

## Computer-Aided Diagnosis in Chest CT

Jin Mo Goo, M.D.

Department of Radiology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

With the increasing resolution of modern CT scanners, analysis of the larger numbers of images acquired in a lung screening exam or diagnostic study is necessary, which also needs high accuracy and reproducibility. Recent developments in the computerized analysis of medical images are expected to aid radiologists and other healthcare professional in various diagnostic tasks of medical image interpretation. This article is to provide a brief overview of some of computer-aided diagnosis schemes in chest CT. (*Tuberc Respir Dis* 2004; 57:515-521)

**Key words** : Computer-aided diagnosis, Computed tomography, Lung nodule, Screening,

### 서 론

방사선 영상으로부터 진단을 내리는 것은 어려운 과정이며, 방사선 영상에서 찾을 수 있는 이상 소견은 매우 다양하다. 컴퓨터를 이용하여 방사선 영상의 분석을 하려는 시도는 컴퓨터가 개발된 초기부터 있어 왔다. 초기에는 완전히 자동화된 시스템을 개발할 수 있을 것이라고 낙관하였으나, 수십년 간의 연구 후 이러한 기대는 줄어들었고, 대부분의 연구는 실용화되지 못하였다<sup>1</sup>.

계속적인 컴퓨터 성능의 향상, 방사선 영상의 소프트웨어화와 형식의 통일, 의학영상에서 네트워크 기술의 이용 등 기반 여건이 갖추어지고, 영상 검사를 이용한 검진이 확대됨에 따라 컴퓨터를 이용한 진단의 실용화가 가능해졌다. 일부 영역에서 이러한 기술이 상품화되자 관련 연구가 급격히 증가하고 있으며, 많은 부분이 실용화될 것으로 기대된다. 이러한 방법들은 완전히 자동화된 컴퓨터 진단 (fully automated computer diagnosis)보다는 컴퓨터가 제공하는 정보를 참고의견 (second opinion)으로 삼아 의사가 최종 판단을 내리는 컴퓨터 보조 진단 (computer-aided diagnosis, CAD)의 개념으로 개발되었다. 현재 상품화된 부분은

유방영상에서 종괴와 미세 석회화의 검출, 흉부X선에서의 결절 검출이 있고, 2004년에는 CT에서의 폐결절 검출 프로그램이 미국 식품의약품안전청에서 승인을 받았다. CT 대장조영술 (colonography)을 이용한 폴립의 검출도 많은 연구가 진행되고 있는 분야이다. CT 기술의 발달 역시 CAD의 필요성을 증가시키고 있는데, 최근 이용되는 다중검출기열 CT (multi-detector row CT, MDCT)를 이용하여 단면 두께 1 mm의 흉부 영상을 얻을 경우 250-350단면 영상을 얻게 된다<sup>2,3</sup>. 이러한 얇은 절편들을 이용할 경우 3차원적 재구성, 병변의 특성화와 정량적 분석에 도움을 주나, 두꺼운 절편을 이용하여 판독하는 것보다 판독자가 훨씬 더 많은 정보를 분석해야하고, 영상에 있는 소견을 간과할 가능성이 높아진다.

흉부 분야에 있어 CAD의 적용은 영상 획득에 따라 흉부 X선과 CT, 적용되는 질병군에 따라 폐결절, 폐색전증, 미만성 폐질환 등의 분야가 있을 수 있다. 이 종설에서는 흉부 CT를 이용한 CAD 연구들 중 폐결절에 관한 대략을 소개하고자 한다.

### 폐결절의 검출

#### 1. CT에서 폐결절의 검출

폐결절은 주변부 폐암의 주요 소견으로 폐결절의 검출은 흉부 영상에서 중요한 과제이다. 흉부 X선을

Address for correspondence : **Jin Mo Goo, M.D.**  
Department of Radiology, Seoul National University Hospital, 28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea  
Phone : 02-760-3451 Fax : 02-743-6385  
E-mail : jimgoo@plaza.snu.ac.kr

이용한 폐암의 선별검사는 질병-특이 사망률을 개선시키지 못하였으며, 최근에는 나선식 CT를 이용한 폐암 선별검사를 시도하는 노력이 활발하다. 이러한 연구들의 초기 결과들은 나선식 CT가 흉부X선보다 폐암의 가능성이 있는 작은 폐결절을 찾는데 민감하다는 것을 보여 주었다<sup>4-6</sup>.

