

## Valutazione dell'efficacia di un sistema computerizzato (CAD) nell'identificazione dei noduli polmonari con TCMS a basso dosaggio Tecnica di studio e risultati preliminari

Francesco FRAIOLI - Carlo CATALANO  
Maria ALMBERGER - Linda BERTOLETTI  
Vito CANTISANI - Massimiliano DANTI  
Federica PEDICONI - Roberto PASSARIELLO

**Scopo.** Valutazione dell'efficacia di un sistema computerizzato (CAD) nell'identificazione di noduli polmonari.

**Materiale e metodi.** Due osservatori (A1, A2) con differente livello di esperienza hanno valutato 20 esami di TC spirale multistrato del torace con e senza l'ausilio di un sistema CAD (LungCheck, R2 Technology, Inc). I parametri di studio utilizzati sono stati i seguenti: (140 kV, 40 mA, collimazione 4x1 mm, spessore di strato 1,25 mm, intervallo di ricostruzione 1,0 mm). Gli osservatori hanno valutato indipendentemente le immagini, con e senza il supporto del CAD, esprimendo un giudizio su: 1) dimensioni (asse maggiore del nodulo); 2) numero dei noduli e loro sede; 3) tempo di lettura di ciascun osservatore. Il gold standard è stato la rilettura congiunta dei due esaminatori con l'ausilio del CAD.

**Risultati.** Gli osservatori, senza il supporto del CAD, hanno identificato A1: 77 e A2: 79 noduli; con il CAD: 81 e rispettivamente 82 noduli. In consensus i due osservatori hanno identificato, senza l'ausilio del CAD 81 noduli, con il CAD 84. Il CAD ha complessivamente identificato 104 noduli, dei quali 25 falsi positivi e 5 falsi negativi. Il tempo necessario per ogni lettura con l'ausilio del CAD è risultato sensibilmente inferiore (40%) per entrambi gli osservatori.

**Conclusioni.** I dati preliminari del nostro studio suggeriscono che il CAD è un accurato supporto automatico nell'identificazione dei noduli polmonari. Esso riduce il tempo di lettura e fornisce automaticamente le dimensioni, il volume, la densità ed il numero dei noduli, risultando pertanto utile sia in un eventuale programma di screening, sia nel follow-up di pazienti oncologici, laddove il confronto delle immagini ottenute con le nuove apparecchiature multistrato si presenta particolarmente arduo.

PAROLE CHIAVE: TC spirale multistrato - Torace, nodulo polmonare - CAD.

### Introduzione

Si definisce nodulo polmonare una lesione parenchimale rotondeggiante/ovalare, a limiti discretamente o parzialmente netti, di dimensioni non superiori a 3 cm, a varia eziopatogenesi [1]. Esso viene riscontrato per lo più incidentalmente, in soggetti sottoposti ad accertamenti strumentali del torace per altri motivi; la sua identificazione rappresenta a tutt'oggi uno dei compiti più delicati nella pratica quotidiana del

### *Evaluation of effectiveness of a computer system (CAD) in the identification of lung nodules with low-dose MSCT: scanning technique and preliminary results*

**Purpose.** Evaluation of the effectiveness of computer-aided diagnosis (CAD) in the identification of pulmonary nodules.

**Materials and methods.** Two observers (A1, A2) with different levels of experience independently evaluated 20 chest MSCT studies with and without the aid of a CAD system (LungCheck, R2 Technology, Inc). The study parameters were as follows: 140 kVs, 40 mAs, collimation 4x1 mm, slice thickness 1.25 mm, reconstruction interval 1.0 mm. The observers analysed the images with and without CAD and evaluated: 1) nodule size (longer axis); 2) number and location of nodules; 3) reading time for each observer. The gold standard was represented by the evaluation of both readers in consensus with the aid of the CAD system.

**Results.** Without CAD support the two readers identified 77 (A1) and 79 (A2) nodules and with CAD 81 (A1) and 82 (A2) nodules. Working in consensus the two observers identified 81 nodules without the aid of the CAD and 84 nodules with the aid of CAD. Total number of nodules identified by CAD was 104, 25 of which were false positive and 5 false negative. The average reading time with the aid of the CAD decreased by as much as 40% for both the observers.

