

Detección automática de nódulos pulmonares en tomografía computarizada. Un estudio preliminar*

M. Souto^a, P.G. Tahoces^b, J. J. Suárez Cuenca^a, M.J. Lado^c, M. Remy-Jardin^d, J. Remy^d y J.J. Vidal^a

^aServicio de Radiodiagnóstico. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS). Universidad de Santiago de Compostela. A Coruña. España.

^bDepartamento de Electrónica y Computación. Universidad de Santiago de Compostela. A Coruña. España. ^cDepartamento de Informática. ESEI.

Universidad de Vigo. Ourense. España. ^dService d'Imagerie Médicale. Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille. Hospital Calmette. Francia.

Objetivos. Durante estos últimos años ha habido un interés creciente en el desarrollo de algoritmos de diagnóstico asistido por ordenador (CAD) aplicados a la detección de nódulos pulmonares, tanto en radiografías como en tomografía computarizada (TC); su propósito consistiría en llamar la atención del radiólogo indicando radioopacidades sospechosas que podrían representar cáncer en las imágenes. Nosotros estamos desarrollando un sistema CAD dedicado a la detección de nódulos pulmonares en imágenes de TC helicoidal.

Material y métodos. Se han recogido casos de TC helicoidal de pacientes con nódulos pulmonares. Se incluyeron en el estudio 64 nódulos, calcificados y no calcificados, con diámetros entre 3-30 mm. Para la obtención de los casos se han utilizado dos equipos de TC de 4 y 64 cortes, respectivamente. Los casos positivos para nódulo pulmonar se determinaron mediante interpretación del estudio por tres radiólogos de tórax, de dos instituciones diferentes. Para evaluar el sistema de detección se calcularon la sensibilidad y el número de falsos positivos por imagen.

Resultados. Se ha desarrollado un algoritmo de detección automática de nódulos pulmonares en TC y se ha realizado una evaluación preliminar del mismo. Para una sensibilidad del 76% se obtuvo una tasa de 1,3 falsos positivos por imagen.

Conclusiones. Los resultados obtenidos, aunque son preliminares, sugieren que el sistema podría ser de ayuda para los radiólogos en la detección de nódulos pulmonares en TC helicoidal.

Palabras clave: diagnóstico asistido por ordenador, tomografía computarizada helicoidal, nódulo pulmonar, detección automática de nódulos pulmonares.

Automatic detection of pulmonary nodules on computed tomography: a preliminary study

Objectives. Recent years have seen growing interest in the development of algorithms for computer-assisted diagnosis (CAD) for the detection of pulmonary nodules on both plain-film radiographs and computed tomography (CT) studies. The purpose of CAD algorithms in this context is to alert radiologists to suspicious radioopacities that might represent cancer in the images. We are developing a CAD system for the detection of pulmonary nodules on helical CT images.

Material and methods. We collected cases of patients with pulmonary nodules examined with helical CT. A total of 64 nodules, including both calcified and noncalcified lesions, ranging from 3 to 30 mm in diameter were included in the study. Studies were acquired on one 4-slice and one 64-slice CT scanners. Three chest radiologists at two institutions interpreted the studies to determine whether pulmonary nodules were present. We calculated the sensitivity and the number of false positives per image to evaluate the CAD system.

Results. We have developed and evaluated an algorithm for the automatic detection of pulmonary nodules on CT images. For a sensitivity of 76%, the false-positive rate was 1.3 per image.

Conclusions. Our preliminary results suggest that the system might be useful for radiologists in the detection of pulmonary nodules on helical CT images.

Key words: computer-assisted diagnosis, helical computed tomography pulmonary nodule, automatic detection of pulmonary nodules.

Introducción

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de mortalidad por cáncer en el mundo¹. Es, además, uno de los cánceres con peor

*Este trabajo ha sido financiado por el FIS (expte. N° PI060058) y por la Xunta de Galicia (expte. N° PGIDIT06BTF20802PR).

Correspondencia:

MIGUEL SOUTO BAYARRI. Departamento de Radiología-Facultad de Medicina. C/ San Francisco 1. 15782 Santiago de Compostela. La Coruña. España. mrmiguel@usc.es

Recibido: 18-V-2007

Aceptado: 30-VII-2007

pronóstico, porque cuando se detecta está ya muy avanzado. Para seleccionar el tratamiento es fundamental hacer una estadificación adecuada; la detección precoz, cuando aún está en la fase de nódulo pulmonar, permitiría una intervención terapéutica más temprana, lo que traería consigo un pronóstico más favorable. Por tanto, el diagnóstico de los nódulos pulmonares que, además, es importante para la detección de metástasis pulmonares en tumores extratorácicos, continúa siendo un problema clínico de primera magnitud: aunque muchos nódulos pulmonares son benignos (granulomas, etc.), un elevado porcentaje son neoplásicos. De hecho, por encima de los 40 años un nódulo pulmonar solitario recién descubierto —una opacidad redondeada, relativamente bien definida y cuyo diámetro mayor es inferior a 3 cm— puede ser un carcinoma pulmonar asintomático²⁻⁴.

