tests / P. Cronin [et al.] // Eur Radiol. 2008. Vol. 18, № 9. P. 1840–1856.
14. Doi, K. Computer-Aided Diagnosis In Medical Imaging: Historical Review, Current Status And Future Potential / K. Doi // Comput Med Imaging Graph. 2007. Vol. 31, № 4–5. P. 198–211.
15. Field, J. K. The Liverpool Lung Project: A Molecular Epidemiological Study Of Early Lung Cancer Detection / J. K. Field, J. H. Youngson // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 20, № 2. P. 464–479.
16. Fujimoto, K. Usefulness Of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging For Evaluating Solitary Pulmonary Nodules / K. Fujimoto // Cancer Imaging. 2008. Vol. 8, № P. 36–44.
17. Gilbert, F. J. Computer-Aided Diagnosis / F. J. Gilbert, H. Lemke // Br. J. Radiol. 2005. Vol. 78, № Suppl_1. P. S1–2.
18. Goo, J. M. Automated Lung Nodule Detection At Low-Dose Ct: Preliminary Experience / Goo J.M.[et al.] // Korean J Radiol. 2003. Vol. 4, № 4. P. 211–216.
19. Gould, M. K. Evaluation Of Patients With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer?: Accp Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd ed.) / M. K. Gould [et al.] // Chest. 2007. Vol. 132, № 3_Suppl. P. 108s–130.
20. Hamilton, W. Diagnosis Of Lung Cancer In Primary Care: a Structured Review / W. Hamilton, D. Sharp // Fam. Pract. 2004. Vol. 21, № 6. P. 605–611.
21. Hansen, H. H. European Society For Medical Oncology. Textbook Of Lung Cancer. Informa Healthcare ; Distributed In North And South America By Taylor & Francis, 2008. P. Xvi, 342 P., 344 P. Of Plates.
22. Hendee, W. R. Medical Imaging Physics / W. R. Hendee, E. R. Ritenour. Mosby Year Book, 1992. P. Xxi, 781 p.
23. Hendee, W. R., Ritenour, E. R. Mylibrary. Medical Imaging Physics [Electronic Resource]. Wiley-Liss, 2002. P. Xix, 512 P.
24. Holten, K. How Should We Evaluate A Solitary Pulmonary Nodule Found On Chest X-Ray / K. Holten // Journal Of Family Practice. 2004. Vol. 53, № 6. P. 463–464.
25. Honnelf, D. [Computer-Aided Detection Of Small Pulmonary Nodules In Multidetector Spiral Computed Tomography (MscT) In Children] / D. Honnelf [et al.] // Rofo. 2008. Vol. 180, № 6. P. 540–546.
26. Jeong, Y. J. Solitary Pulmonary Nodules: Detection, Characterization, And Guidance For Further Diagnostic Workup And Treatment / Y. J. Jeong, C. A. Yi, K. S.

- Lee // *Am. J. Roentgenol.* 2007. Vol. 188, № 1. P. 57–68.
27. Kahn, C. Jr *Artificial Intelligence In Radiology: Decision Support Systems* / C. Kahn // *Radiographics.* 1994. Vol. 14, № 4. P. 849–861.
28. Kantarjian, H. *University Of Texas M.D. Anderson Cancer Center. The M.D. Anderson Manual Of Medical Oncology* / H. Kantarjian, C. A. Koller, R. A. Wolff. McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2006. P. Xiii, 1149 P.
29. Kasai, S. *Usefulness Of Computer-Aided Diagnosis Schemes For Vertebral Fractures And Lung Nodules On Chest Radiographs* / S. Kasai [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* 2008. Vol. 191, № 1. P. 260–265.
30. Kim, J. S. *Automated Detection Of Pulmonary Nodules On Ct Images: Effect Of Section Thickness And Reconstruction Interval-Initial Results* / J. S. Kim [et al.] // *Radiology.* 2005. Vol. 236, № 1. P. 295–299.
31. Kostis, W. J. *Small Pulmonary Nodules: Reproducibility Of Three-Dimensional Volumetric Measurement And Estimation Of Time To Follow-Up Ct* / W. J. Kostis [et al.] // *Radiology.* 2004. Vol. 231, № 2. P. 446–452.