**Conclusions.** The preliminary results of our study suggest that the CAD technique is an accurate automatic support tool in the identification of pulmonary nodules. It reduces reading time and automatically supplies the size, volume, density and number of nodules, thus being useful both in screening programmes and in the follow-up of cancer patients, in whom comparison of the images is particularly difficult.

KEY WORDS: Computed tomography, multislice - Chest, pulmonary nodules - CAD.

### *Introduction*

*A lung nodule is a rounded/ovoid parenchymal lesion, with well- or partially-defined margins, no larger than 3 cm in size, with varying etiopathogenesis [1]. It is mostly an incidental finding in subjects undergoing chest radiography for other reasons; its identification is still one of the most delicate tasks in daily radiological practice. Conventional chest radiography, due to the overlapping of*

radiologo. Le indagini radiologiche convenzionali del torace, per la sovrapposizione di strutture anatomiche nell'immagine bidimensionale e per i limiti di risoluzione spaziale insiti nella metodica, mostrano una sensibilità limitata, con il 30-40% di falsi negativi [2]. L'impiego clinico routinario della TC ha in parte consentito di ridurre l'elevato numero di falsi negativi, soprattutto grazie alla possibilità di distinguere tra loro le differenti strutture anatomiche mediante l'elevata risoluzione spaziale. Tuttavia, il limite delle comuni apparecchiature di tomografia computerizzata era rappresentato da un ampio spessore di strato, con la conseguente ridotta capacità di identificare strutture di piccole dimensioni. La diffusione sempre maggiore delle apparecchiature di TC spirale, in particolare di quelle a più banchi di detettori, ha facilitato l'identificazione dei piccoli noduli, con il risultato di un maggior numero di informazioni da sottoporre all'analisi del radiologo. Vari autori hanno riportato come il maggior apporto diagnostico fornito dalle apparecchiature di TC multidetettore incrementi sia il numero dei falsi positivi, per la capacità della metodica di rilevare anche nodularità di minime dimensioni, sia quello dei falsi negativi, in relazione all'affaticamento od alla distrazione dell'osservatore, sottoposto ad un «sovraccarico di informazioni» da analizzare [3]. Per incrementare l'accuratezza diagnostica nell'identificazione dei noduli polmonari, al fine di ridurre il numero sia dei falsi positivi che dei falsi negativi, alcuni Aa. hanno proposto due differenti metodi: la lettura indipendente di due o più radiologi e l'utilizzazione di sistemi di supporto computerizzati, denominati «Computer Aided Diagnosis (o Detection)» (CAD) [4-7]. L'algoritmo del CAD è un sistema computerizzato integrato che facilita l'identificazione dei noduli, la loro analisi morfologica e volumetrica e l'elaborazione dei dati rilevati. Esso segue criteri predeterminati per l'individuazione di eventuali noduli polmonari, analizzando formazioni (nodulari) solide, situate nel contesto del parenchima polmonare, o ad impianto pleurico, che si proiettano significativamente nel parenchima polmonare, ovvero densità focali che presentano una configurazione approssimativamente sferica, provviste di margini lobulati, spiccolati o lisci. L'algoritmo elabora tali dati in base alla loro probabilità, suddividendo quelli situati al di sopra o al di sotto di una soglia fissa di probabilità. Esso inoltre effettua una differenziazione tra noduli e vasi sanguigni in base a: forma, densità, dimensioni, struttura e continuità tra strati contigui.

Lo scopo del nostro studio è stato di valutare il supporto di un sistema computerizzato (CAD) nell'identificazione di noduli polmonari, confrontandolo con la lettura di due esaminatori radiologi esperti.