CT를 이용할 경우 폐결절의 검출이 흉부 X선보다 용이하지만, CT에서도 폐결절은 종종 간과될 수 있다 (Fig. 1)<sup>5,7,8</sup>. Swensen등<sup>5</sup>은 환자의 26%에서 기초 검사 (baseline scan)에서 언급되지 않았던 결절들을 첫째 반복한 선별 CT 검사에서 후향적으로 진단하였다고 보고하였다. Kakinuma등<sup>7</sup>은 첫번 선별 저선량 CT에서 간과되고 6개월에서 18개월 후 시행된 저선량 CT에서 발견된 폐암 7례를 보고 했다. Li등<sup>8</sup>은 대규모 저선량 CT 검사에서 매해 실시한 저선량 CT에서 발견된 원발성 폐암의 39%가 간과되었었다는 보고를 했

다. 이 중 60%는 병변을 찾지 못해 발생한 오류이고, 나머지 40%는 병변을 인지하였으나 양성 병변으로 간주한 판독오류이었다. 찾지 못한 오류에 의한 병변이 판독오류에 의한 병변보다 의미 있게 크기가 작았으며 (9.8 mm 대 15.9 mm), 찾지 못한 오류에 의한 병변은 간유리음영인 경우가 많았다. 흥미롭게 한 번 이상의 검사에서 병변들이 간과되었지만 간과된 병변의 88%는 진단 당시 아직 병기IA의 폐암이었다.

## 2. CT에서 자동화된 폐결절 검출

폐결절 검출의 알고리즘에 대한 자세한 기술은 이 종설의 범위를 넘는 것으로 보인다. 개발되는 프로그램에 따라 약간의 차이가 있겠지만 대략적인 방법은, 첫째, 흉곽에서 폐영역만을 잘라내게 된다 (segmentation). 두번 째, 폐결절의 후보군을 추출하고, 특성 분석

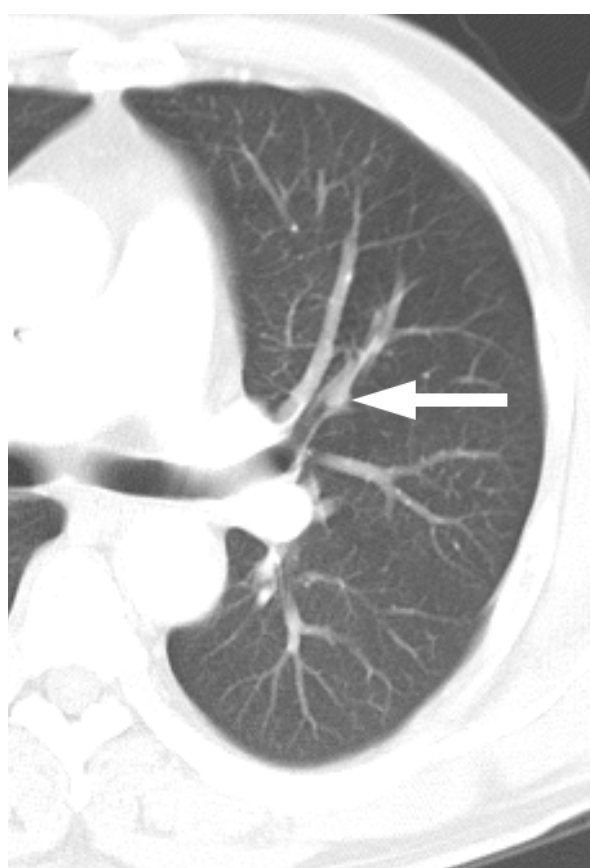


Figure 1. 65-year-old man with hemoptysis

- A. Chest CT scan shows a nodule (arrow) in the left upper lobe with endobronchial component.
- B. Chest CT scan obtained six months previously shows a subtle lesion (arrow) in the left upper lobe.