En este contexto, la tomografía computarizada (TC) helicoidal emerge como un instrumento más preciso que la TC convencional y que la radiografía simple para detectar nódulos pulmonares. Más recientemente la aparición de equipos multicorte, al adquirir las imágenes con un grosor de corte inferior al milímetro, ha tenido un gran impacto en la detección de nódulos pulmonares; estos equipos son la técnica radiológica más efectiva, objetiva y disponible, que mejor detecta y caracteriza la naturaleza (forma, bordes y densidad) de un supuesto nódulo pulmonar solitario^{5,6}. Sin embargo, dicha técnica genera varios cientos de imágenes en cada estudio, lo cual se traduce en un tamaño de más de 100 MB para cada serie de TC y origina un problema de información excesiva para el radiólogo, lo que "complica" la detección visual del posible nódulo pulmonar.

Esta gran cantidad de imágenes que ha de ser analizada ha servido de justificación para el desarrollo de algoritmos para la detección automática de nódulos pulmonares. Así, el concepto de diagnóstico asistido por ordenador (CAD) como segundo lector, que comenzó con el cribado mamográfico^{7,8}, podría ser de gran utilidad en otras áreas, como la TC de tórax, dado su gran potencial, tanto para un posible protocolo de detección precoz de cáncer de pulmón, como por su uso frecuente en busca de metástasis pulmonares en pacientes con neoplasias conocidas⁹⁻¹¹.

En efecto, los sistemas de CAD se han presentado como una ayuda (una segunda opinión) para el radiólogo en la detección precoz de diferentes enfermedades. Estos sistemas ya se están utilizando con éxito en los programas de detección precoz de cáncer de mama, como el ImageChecker[®] de R2 Technology Inc. (Santa Clara, CA, EE.UU. <http://www.r2tech.com>), aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1998, o el SecondLook[®], de iCAD Inc. (Nashua, NH, EE.UU. <http://www.icad.com>), aprobado en 2002 por la FDA. Hay también sistemas CAD para detectar nódulos pulmonares en radiografías de tórax, como el RapidScreen Digital de Riverain Medical (Miami, OH, EE.UU. <http://www.riverainmedical.com>), aprobado en 2001 por la FDA, o en imágenes de TC helicoidal, como el ImageChecker CT de R2 Technology Inc, aprobado por la FDA en 2004, o el Nodule Enhanced Viewing de Siemens Medical Solutions (Forchheim, Alemania, <http://www.medical.siemens.com>) aprobado por la FDA en 2006¹². Por estas razones varios grupos de investigadores están desarrollando sistemas de CAD para la detección precoz de nódulos pulmonares en TC¹³⁻¹⁷.

Nuestro grupo de investigación en imagen digital ha desarrollado diferentes soluciones de CAD, orientadas a la mamografía^{18,19}, la radiografía digital de tórax²⁰ y la TC helicoidal de tórax²¹, así como herramientas de manejo y visualización de imágenes radiológicas²²⁻²⁴. El presente trabajo ha consistido en desarrollar un sistema de diagnóstico asistido por ordenador para detectar automáticamente nódulos pulmonares en estudios de TC helicoidal de tórax. También se ha realizado una evaluación preliminar del mismo, calculando la sensibilidad y el número de falsos positivos por imagen.

Material y métodos

Selección de nódulos y adquisición de imágenes

Se han recogido casos de TC de pacientes con nódulos pulmonares. La población del estudio consistió en 41 pacientes (no consecutivos) con 64 nódulos pulmonares, calcificados o no, de diámetro inferior a 3 cm. Se estudiaron 17 mujeres, con edades

comprendidas entre 24 y 83 años, con una media de 53 años y 24 hombres, con edades comprendidas entre 38 y 80 años, con una media de 66 años.

De los 64 nódulos, 30 (47%) tenían un diámetro inferior a 10 mm; 20 (31%) entre 10 y 19 mm; y 14 (22%) entre 20-30 mm. Había además una mayoría de nódulos ovales o redondos (41-64%), aunque la base de datos también contenía 13 nódulos espiculados y 10 lobulados. Hubo dos nódulos en vidrio deslustrado. Diecinueve (30%) nódulos pulmonares estaban calcificados y 13 (20%) eran subpleurales. Muchos de éstos fueron un hallazgo casual en la radiografía de tórax o en la TC realizada por diferentes razones, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mientras que otros se identificaron durante controles por TC de otras patologías, como tumores extratorácicos.