## Materiale e metodi

### *Selezione dei pazienti*

I pazienti inclusi nel gruppo di studio sono stati selezionati in base alla loro anamnesi clinico-patologica, di sospetto nodulo/i polmonari. Sono stati esaminati 20 pazienti (8 femmine e 12 maschi) di età compresa tra 35 e 76 anni (età media 53 anni) nel periodo compreso tra maggio 2003 e gennaio 2004; 10 pazienti presentavano una anamnesi neoplastica non polmonare, 5 erano clinicamente sintomatici (tosse, modica dispnea, secrezione catarrale persistente) nei restan-

*anatomical structures in the two-dimensional image and the techniques spatial resolution limitations, has limited sensitivity, with 30-40% false negatives [2]. Routine clinical use of CT in part decreased the number of false negatives, mostly thanks to the possibility of segmenting the different anatomical structures offered by the high spatial resolution. However, the limitation of common CT scanners was their large slice thickness, which prevented the identification of small structures. The increasing diffusion of spiral CT scanners, and in particular of multi-detector units, has helped in the identification of small nodules, providing the radiologist with more information. Several authors report that the greater diagnostic contribution made by multi-detector CT scanners increases both the number of false positives, since the technique can detect even extremely small nodules, and of false negatives, owing to the reader's fatigue or inattention resulting from overload of information to be analysed [3]. To increase the diagnostic accuracy in the identification of lung nodules, with the aim of reducing both the number of false positives and of false negatives, two different methods have been proposed: independent reading by two or more radiologists, and the use of computer-aided diagnosis (CAD) [4-7].*

*The CAD algorithm is an integrated computerised system that substantially aids in the identification of nodules, their morphologic and volumetric analysis, and the processing of the data obtained. It applies pre-defined criteria for detecting lung nodules, analysing solid (nodular) formations, located within the lung parenchyma or pleura, which are significantly evident on the lung parenchyma, or focal lesions with a roughly spherical shape and lobular, spiculated or smooth margins. The algorithm processes these data on the basis of likelihood, subdividing those located above or under a fixed likelihood threshold. Furthermore, it differentiates between nodules and blood vessels on the basis of shape, density, size, structure and continuity of contiguous sections.*

*The aim of our study was to evaluate the usefulness of a CAD system in the identification of lung nodules, and to compare it with readings performed by two expert radiologists.*

## *Materials and methods*

### *Patient selection*

*The patients included in our group were selected on the basis of a clinical suspicion of the presence lung nodule/s. Between May 2003 and January 2004, we studied twenty patients (8 females and 12 males; age range 35-76 years; mean age 53 years). Ten patients had a history of non-pulmonary neoplasia, 5 were clinically symptomatic (cough, moderate dyspnoea, persistent mucoid exudate), and in the other 5 patients, chest X-rays showed a pulmonary opacity of unknown origin. Informed consent was obtained from all patients for participation in the study and for the processing of the study data.*

### *Acquisition parameters*

*The examination was performed with a spiral 4-channel scanner (Siemens Volume Zoom, Forchheim, Germany).*

ti 5 pazienti il radiogramma del torace evidenziava un'opacità polmonare di n.d.d.

Da tutti i pazienti è stato ottenuto il consenso informato per la partecipazione allo studio e per l'elaborazione scientifica dei dati ad esso connessi.

#### *Parametri di acquisizione*

L'esame è stato condotto con un'apparecchiatura spirale a 4 banchi di detettori (Siemens Volume Zoom, Forchheim, Germany). Il protocollo di acquisizione è stato eseguito in senso cranio-caudale, in singola apnea inspiratoria, senza somministrazione di mdc. I parametri di scansione utilizzati sono stati i seguenti: 140 kV, 40 mAs, collimazione 4×1 mm; mA totali 3624 (2657-3865); tempo di acquisizione dell'esame: 18 secondi (14-24 secondi).

Le immagini sono state successivamente ricostruite utilizzando un doppio spessore di strato: 1,25 mm, con un algoritmo di ricostruzione B60 per la valutazione del parenchima polmonare; 5 mm, con algoritmo di ricostruzione B30, per la valutazione delle strutture mediastiniche. I dati grezzi sono stati trasferiti su disco ottico per un'ulteriore eventuale ricostruzione delle immagini.

#### *Algoritmo CAD*

Il sistema da noi utilizzato segue l'algoritmo in uso corrente nei sistemi di diagnostica assistiti dal computer; esso identifica formazioni nodulari solide che presentano una configurazione approssimativamente sferica, in base alla loro forma, densità e probabilità (il CAD possiede in memoria una serie di dati probabilistici di somiglianza con le forme e densità dei noduli potenzialmente maligni). L'algoritmo consente di identificare sia nelle immagini assiali che in quelle coronali, utilizzando la tecnica di ricostruzione MIP, noduli di dimensioni superiori a 4 mm. Esso riassume in un elenco finale il numero, le dimensioni e la densità dei noduli e consente inoltre l'archiviazione delle immagini-chiave dei reperti, riutilizzabili in futuro sia per ulteriori letture indipendenti che nel follow-up dei pazienti (fig. 1).