32. Leader, J. K. *Pulmonary Nodule Detection With Low-Dose Ct Of The Lung: Agreement Among Radiologists* / J. K. Leader [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* 2005. Vol. 185, № 4. P. 973–978.
33. Leef, J. *The Solitary Pulmonary Nodule* / J. Leef, J. Klein // *Radiologic Clinics Of North America.* 2002. Vol. 40, № 1. P. 123–143.
34. Li, F. *Computer-Aided Detection Of Peripheral Lung Cancers Missed At Ct: Roc Analyses Without And With Localization* / F. Li [et al.] // *Radiology.* 2005. Vol. 237, № 2. P. 684–690.
35. Li, F. *Lung Cancers Missed On Chest Radiographs: Results Obtained With A Commercial Computer-Aided Detection Program* / F. Li [et al.] // *Radiology.* 2008. Vol. 246, № 1. P. 273–280.
36. Marcus, P. M. *Extended Lung Cancer Incidence Follow-Up In The Mayo Lung Project And Overdiagnosis* / P. M. Marcus [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* 2006. Vol. 98, № 11. P. 748–756.
37. Matsumoto, T. *Image Feature Analysis Of False-Positive Diagnoses Produced By Automated Detection Of Lung Nodules* / T. Matsumoto [et al.] // *Invest Radiol.* 1992. Vol. 27, № 8. P. 587–597.
38. Mazzone, P. *Lung Cancer Screening: Is It Time For A Change In Policy* / P. Mazzone [et al.] // *Cleve Clin J Med.* 2007. Vol. 74, № 6. P. 441–448.
39. Nie, Y. *Integrating Pet And Ct Information To Improve Diagnostic Accuracy For Lung Nodules: A Semiautomatic Computer-Aided Method* / Y. Nie [et al.] // *J. Nucl. Med.* 2006. Vol. 47, № 7. P. 1075–1080.
40. Ohno, Y. *Dynamic Mri, Dynamic Multidetector-Row Computed Tomography (Mdct), And Coregistered 2-[Fluorine-18]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positron Emission Tomography (Fdg-Pet)/Ct: Comparative Study Of Capability For Management Of Pulmonary Nodules* / Y. Ohno [et al.] // *J Magn Reson Imaging.* 2008. Vol. 27, № 6. P. 1284–1295.
41. Ost, D. *The Solitary Pulmonary Nodule* / D. Ost, A. M. Fein, S. H. Feinsilver // *N Engl J Med.* 2003. Vol. 348, № 25. P. 2535–2542.
42. Park, K. Y. *Diagnostic Efficacy And Characteristic Feature Of Mri In Pulmonary Hamartoma: Comparison With Ct, Specimen Mri, And Pathology* / K. Y. Park [et al.] //

J Comput Assist Tomogr. 2008. Vol. 32, № 6. P. 919–925.

43. Peloschek, P. Pulmonary Nodules: Sensitivity Of Maximum Intensity Projection Versus That Of Volume Rendering Of 3d Multidetector Ct Data / P. Peloschek [et al.] // Radiology. 2007. Vol. 243, № 2. P. 561–569.
44. Peng, G. The Value Of Ct And Mri In Differentiating Malignant Nodule From Tuberculoma / G. Peng, Z. Cai, Y. Gao // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 1995. Vol. 18, № 4. P. 218–220, 255.
45. Phillips, D. Image Processing In C. R&D, 1994. P. Ix,724p.
46. Plathow, C. Quantification Of Lung Tumor Volume And Rotation At 3d Dynamic Parallel Mr Imaging With View Sharing: Preliminary Results / C. Plathow [et al.] // Radiology. 2006. Vol. 240, № 2. P. 537–545.
47. Raffy, P. Computer-Aided Detection Of Solid Lung Nodules In Lossy Compressed Multidetector Computed Tomography Chest Exams / P. Raffy [et al.] // Acad Radiol. 2006. Vol. 13, № 10. P. 1194–1203.