을 하게된다 (candidate extraction and feature analysis). 세번 째, 후보군에 대하여 결절로 판단할 지 말지에 대한 분류 (classification)을 하게 된다. 분류 과정은 이전의 경험에 의한 규칙 (rule-based classification)에 따라 할 수도 있고, 인공신경망 (artificial neural network)을 이용할 수도 있다.

Giger등<sup>9</sup>이 1994년 CT를 이용한 폐결절의 자동 검출을 보고한 이래 CAD방법과 결절의 성격에 따라 CAD의 결절을 찾는 민감도가 38%에서 95%로 보고되고 있다 (Fig. 2)<sup>9-17</sup>.

아직 CAD의 민감도가 충분치 않고, 많은 가양성 소견을 보이기 때문에 폐결절 검출에서 CAD의 역할은 참고 의견으로만 인정되고 있으며, 참고 의견으로 이용할 경우 도움을 받을 수 있다는 연구들이 많이 보고되고 있다. 저선량 CT를 이용한 폐결절 검진 검사에서 처음 판독 시 간과된 결절을 포함한 38례의 CT를 대상으로 CAD의 수행능을 평가한 Armato등<sup>13</sup>의 연구에서는 CAD가 민감도 84%, 단면당 1개의 가양성의 수행능을 보였다. 최근에 50례의 흉부 CT에 대해 AFROC (alternative free-response receiver operating characteristic curve)를 이용한 Awai등<sup>16</sup>의 연구에서도 CAD를 사용하지 않았을 때보다 사용했을 때 폐결절 검출의 수행능이 통계학적으로 의미있게 증가했음을 보고했다. Lee등<sup>17</sup>은 폐결절 검출 프로그램과 판독자 간의 수행능 비교에서 CAD 시스템이 5 mm 이하의 결절과 다른 구조물과 접촉이 없는 폐결절의 검출

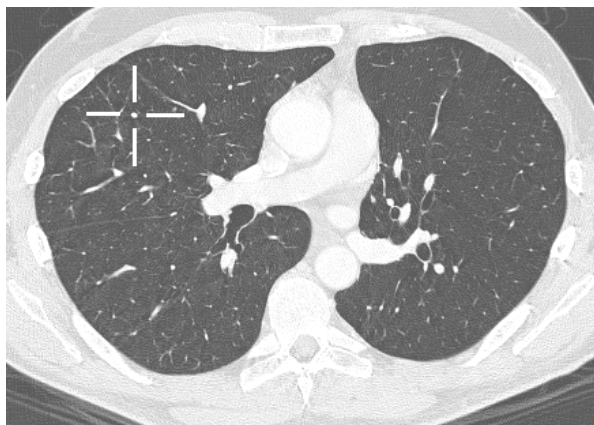


Figure 2. Cross-hair indicates a tiny nodule in the right middle lobe on chest CT which can be misinterpreted as a vessel.

에서 판독자보다 우수하였으나 (83% 대 75%,  $P > 0.05$ ; 93% 대 76%,  $P < 0.001$ ), 5 mm 보다 큰 결절이나 다른 구조물과 접촉이 있는 폐결절의 검출에서는 판독자보다 수행능이 떨어지는 것으로 보고하였다 (98% 대 79%,  $P < 0.001$ ; 91% 대 71%,  $P < 0.001$ ). 이러한 결과는 CAD와 판독자가 폐결절을 찾는 수행능이 결절의 크기나 양상에 따라 다르기 때문에 서로 보완적인 역할을 할 수 있음을 제시한다.

### 3. 국소 간유리음영의 검출

폐암은 CT상 주로 고형 결절로 나타나나, 20%에서는 간유리음영, 또는 고형 부분과 간유리음영이 혼재된 양상으로 나타날 수 있다<sup>18</sup>. 많은 연구가 국소 간유리음영이 선암의 초기 또는 선행 병변일 가능성을 제시하고 있다<sup>19-21</sup>. Li 등<sup>8</sup>의 연구에 의하면 검진 CT에서 방사선과 의사에 의해 간과된 39개의 폐암 중 27개는 간유리음영을 가진 병변이었다.