#### *Analisi delle immagini*

Tutti gli studi TC sono stati inviati ed archiviati nel nostro sistema digitale PACS (Lifeweb; Ferrania Imaging Technologies) ed analizzati mediante una consolle di lettura.

La lettura delle immagini è stata effettuata da due radiologi esperti (A1 con più di 5 anni di esperienza in radiologia toracica, A2 con 10 anni di esperienza in TC, in particolare in patologie e controlli oncologici), in maniera indipendente, direttamente su una stazione di visualizzazione delle immagini. Un terzo osservatore, non incluso nello studio, ha raccolto i seguenti dati su un'apposita cartella: 1) dimensioni (asse maggiore del nodulo); 2) numero e sede (numero e posizione della/e formazione/i nodulare/i nell'immagine); 3) tempo di lettura per ciascun radiologo. Successivamente le immagini sono state trasferite, mediante connessione intranet, su una stazione di visualizzazione fornita dal sistema CAD per l'analisi automatica (LungCheck, R2 Technology, Inc). A distanza di due settimane gli osservatori hanno nuovamente valutato le immagini in maniera indipendente, con il supporto del CAD, fornendo al terzo osser-

*The acquisition protocol involved a craniocaudal scan during a single breath-hold, without contrast enhancement. Imaging parameters were as follows: 140 kV, 40 mAs, 4×1 mm collimation; 3624 total mA (2657-3865); mean acquisition time: 18 seconds (14-24 seconds). The images were reconstructed by using a double slice thickness: 1.25 mm, with a B60 reconstruction algorithm for the evaluation of the lung parenchyma; 5 mm, with a B30 reconstruction algorithm, for the evaluation of the mediastinal structures. The raw data were transferred onto optical disk for image reconstruction.*

#### *CAD algorithm*

*The system used follows the currently adopted algorithm in computer-aided diagnosis; it identifies solid nodular masses with an approximately rounded shape, on the basis of their shape, density, and probability (CAD has a memory of probable similarity data with shapes and density of potentially malignant nodules). The algorithm allows identification of nodules over 4 mm in size, both on axial and on coronal images, using the MIP reconstruction technique. It summarises in a final list the number of nodules, size and density, and allows storage of key images for further independent reading and patient follow-up (fig. 1).*

#### *Image analysis*

*All CT studies were sent to and stored on our PACS digital system (Lifeweb; Ferrania Imaging Technologies) and analysed on a workstation. Image reading was independently performed by two expert radiologists (A1, with over 5 years experience in chest radiography, and A2, with 10 years experience in CT imaging, mainly for oncologic diseases and follow-up), on an imaging station. A third observer, not included in the study, collected the following data on a dedicated chart: 1) size (main axis of the nodule); 2) number and site (number and position of the nodule/s within the image); 3) reading time for each radiologist. The images were then transferred, through an intranet connection, to a workstation equipped with the CAD system for automatic analysis (LungCheck, R2 Technology, Inc). Two weeks later, the observers re-evaluated the images independently, with the support of the CAD system, providing a third observer with the number of nodules believed to be potentially malignant. After another week, the two readers evaluated the images in consensus, with and without CAD assistance. The readers were invited to analyse the nodules detected by the system to assess the accuracy and reproducibility of CAD results.*

*The third reading which consisted of the result of the consensus between the two readers and the CAD was used as gold standard (GS). On the basis of GS results, the nodules detected by each single observer and by the CAD system were re-evaluated in order to reach a true positive (TP) conclusion in the case of a diagnosis consistent with that of the GS; false positive (FP) in case the CAD or one of the two radiologists indicated a nodule, considered by the GS as non-neoplastic (the diagnosis of non-neoplastic nodule included: bronchiectasis, pulmonary fibrosis, parenchymal lesions, hamartomas, calcified nodules); and false*