Los estudios se realizaron en el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital General de Galicia (CHUS) y en el Servicio de Radiología Torácica del Hospital Calmette (Lille, Francia) y se utilizaron los siguientes equipos de TC:

1. Escáner "Emotion" helicoidal (Siemens Medical System, Forchheim, Germany): 33 estudios.
2. Escáner "Sensation" 64 helicoidal (Siemens Medical System, Forchheim, Germany): 8 estudios.

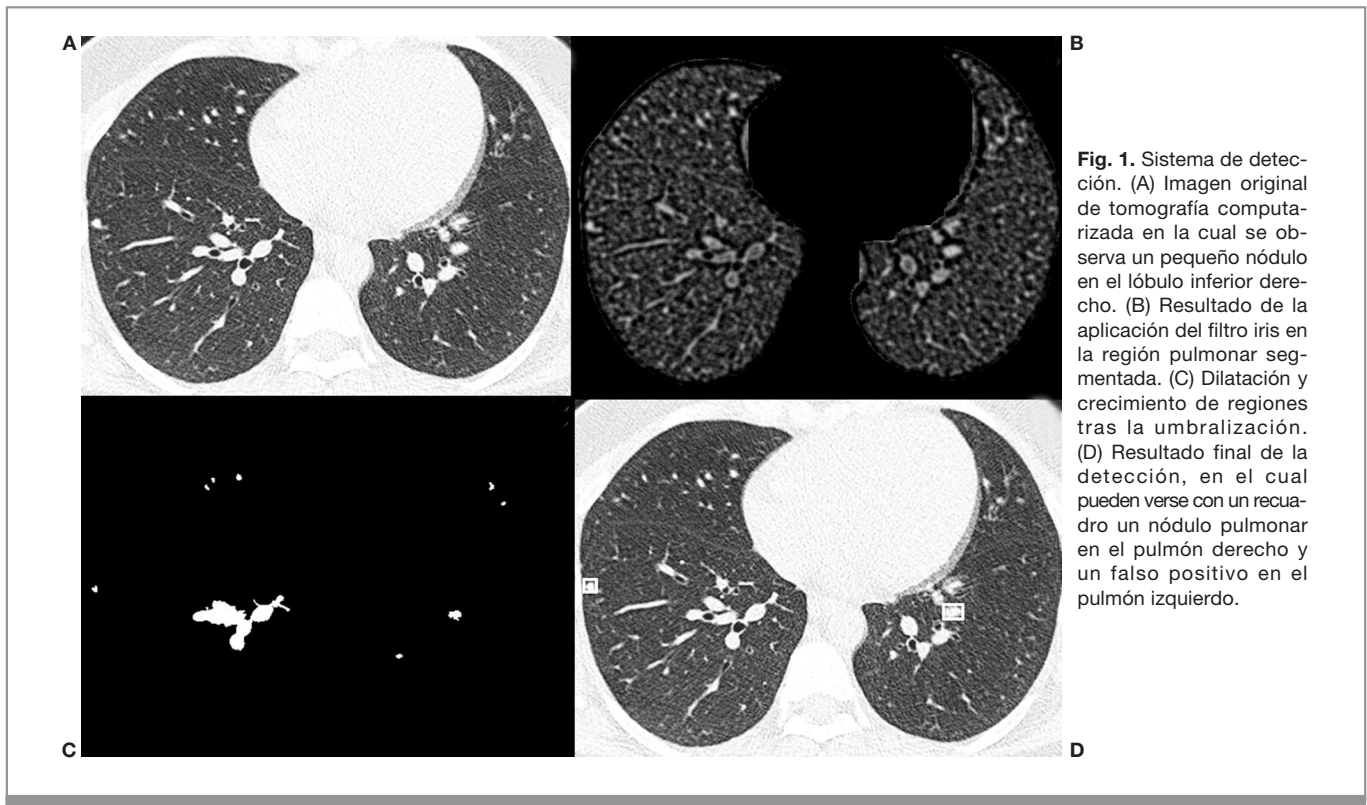
Se solicitó el consentimiento informado a todos los pacientes. El protocolo de TC consistió en la adquisición de todo el tórax en dirección craneocaudal, con el paciente escaneado en supino y después de una inspiración máxima. Se han adquirido secciones de 0,6 mm con reconstrucción de un grosor de 1 mm (escáner "Sensation" 64) y 1,25 y 5 mm (escáner "Emotion"); se utilizaron los algoritmos de reconstrucción estándar y de altas frecuencias en ambos equipos (B41s, B50f, B90s, Siemens Medical Solutions). Los parámetros de exposición fueron 70-100 mA, y 120-140 kV.