그럼에도 불구하고 폐결절의 CAD 개발은 주로 고형 폐결절의 검출에 중점이 맞추어졌었는데 이는 국소 간유리음영이 고형 결절보다 감쇄계수가 낮고, 모양이 불규칙한 경우가 많아 기술적으로 검출에 어려운 면이 있기 때문이다. 최근에 Kim등<sup>22</sup>은 질감 분석 (texture analysis)과 가우스 커브 fitting 특성 분석을 이용하여 국소 간유리음영으로 나타난 악성 병변을 자동 검출할 수 있음을 제시하였다.

### 4. 해결해야될 과제들

CT에서 폐결절의 자동검출을 다룬 대부분의 연구들의 공통적인 약점은 표준품 (reference standard)를 정립하는 것이 쉽지 않다는 것이다. 현재 폐결절의 존재를 확인하는 방법으로는 CT가 가장 우수한 방법이며, 이렇게 발견된 결절들, 특히 작은 결절들은 병리적으로 확진하는 것이 힘든 경우가 대부분이다. 폐결절은 둥글고, 경계가 비교적 명확하고, 직경이 3 cm 이하인 음영으로 정의되는데<sup>23</sup>, 이는 주관적인 면이 많아 전문가 사이에서도 보이는 음영을 결절로 분류해야될지 말지에 이견이 있을 수 있다. Wormanns등<sup>24</sup>의

연구에 따르면 2명의 판독자 중 한 명 이상이 찾은 230개의 결절 중 66개, 즉 29%의 결절을 한 판독자는 분명히 있다고 판단하였으나 다른 판독자는 간과하였다.

따라서 다른 데이터베이스를 이용하고, 결과를 보고하는 형식이 다르기 때문에 개발되고 보고된 다양한 CAD의 수행능을 서로 비교하는 것은 어렵다. 이러한 보고 결과의 상이점을 해결하기 위하여, 폐암의 검출을 위한 CAD의 결과는 병리학적으로 확인된 소견에 대해 규격화된 양식으로 보고되어야 한다는 주장이 있다<sup>25</sup>.

### 폐결절의 용적 측정

CT의 해상력이 증가됨에 따라 작은 결절들이 흔히 발견되게 되었으나 이 결절들이 양성과 악성인지를 알아내는 것은 매우 어려운 일이다<sup>4,5,26</sup>. 1cm 미만의 작은 결절의 경우 결절의 생검이 어려운 경우가 많으며, PET 등의 다른 검사로도 악성도를 판단하기 어려운 경우가 많다. 결절의 악성도를 판단하기 위해 널리 사용되는 방법 중의 하나가 결절의 성장 속도이다. 결절의 크기 변화를 알기 위해 결절의 크기를 1차원 또는 2차원적으로 측정하는 방법이 흔히 이용되나 측정치가 일정치 않은 경우가 종종 있다<sup>27</sup>. 따라서 얇은 절편의 CT와 CT를 이용한 폐암 검진이 증가함에 따라 3차원적인 폐결절의 용적을 측정하려는 많은 연구가 많이 이루어지고 있다<sup>28-30</sup>. 검진에서 발견되는 1 cm 미만의 결절이 대부분 양성이지만<sup>5,6</sup>, 이들 중 일부는 악성 결절이며, 확진 방법이 적절하지 않을 경우 추적 검사를 하게 된다.

측정은 오차를 수반하기 때문에 오차의 발생 원인과 범위를 이해를 하는 것이 자동화 또는 반자동화된 결절의 용적 측정에서 나타난 변화의 결과를 해석하는데 중요하다. 3차원적 용적 측정은 전형적인 경우 결절을 주위 폐로 부터 분리하기 위해 화소의 감쇄수치(attenuation)에 대한 특정 역치를 이용하게 된다<sup>28-30</sup>. 이 접근법의 제한점은 결절 주위에서 발생하는 부분 용적 효과 (partial volume effect)가 측정치에 상당한 영향을 줄 수 있다는 것이다. 폐결절의 용적을

측정하데 있어 MDCT에서 다양한 재구성 요소와 분절 역치 (segmentation threshold)가 미치는 영향을 분석한 Goo등<sup>31</sup>의 연구에서 단면의 두께와 분절 역치가 오차의 크기를 결정하는 의미있는 요소인 반면 재구성 간격, 영상 시야 (field of view)는 의미있는 요소가 아니었다. 또한 폐결절 크기 자체도 오차의 크기에 영향을 미치는 인자였다.