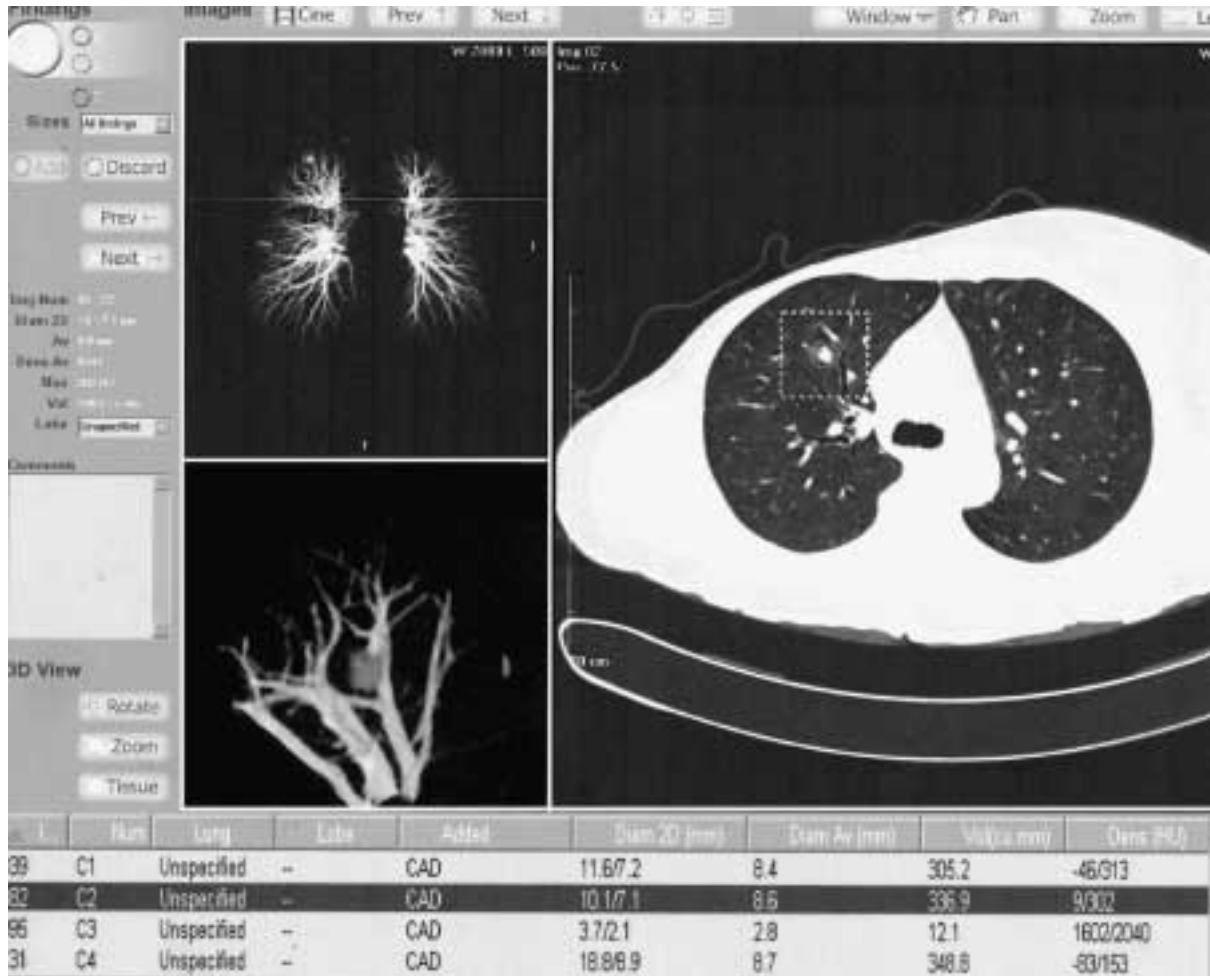


Fig. 1. — Il sistema CAD fornisce sia sul piano assiale, che coronale e MIP, la sede, le dimensioni ed il volume di una piccola formazione nodulare (cerchio). Il sistema riassume in un elenco finale le dimensioni e la sede, sia dei noduli evidenziati dal sistema, che quelli identificati dall'osservatore.