Se han establecido unos criterios claros para determinar cuándo un estudio de TC era válido para su inclusión en el trabajo. Los verdaderos positivos, esto es, los casos positivos para nódulo pulmonar que han sido válidos, se han determinado de la siguiente manera: interpretación del caso por tres radiólogos de tórax, de las dos instituciones que participan en el proyecto, MR-J, JR y JJV. Los tres radiólogos interpretaron independientemente todos los estudios en estaciones de trabajo. Sólo se incluyeron en el trabajo los estudios en los que había total coincidencia entre los tres: se marcaron como nódulos verdaderos aquellos en los que los tres radiólogos coincidían a la hora de diagnosticar la lesión, en aquellos casos con uno, dos o tres nódulos pulmonares. Para facilitar la coincidencia entre los tres radiólogos en cada caso se excluyeron los pacientes con más de tres nódulos. Así, cada paciente tenía entre uno, dos o tres nódulos (26 pacientes tenían un nódulo, 7 dos y 8 tres nódulos).

Con la información proporcionada por los radiólogos se construyó una base de datos sobre la cual se aplicó el método de detección conforme a la siguiente metodología: se seleccionó de cada paciente una serie completa de TC para analizar (los tipos de reconstrucción que fueron evaluados por el sistema informático fueron el kernel de reconstrucción estándar y el kernel de reconstrucción de altas frecuencias) y se eliminaron manualmente de cada serie los cortes que no contenían ninguna región pulmonar. Se obtuvo así la base de datos sobre la que se evaluó el sistema de detección, que constaba de 4.154 imágenes. La base de datos contenía un total de 64 nódulos.

Detección de nódulos

El método de detección desarrollado se basa en la aplicación sobre la imagen de TC de un filtro, denominado iris²⁵. Como el fil-



tro se aplica solamente sobre la región pulmonar, primero es necesario segmentar dicha región. El proceso de segmentación se realiza en tres etapas, que ya han sido descritas anteriormente²⁶: aplicación de un umbral adaptativo, reducción de regiones aisladas y segmentación de las regiones pulmonares. Brevemente, el cálculo del umbral adaptativo permite separar los píxeles de la imagen en dos categorías, píxeles de regiones con densidad alta (cuerpo del paciente, camilla) y píxeles pertenecientes a regiones de baja densidad (pulmones, aire y fondo). Puesto que no todas las imágenes de TC tienen las mismas características de contraste, nivel de gris, etc., se aplica un método iterativo para encontrar el valor óptimo de umbral en cada imagen. Una vez que tenemos la región pulmonar, se aplica el filtro iris sobre la región segmentada y se procede a la reducción de falsos positivos.

El método de análisis estadístico que se ha utilizado para la evaluación del sistema ha sido el cálculo de FROC (*free-response receiver operating characteristic*), que se define como la representación de la fracción de las anomalías detectadas y la probabilidad de que exista una imagen con uno o más falsos positivos²⁷. Se ha elegido el análisis FROC frente al ROC (*receiver operating characteristic*) debido a las limitaciones impuestas por esta última metodología, que no es apropiada para la evaluación de métodos de detección en los cuales sea necesaria la localización correcta de la lesión o exista más de una lesión por imagen. Esta limitación del análisis ROC radica en el hecho de que una lesión no detectada por un observador que, a su vez, considerase como tal un falso positivo en otro lugar de la imagen, sería equivalente a la respuesta dada por otro lector que, sin detectar un falso positivo, localizase correctamente la lesión. El método FROC permite un número arbitrario de anomalías en cada imagen, debiendo el observador indicar la localización de cada anomalía. Con esta metodología se puede calcular un

índice de capacidad operativa del sistema, A1, que será el área bajo la AFROC (*alternative FROC*), índice natural que cuantifica la capacidad diagnóstica en los experimentos FROC. Se emplea además el concepto de imagen falsa positiva (FPI), definida como una imagen que produce una o más respuestas falsas positivas a partir de la cual se obtendrá el índice A1, contando FPI en cada nivel de la escala de decisión y construyendo la curva AFROC de modo similar a la curva ROC.

En este trabajo la curva FROC se ha construido variando el valor del discriminante en la función de clasificación, y representando los datos en una gráfica donde se presenta la sensibilidad frente al número medio de falsos positivos por imagen.