팬텀을 사용하여 영상을 3차원적으로 추출하고 등방형 (isotropic) 화소 재추출 방법을 이용한 Yankelevitz 등<sup>28</sup>의 연구에서 컴퓨터를 이용하여 측정한 용적과 실제 용적 사이에는 약 3%의 오차가 있었고, 3차원적 분석 방법이 2차원적 분석 방법보다 정확도가 높았다.

생체 내의 작은 결절은 잘라내는 경우가 드물기 때문에 결절의 용적을 측정하여 표준품으로 삼는 것은 매우 힘들다. 따라서 결절의 용적 측정에 있어 중요한 요소는 재현성 (reproducibility)이다. 같은 날 두 차례 촬영한 저선량 CT를 이용하여 결절 용적 측정에 있어 컴퓨터 프로그램의 재현성을 보았던 Wormanns등<sup>32</sup>의 연구에서 두 측정 사이의 용적측정오차는 95%의 예에서 -22.5%에서 24.1% 사이였다. 이러한 측정오차 범위를 이해하는 것이 프로그램에서 나타나는 용적 변화가 실제 결절의 크기 변화에 의한 것인지를 판단하는데 중요하다. 저선량 CT에서 발견된 폐결절의 추적 주기를 이러한 오차범위를 이용하여 제시한 Kostis 등<sup>33</sup>의 연구에 의하면 처음 발견 시 직경이 2, 5, 8, 10 mm 인 폐결절은 12, 5, 3, 1개월 후에 추적검사를 하여 용적 변화를 보아야 한다고 주장하였다.

### 폐결절의 특성 분석

폐결절의 특성 분석, 즉 폐결절이 양성인지 악성인지를 영상을 통해 분석하려는 CAD 연구는 폐결절의 검출만큼 되어 있지 않은 분야이다.

McNitt-Gray등<sup>34</sup>은 31례의 단일 폐결절에 대해 반자동적으로 폐결절의 윤곽을 결정한 후 결절의 크기, 모양, 감쇄, 감쇄의 분포, 질감을 이용해 분석하였는데 90.3%에서 양성과 악성 결절을 분류할 수 있었다고 보고하였다. Kido등<sup>35</sup>은 고해상 CT에서 질감을 수량화 하기 위해 프랙탈 분석을 적용하여 세기관지폐포

암과 비세기관지폐포암을 구별할 수 있음을 제시하였다. 최근 Kawata등<sup>36</sup>은 기존에 구축한 악성 여부가 알려진 폐결절의 3차원 데이터를 바탕으로 악성도 여부를 모르는 결절들의 모양과 감쇄도 등을 계산하여 자동적으로 비교 분석하는 방법으로 민감도 91.4%, 특이도 51.4%, 정확도 77.6%의 결과를 보고하였다.

### 영상 등록 (Image Registration)

검진을 위한 CT에 대한 관심과 시행이 증가하고 있기 때문에 시기를 두고 촬영한 CT 사이의 결절의 크기를 비교하고 측정할 필요가 높아졌다. 영상 등록 기술은 비교할 구조물의 시기적인 변화를 판단하는데 도움을 줄 수 있다.

폐는 환자의 호흡 정도에 따라 모양과 용적이 변화하는 구조물이다. 따라서 변형가능한 (deformable) 영상 등록이 필요하나 아직까지는 고정 (rigid) 영상 등록 방법에 대한 연구들이 주로 보고되고 있다.

Chung등<sup>37</sup>의 폐지를 이용한 폐색전증 모델 실험에 의하면 조영증강후 CT에서 조영증강전 CT를 영상 등록 방법을 이용하여 감산함으로써 폐의 관류를 평가할 수 있었고, 이를 이용해 폐색전증 진단에 도움을 줄 수 있다고 보고하였다. Betke등<sup>38</sup>은 해부학적 지표와 표면 영상 등록을 이용하여 추적 CT에서 상응하는 결절을 찾을 수 있는지를 평가하였는데, 10명의 환자에서 있었던 58개 결절 중 56개에서 상응하는 결절을 찾을 수 있었다고 보고하였다.