48. Rangayyan, R. M. Biomedical Image Analysis / R. M. Rangayyan, C.R.C. Press. Crc Press, 2005. P. Xxxvii, 1272 P.
49. Rubin, G. D. Pulmonary Nodules On Multi-Detector Row Ct Scans: Performance Comparison Of Radiologists And Computer-Aided Detection / G. D. Rubin [et al.] // Radiology. 2005. Vol. 234, № 1. P. 274–283.
50. Schaefer, J. F. Differentiation Between Malignant And Benign Solitary Pulmonary Nodules With Proton Density Weighted And Ecg-Gated Magnetic Resonance Imaging / J. F. Schaefer [et al.] // Eur J Med Res. 2006. Vol. 11, № 12. P. 527–533.
51. Schafer, J. F. Imaging Diagnosis Of Solitary Pulmonary Nodules On An Open Low-Field Mri System-Comparison Of Two Mr Sequences With Spiral Ct / J. F. Schaefer [et al.] // Rofo. 2002. Vol. 174, № 9. P. 1107–1114.
52. Schroeder, T. Detection Of Pulmonary Nodules Using A 2d Haste Mr Sequence: Comparison With Mdct / T. Schroeder [et al.] // Ajr Am J Roentgenol. 2005. Vol. 185, № 4. P. 979–984.
53. Sluimer, I. Toward Automated Segmentation Of The Pathological Lung In Ct / I. Sluimer, M. Prokop, B. Van Ginneken // Ieee Transactions On Medical Imaging. 2005. Vol. 24, № 8. P. 1025–1038.
54. Sluimer, I. Computer Analysis Of Computed Tomography Scans Of The Lung: A Survey / I. Sluimer [et al.] // Ieee Transactions On Medical Imaging. 2006. Vol. 25, № 4. P. 385–405.
55. Suri, J. S. Handbook Of Biomedical Image Analysis [Electronic Resource] : Volume I: Segmentation Models Part A. Kluwer Academic / J. S. Suri, S., Laxminarayan D. L. Wilson // Plenum Publishers, 2005. P. Digital.
56. Swensen, S. J. Functional Ct: Lung Nodule Evaluation / S. J. Swensen // Radiographics. 2000. Vol. 20, № 4. P. 1178–1181.
57. Tang, A. W. The Solitary Pulmonary Nodule / A. W. Tang, H. A. Moss, R. J. Robertson // Eur J Radiol. 2003. Vol. 45, № 1. P. 69–77.
58. Tao, C. Automated Matching Of Pulmonary Nodules: Evaluation In Serial Screening Chest Ct / C. Tao [et al.] // Am. J. Roentgenol. 2009. Vol. 192, № 3. P. 624–628.
59. Van Ginneken, B. Computer-Aided Diagnosis In Chest Radiography: A Survey /

- B. Van Ginneken, B. M. Ter Haar Romeny, M. A. Viergever // *Ieee Transactions On Medical Imaging*. 2001. Vol. 20, № 12. P. 1228–1241.
60. Vogt, F. M. Haste Mri Versus Chest Radiography In The Detection Of Pulmonary Nodules: Comparison With Mdct / F. M. Vogt [et al.] // *Ajr Am J Roentgenol*. 2004. Vol. 183, № 1. P. 71–78.
61. Wang, Q. Segmentation Of Lung Nodules In Computed Tomography Images Using Dynamic Programming And Multidirection Fusion Techniques / Q. Wang [et al.] // *Acad Radiol*. 2009. Vol. 16, № P. 678–688.
62. Webb, W. Radiologic Evaluation Of The Solitary Pulmonary Nodule / W. Webb // *Am. J. Roentgenol*. 1990. Vol. 154, № 4. P. 701–708.
63. Wolbarst, A. B. Evolving And Experimental Technologies In Medical Imaging / A. B. Wolbarst, W. R. Hendee // *Radiology*. 2006. Vol. 238, № 1. P. 16–39.
64. Yang, S. P. New Developments In Diagnosis And Management Of Lung Cancer / S. P. Yang, K. T. Luh, P. C. Yang // *Respirology*. 1996. Vol. 1, № 1. P. 39–47.
65. Yuan, R. Computer-Aided Detection In Screening Ct For Pulmonary Nodules / R. Yuan, P. M. Vos, P. L. Cooperberg // *Am. J. Roentgenol*. 2006. Vol. 186, № 5. P. 1280–1287.