El sistema se evaluó para el conjunto total de 41 pacientes.

Resultados

En este trabajo hemos desarrollado un sistema CAD dedicado a la detección de nódulos pulmonares en imágenes de TC helicoidal de tórax. Como ejemplo, en la figura 1 se muestra una imagen de TC con un nódulo pulmonar en el pulmón derecho, a la que se le ha aplicado el método de detección. Sobre la imagen de TC original (fig. 1A) se aplicó inicialmente el filtro iris en la región pulmonar segmentada, obteniendo como resultado una imagen en la cual la estructura del fondo de la misma y las restantes regiones torácicas han sido eliminadas (fig. 1B). A continuación, aplicando valores umbrales, se obtiene una imagen binaria que contiene las regiones sospechosas de ser nódulos pulmonares (fig. 1C). Finalmente, se muestra el resultado final de la detección (fig. 1D). Pueden verse con un recuadro un nódulo

TABLA 1. Tipos de nódulos detectados según sus características de densidad (nódulos sólidos calcificados, nódulos sólidos no calcificados y nódulos en vidrio deslustrado)

Tipo de nódulo (densidad)	Detectados/total	Sensibilidad
Sólido no calcificado	39/43	91%
Sólido calcificado	18/19	95%
Vidrio deslustrado	1/2	50%

TABLA 2. Tipos de nódulos detectados según su localización (nódulos subpleurales, nódulos periféricos a menos de 2 cm de la superficie pleural y nódulos centrales)

Tipo de nódulo (localización)	Detectados/total	Sensibilidad
Subpleural	11/13	85%
Periférico	34/36	94%
Central	13/15	87%

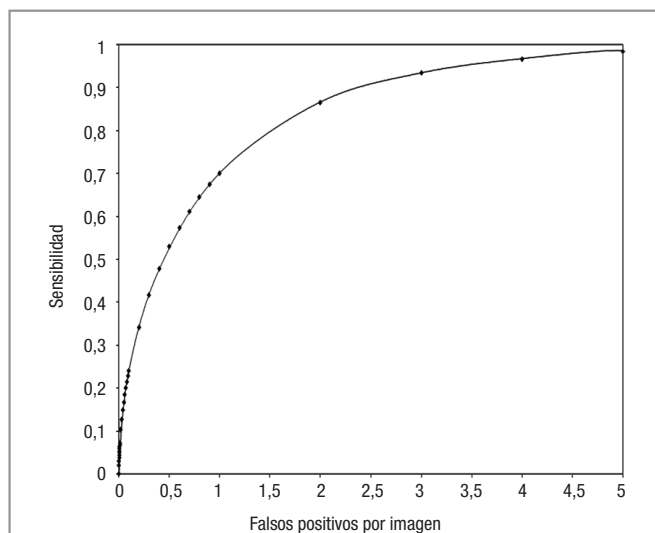
dulo pulmonar en el pulmón derecho y un falso positivo en el pulmón izquierdo.

En las tablas 1, 2 y 3 se describen los tipos de nódulos detectados y no detectados, según sus características de densidad (nódulos sólidos calcificados, sólidos no calcificados y en vidrio deslustrado), localización (nódulos subpleurales, periféricos a menos de 2 cm de la superficie pleural y nódulos centrales)²¹ y morfología (ovales, lobulados y espiculados).

Aplicando el método desarrollado, el sistema detectó correctamente 58 de los 64 nódulos pulmonares que constituían la base de datos, lo que corresponde a una sensibilidad del 90,6%.

Hubo, por tanto, 6 falsos negativos:

1. Dos nódulos sólidos no calcificados, de localización subpleural (uno redondo y otro lobulado).

**Fig. 2.** Curva FROC para el sistema de CAD tras la etapa de reducción de falsos positivos.**TABLA 3. Tipos de nódulos detectados según su morfología (nódulos ovales o redondos, nódulos lobulados y nódulos espiculados)**

Tipo de nódulo (morfología)	Detectados/total	Sensibilidad
Oval o redondo	37/41	90%
Lobulado	9/10	90%
Espiculado	12/13	92%

2. Dos nódulos de localización central, uno calcificado (redondo) y otro en vidrio deslustrado.

3. Dos nódulos sólidos no calcificados, de localización periférica (uno redondo y otro espiculado).

La figura 2 muestra la correspondiente curva FROC obtenida para la detección de nódulos pulmonares. En ella se representan el porcentaje de verdaderos positivos y el número medio de falsas detecciones por imagen. Como dato numérico, para una sensibilidad del 76%, el sistema presentó una media de 1,3 falsos positivos por imagen.