### 미래의 방향

미국에서는 흉부 CT를 이용한 CAD 연구의 진행을 촉진시키기 위해 National Cancer Institute의 후원으로 Lung Image Database Consortium (LIDC)를 발족시켰다<sup>39</sup>. 이를 통해 구축된 데이터베이스는 CAD의 개발, 훈련, 평가에 국제적인 연구자원으로서 역할을 하게 될 것이다.

궁극적으로는 처음과 추적 CT에서 서로 상응하는 구조물들을 쉽게 확인하고, 결절을 찾고 특성 분석과 측정을 쉽게 할 수 있는 시스템이 사용될 것으로 생각

된다. 이러한 영상 분석을 통해 폐결절의 경우 악성도 여부에 대한 정보를 알 수 있을 것이다. 이러한 CAD가 일상 임상 환경에서 사용되기 위해서는 컴퓨터 프로그램의 수행능을 향상시키는 것 뿐 아니라 판독자가 컴퓨터의 분석 내용을 잘 사용할 수 있는 환경을 구축하는 것도 중요하다. 따라서 이러한 시스템은 PACS (picture archiving and communication system) 및 3차원 가시화 프로그램과 상호 연계되어 한 워크스테이션에서 이러한 작업들이 손쉽게 이루어질 수 있어야 할 것이다. 현재의 시스템으로는 내용량의 데이터를 처리할 컴퓨터의 성능이나 네트워크, 저장 장치 등의 한계가 있으나 기술 발전의 속도를 보아서는 멀지 않은 미래에 이러한 문제들은 해결될 수 있을 것으로 추측된다.

### 참 고 문 헌

1. van Ginneken B, ter Haar Romeny BM, Viergever MA. Computer-aided diagnosis in chest radiography: a survey. *IEEE Trans Med Imaging* 2001;20:1228-41
2. Rubin GD. Data explosion: the challenge of multi-detector-row CT. *Eur J Radiol* 2000;36:74-80
3. Kang EY. Multi-detector row CT of the central airway disease. *Tuberc Respir Dis* 2003;55:239-49
4. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105
5. Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, Midthun DE, Hartman TE, Sykes AM, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:508-13
6. Goo JM. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography. *J Lung Cancer* 2003;2:1-5
7. Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M, Eguchi K, Naruke T, Nagai K, et al. Detection failures in spiral CT screening for lung cancer: analysis of CT findings. *Radiology* 1999;212:61-6
8. Li F, Sone S, Abe H, MacMahon H, Armato SG III, Doi K. Lung cancers missed at low-dose helical CT screening in a general population: comparison of clinical, histopathologic, and imaging findings. *Radiology* 2002;225:673-83.
9. Giger ML, Bae KT, MacMahon H. Computerized detection of pulmonary nodules in computed tomography images. *Invest Radiol* 1994;29:459-65