Discusión

Los nódulos pulmonares son un hallazgo incidental frecuente en TC, por lo que en los últimos años se les ha prestado mucha atención²⁸. Este interés deriva del hecho de que muchas de estas lesiones son carcinomas primarios, a menudo descubiertos en pacientes asintomáticos. Un interés todavía mayor proviene de la opinión creciente que sostiene que la resección de un carcinoma durante su estadio nodular circunscrito se asocia con una mejoría de los índices de supervivencia²⁹.

El presente trabajo se ha centrado en el desarrollo de algoritmos de detección automática de nódulos pulmonares y su combinación con estudios de TC helicoidal. El esquema para este tipo de sistemas suele constar de los siguientes pasos: segmentación, extracción de regiones y clasificación de las mismas. En este trabajo se ha realizado, además, un procesamiento con el filtro iris, que se adapta a la región de máxima convergencia del campo de vectores en la vecindad del punto donde se aplique. De esta manera se realzan las regiones en las que los vectores gradiente alrededor de un punto apuntan hacia él (esto suele suceder en las estructuras nodulares). Este filtro tiene la ventaja de que no es necesario que se aplique en modo multiescala, esto es, varias veces con diferentes parámetros, como otros filtros que han sido utilizados y que también se basaron en vectores gradiente¹⁶.

Una etapa importante en cualquier sistema de detección automática de lesiones es la supresión de falsos positivos. Una vez obtenidos los posibles candidatos a ser nódulos pulmonares se procede a la reducción de las falsas detecciones producidas por el sistema. Para ello se extraen características de dichas regiones, como posición, tamaño, excentricidad, etc., y se aplica una función de clasificación según la cual se decide si la región es o no un nódulo. En concreto, para esta tarea se ha empleado análisis lineal discriminante (LDA), tomando como variables de entrada las características anteriormente extraídas. La función de discriminación obtenida es una combinación lineal de las variables de entrada consideradas. Para aplicar el LDA se emplea el paquete de *software* para Windows SPSS (Inc., Chicago, IL)³⁰.

A continuación, los valores discriminantes obtenidos se consideran como la variable de decisión en el programa LABROC1³¹, y se analizan empleando metodología ROC, la cual describe la relación existente entre la fracción de verdaderos positivos y la de falsos positivos obtenidos, y evalúa el rendimiento del sistema mediante el cálculo del área Az bajo dicha curva, que da una medida objetiva de la capacidad diagnóstica del método empleado³². Sobre la curva ROC obtenida se impone un valor umbral en el punto que proporciona una sensibilidad del 95%. De esta forma se consigue una reducción en el número de falsas detecciones.

Para el cálculo del LDA se empleó una base de datos de 31 pacientes con 46 nódulos formada por 1.895 imágenes. De esta forma se obtuvo la función de clasificación que, evaluada sobre este conjunto, consiguió detectar 44 de 46 nódulos (95,6%), presentando una media de 1,7 falsos positivos por imagen para una sensibilidad del 76%. Todas las imágenes de ese conjunto fueron incluidas en el conjunto final, sobre el que se ha vuelto a evaluar el sistema de detección.

En este estudio se han utilizado dos equipos de TC de distinta resolución, ubicados en dos instituciones diferentes. Aunque este es un trabajo preliminar, esto va en la línea de dotar a nuestro algoritmo de detección automática de la máxima robustez posible. Se ha realizado una evaluación del mismo y se han alcanzado unos resultados congruentes con otros que se han publicado recientemente^{17,33}, aun sin ser exactamente comparables, pues hay gran diversidad a la hora de presentar los resultados; por ejemplo, no se pueden comparar los nuestros con otros tales como 113,6 falsos positivos por caso para un 94% de sensibilidad¹⁵, porque en este caso el resultado se ve muy afectado por el número de cortes del caso.

En cuanto al método utilizado, Armato et al¹⁷ también segmentan la región pulmonar corte a corte, pero aplican umbrales a distintas escalas para después aplicar conectividad en 3D y seleccionar los candidatos a nódulos con un criterio basado en el volumen de las regiones (mientras que nosotros seleccionamos las regiones por medio del filtro iris), para seguir con una reducción de falsos positivos mediante LDA, al igual que nosotros.

Nuestro software de CAD ha detectado 58 de 64 nódulos. Ni los distintos tamaños de nódulos ni la posición de los mismos (13 eran subpleurales), han afectado al proceso de detección. En cuanto a los falsos negativos, dos nódulos subpleurales se han perdido en el proceso de segmentación, al confundirse con la pared del tórax. Uno de los dos nódulos en vidrio deslustrado, que no se detectó, era muy tenue (el filtro no fue capaz de incluirlo en las regiones candidatas). En relación con los tres nódulos restantes que no fueron detectados, no se puede afirmar que el fallo haya sido debido a algo en concreto, ya que eran nódulos ovales o espiculados, con y sin calcificación, y otros nódulos con estas características sí han sido detectados. Podrían haberse detectado bajando el umbral del filtro, lo que implicaría un aumento de sensibilidad, pero también un incremento de falsos positivos. Los nódulos perdidos por segmentación podrían haberse detectado mejorando el algoritmo de segmentación.

Hemos escogido nódulos con un diámetro inferior a 3 cm porque ése es el tamaño que corresponde al estadio T1, de acuerdo con la clasificación de la Unión Internacional contra el Cáncer³⁴.

Las limitaciones del trabajo son varias. En particular, debemos mejorar en el apartado de eliminación de falsos positivos y en la sensibilidad, que es nuestro objetivo más inmediato; es muy importante que el número de falsos positivos sea bajo para que el exceso de detecciones no sea un "incordio" para el radiólogo, y que el programa de CAD no deje de detectar ningún nódulo pulmonar. Además, la población del estudio es limitada: es necesario evaluar el sistema en un mayor número de pacientes y clasifi-

car los casos en un grupo de entrenamiento y otro de test totalmente independientes. En la práctica clínica es frecuente encontrar pacientes con más de tres nódulos, por lo que en un próximo trabajo no se establecerá dicha limitación y no se excluirán esos estudios como en este trabajo preliminar, lo que no debería afectar negativamente al algoritmo de CAD que estamos investigando y evaluando. Sería interesante, además, estudiar el impacto del sistema en una población general, aplicar nuestros algoritmos de detección sobre una base de datos independiente³⁵, comparar nuestro sistema con alguno de los CAD que ya existen en el mercado y aplicar ambos sobre los mismos nódulos.

Un aspecto relevante, además de detectar nódulos pulmonares, es caracterizar los mismos, sobre todo en lo que refiere a medir con exactitud su tamaño y volumen, y a calcular el tiempo de duplicación (estudios comparativos). Aunque esto no ha sido el objetivo de este trabajo lo será de nuestras investigaciones futuras.

Nuestros resultados, que son preliminares ya que los algoritmos están en desarrollo, sugieren, no obstante, que el sistema podría ser de ayuda para los radiólogos en la detección de nódulos pulmonares en TC helicoidal y que nuestros algoritmos de detección automática se pueden aplicar en equipos diferentes de TC.

Bibliografía

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:43-66.
2. Fraser RG, Paré JAP, Paré PD, Fraser RS, Genereux GP. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. 3 ed. Vol. 2. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 1992.
3. Austin JH, Muller NL, Friedman PJ. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology.* 1996;200:327-31.
4. Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology.* 2006;239:34-49.
5. Remy-Jardin M, Giraud F, Marquette CH. Pulmonary nodules: detection with thick section spiral CT versus conventional CT. *Radiology.* 1993;187:513-20.
6. Bastarrika G, Cano D, Hernández C, Alonso-Burgos A, González I, Villanueva A, et al. Detección y caracterización del nódulo pulmonar por tomografía computarizada multicorte. *Radiología.* 2007;49:237-46.
7. Chan HP, Doi K, Galhotra S, Vyborny CJ, MacMahon H, Jokich PM. Image feature analysis and computer-aided diagnosis in digital radiography. Automated detection of microcalcifications in mammography. *Med Phys.* 1987;14:538-48.
8. Doi K, Giger ML, Nishikawa RM, Hoffmann KR, MacMahon H, Schmidt RA, et al. Digital radiography. A useful clinical tool for computer-aided diagnosis by quantitative analysis of radiographic images. *Acta Radiol.* 1993;34:426-39.
9. Souto M, Tahoces PG. El ojo clínico de la red. Santiago de Compostela: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Santiago; 2001.
10. Bryan N. The digital revolution: the millennial change in medical imaging. *Radiology.* 2003;229:299-304.
11. Ko JP, Naidich DP. Computer-aided diagnosis and the evaluation of lung disease. State of the art. *J Thorac Imaging.* 2004;19:136-55.
12. Das M, Mühlenbruch G, Mahnken AH, Flohr TG, Gündel L, Stanzel S, et al. Small pulmonary nodules: effect of two computer-aided detection systems on radiologist performance. *Radiology.* 2006;241:564-71.
13. Brown MS, Goldin JG, Suh RD, McNitt-Gray MF, Sayre JW, Aberle DR. Lung micronodules: automated method for detection at thin-section CT. Initial experience. *Radiology.* 2003;226:256-62.
14. Armato SG, Li F, Giger ML, MacMahon H, Sone S, Doi K. Lung cancer: performance of automated lung nodule detection applied to cancers missed in a CT screening program. *Radiology.* 2002;225:685-92.