10. Kanazawa K, Kawata Y, Niki N, Satoh H, Ohmatsu H, Kakinuma R, et al. Computer-aided diagnosis for pulmonary nodules based on helical CT images. *Comput Med Imaging Graph* 1998;22:157-67
11. Ko JP, Betke M. Chest CT: automated nodule detection and assessment of change over time--preliminary experience. *Radiology* 2001;218:267-73
12. Wormanns D, Fiebich M, Saidi M, Diederich S, Heindel W. Automatic detection of pulmonary nodules at spiral CT: clinical application of a computer-aided diagnosis system. *Eur Radiol* 2002;12:1052-7
13. Armato SG III, 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
14. Goo JM, Lee JW, Lee HJ, Kim S, Kim JH, Im JG. Automated lung nodule detection at low-dose CT: preliminary experience. *Korean J Radiol* 2003;4:211-6
15. 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
16. Awai K, Murao K, Ozawa A, Komi M, Hayakawa H, Hori S, et al. Pulmonary nodules at chest CT: effect of computer-aided diagnosis on radiologists' detection performance. *Radiology* 2004;230:347-52
17. Lee JW, Goo JM, Lee HJ, Kim JH, Kim S, Kim YT. The potential contribution of a computer-aided detection system for lung nodule detection in multi-detector row computed tomography. *Invest Radiol* 2004;39:649-55
18. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS; ELCAP Group. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:1053-7
19. Jang HJ, Lee KS, Kwon OJ, Rhee CH, Shim YM, Han J. Bronchioloalveolar carcinoma: focal area of ground-glass attenuation at thin-section CT as an early sign. *Radiology* 1996;199:485-8
20. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, Nakamura K, Kasai T, Hashimoto H, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:763-8
21. Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M, Kusumoto M, Yoshida J, Nagai K, et al. Progression of focal pure ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:17-23
22. Kim KG, Goo JM, Kim JH, Lee HJ, Min BG, Bae KT, et al. Computer-aided detection of localized ground-glass opacity in the lung on CT images. *Radiology* submitted
23. Austin JH, Muller NL, Friedman PJ, Hansell DM, Naidich DP, Remy-Jardin M, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* 1996; 200:327-31
24. Wormanns D, Diederich S, Lentschig MG, Winter F, Heindel W. Spiral CT of pulmonary nodules: inter-observer variation in assessment of lesion size. *Eur Radiol* 2000;10:710-3
25. Gur D, Zheng B, Fuhrman CR, Hardesty L. On the testing and reporting of computer-aided detection results for lung cancer detection. *Radiology* 2004; 232:5-6
26. Goo JM, Chung MJ, Lee HJ, Im JG. Posterior subpleural nodules in patients with underlying malignancies: value of the prone computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:274-8
27. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, Sabloff BS, Truong MT, Herbst RS, et al. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. *J Clin Oncol* 2003; 21:2574-2582
28. Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiology* 2000; 217:251-6
29. Do KH, Chung MJ, Goo JM, Lee KW, Im JG. Evaluation of computer aided volumetry for simulated small pulmonary nodules on computed tomography. *J Korean Radiol Soc* 2004;50:101-8
30. Ko JP, Rusinek H, Jacobs EL, Babb JS, Betke M, McGuinness G, et al. Small pulmonary nodules: volume measurement at chest CT--phantom study. *Radiology* 2003;228:864-70
31. Goo JM, Tongdee T, Tongdee R, Yeo K, Hildebolt CF, Bae KT. Volumetric measurement of synthetic lung nodules with multi-detector row CT: effect of various image reconstruction parameters and segmentation thresholds on measurement accuracy. *Radiology* in press
32. Wormanns D, Kohl G, Klotz E, Marheine A, Beyer F, Heindel W, et al. Volumetric measurements of pulmonary nodules at multi-row detector CT: in vivo reproducibility. *Eur Radiol* 2004;14:86-92
33. Kostis WJ, Yankelevitz DF, Reeves AP, Fluture SC, Henschke CI. Small pulmonary nodules: reproducibility of three-dimensional volumetric measurement and estimation of time to follow-up CT. *Radiology* 2004; 231:446-52

34. McNitt-Gray MF, Hart EM, Wyckoff N, Sayre JW, Goldin JG, Aberle DR. A pattern classification approach to characterizing solitary pulmonary nodules imaged on high resolution CT: preliminary results. *Med Phys* 1999;26:880-8
  35. Kido S, Kuriyama K, Higashiyama M, Kasugai T, Kuroda C. Fractal analysis of internal and peripheral textures of small peripheral bronchogenic carcinomas in thin-section computed tomography: comparison of bronchioloalveolar cell carcinomas with nonbronchioloalveolar cell carcinomas. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:56-61
  36. Kawata Y, Niki N, Ohmatsu H, Moriyama N. Example-based assisting approach for pulmonary nodule classification in three-dimensional thoracic computed tomography images. *Acad Radiol* 2003;10:1402-15
  37. Chung MJ, Goo JM, Im JG, Lee KS, Kim KG, Park JH. CT perfusion image of the lung: value in the detection of pulmonary embolism in a porcine model. *Invest Radiol* 2004;39:633-640
  38. Betke M, Hong H, Thomas D, Prince C, Ko JP. Landmark detection in the chest and registration of lung surfaces with an application to nodule registration. *Med Image Anal* 2003;7:265-81
  39. Armato SG III, McLennan G, McNitt-Gray MF, 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
-