15. Matsumoto S, Ohno Y, Yamagata H, Asahina H, Sugimura K. A new scheme for computer-aided detection of CT lung nodules designed in consideration of ground-glass opacity. *Int J CARS*. 2006;1:352-4.
16. Roy AS, Armato III SG, Wilson A, Drukker K. Automated detection of lung nodules in CT scans: false-positive reduction with the radial-gradient index. *Med Phys*. 2006;33:1133-40.
17. Armato III SG, Giger ML, MacMahon H. Automated detection of lung nodules in CT scans: preliminary results. *Med Phys*. 2001;28:1552-61.
18. Lado MJ, Tahoces PG, Méndez A, Souto M, Vidal JJ. A wavelet-based algorithm for detecting clustered microcalcifications in digital mammograms. *Med Phys*. 1999;26:1294-305.
19. Méndez A, Tahoces PG, Lado MJ, Souto M, Vidal JJ. Computer-aided diagnosis: automatic detection of malignant masses in digital mammograms. *Med Phys*. 1998;25:957-64.
20. Carrascal F, Carreira JM, Souto M, Tahoces PG, Gómez L, Vidal JJ. Automatic calculation of total lung capacity from automatically traced lung boundaries in postero-anterior and lateral digital chest radiographs. *Med Phys*. 1998;25:1118-31.
21. Croisille P, Souto M, Cova M, Afework Y, Kuhlman JE, Zerhouni EA. Pulmonary nodules: improved detection with vascular segmentation and extraction with spiral CT. *Radiology*. 1995;197:397-401.
22. Souto M, Malagari K, Tucker D, Tahoces PG, Correa J, Benakis VS, et al. Digital radiography of the chest. State of the art. *Eur Radiol*. 1994;4:281-97.
23. Correa J, Souto M, Tahoces PG, Malagari K, Tucker D, Larkin J, et al. Digital chest radiography: a comparison between unprocessed and processed images in the detection of solitary pulmonary nodules. *Radiology*. 1995;195:253-8.
24. Penedo M, Souto M, Tahoces PG, Carreira J, Villalón J, Porto G, et al. FROC evaluation of JPEG2000 and object-based SPIHT lossy compression on digitized mammograms. *Radiology*. 2005;237:450-7.
25. Kobatake H, Hashimoto S. Convergence index filter for vector fields. *IEEE Trans Image Process*. 1999;8:1029-38.
26. Varela JR, Lado MJ, Souto M, Tahoces PG, Quiles J, Vidal JJ. Segmentación automática de regiones pulmonares en tomografía computarizada helicoidal. En: Rodríguez Presede JM, Félix Lamas P, editores. *Actas de XXII Congreso anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*. Caseib; 2004. p. 23-6.
27. Chakraborty DP, Winter LH. Free response methodology: alternate analysis and a new observer performance experiment. *Radiology*. 1990;174:873-81.
28. Revel MP, Lefort C, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Chatellier G, et al. Pulmonary nodules: preliminary experience with three-dimensional evaluation. *Radiology*. 2004;231:459-66.
29. The international early lung cancer action program investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006;355:1763-71.
30. Norusis MJ. SPSS for Windows, professional statistics. Chicago: SPSS; 1992.
31. Metz CE. Statistical analysis of ROC data in evaluating diagnostic performance. En: Herbert D, Myers R, editores. *Multiple regression analysis: applications in the health sciences*. New York: American Institute of Physics; 1986.
32. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med*. 1978;8:283-98.
33. Memarian N, Alirezaie J, Babyn P. A novel hybrid learning scheme for computerized false positive reduction of lung nodule candidates in CT images. *Int J CARS*. 2006;1:356-8.
34. Awai K, Murao K, Ozawa A, Nakayama Y, Nakaura T, Lui D, et al. Pulmonary nodules: estimation of malignancy at thin section helical CT-effect of CAD on performance of radiologists. *Radiology*. 2006;239:276-84.
35. Armato SG, McLennan G, McNitt-Gray M, Meyer CR, Yankelevitz D, Aberle DR, et al. Lung image database consortium: developing a resource for the medical imaging research community. *Radiology*. 2004;232:739-48.

Declaración de conflicto de intereses.

Declaro no tener ningún conflicto de intereses.