*CAD system depicts on axial, coronal and MIP view the location, size, two and three dimension of a small nodule (circle). The system summarised in a final report: location, size, two and three dimension for all nodules identified by the system and the observers.*

vatore il numero dei noduli giudicati potenzialmente maligni. A distanza di una settimana i due lettori hanno valutato in consensus le immagini con e senza ausilio del CAD. I lettori sono stati invitati a giudicare i noduli evidenziati dal sistema per valutare l'accuratezza e la riproducibilità dei risultati forniti dal CAD.

Come gold standard (GS) è stata assunta la terza lettura, ovvero il parere fornito dal consensus dei due lettori e del CAD. In base ai risultati del GS i noduli evidenziati da ogni singolo osservatore e dal CAD sono stati rivalutati per esprimere un giudizio di vero positivo (VP) in caso di diagnosi coincidente con quella del GS; falso positivo (FP) nel caso in cui il CAD o uno dei due radiologi indicasse un nodulo, considerato dal GS non neoplastico (la diagnosi di nodulo non neoplastico comprendeva: bronchiectasie, fibrosi polmonare, cicatrici parenchimali, amartomi, noduli calcifici); falso negativo (FN) nel caso in cui un osservatore o gli osservatori in consensus, od il CAD, non hanno identificato un nodulo giudicato tale dal GS.

*negative (FN) in case one observer, or the two observers in consensus, or the CAD, did not identify a nodule detected by the GS.*

## Results

*The consensus reached by the two readers and the CAD system identified 84 true positive nodules. Mean nodule size was 16 mm (4-27 mm). There was an overlap between nodule size assessed with CAD and that evaluated manually by the observer on the console ( $p < 0.05$ ) (fig. 2).*

*At the first reading, the observers A1 and A2 identified 77 and 79 nodules, respectively, without CAD. At the second independent reading (with CAD), reader A1 identified 81 nodules, while A2 identified 82 (fig. 3). At the third reading, the two readers in consensus identified 81 and 84 nodules, respectively, with and without CAD. At all*

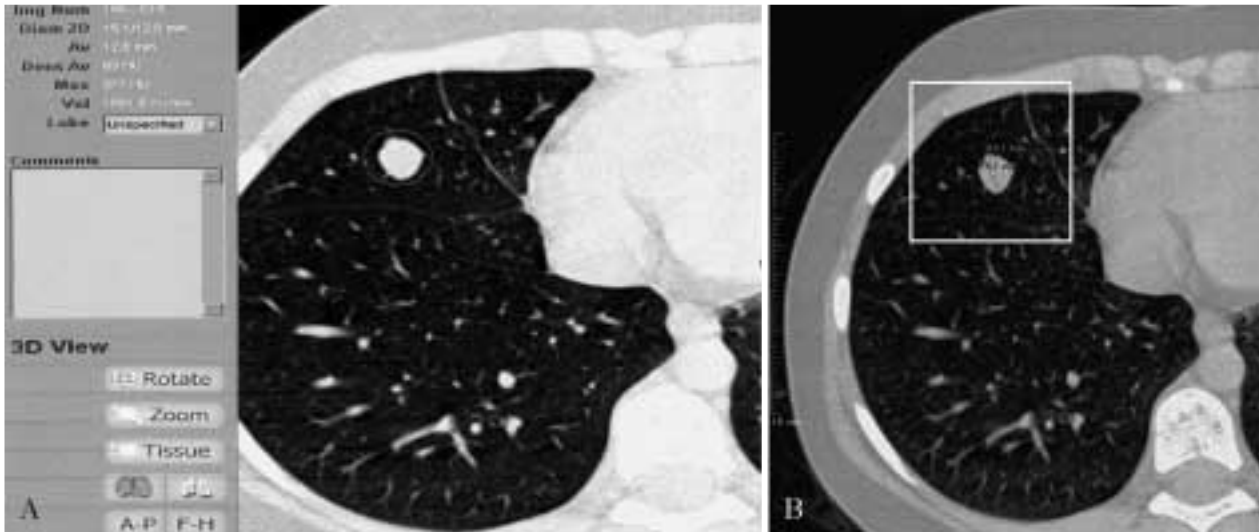


Fig. 2. — Le misurazioni fornite dal sistema (A) appaiono sovrapponibili a quelle stimate dall'osservatore (B).  
*Measurements of the system (A) and observers (B) were strictly comparable.*

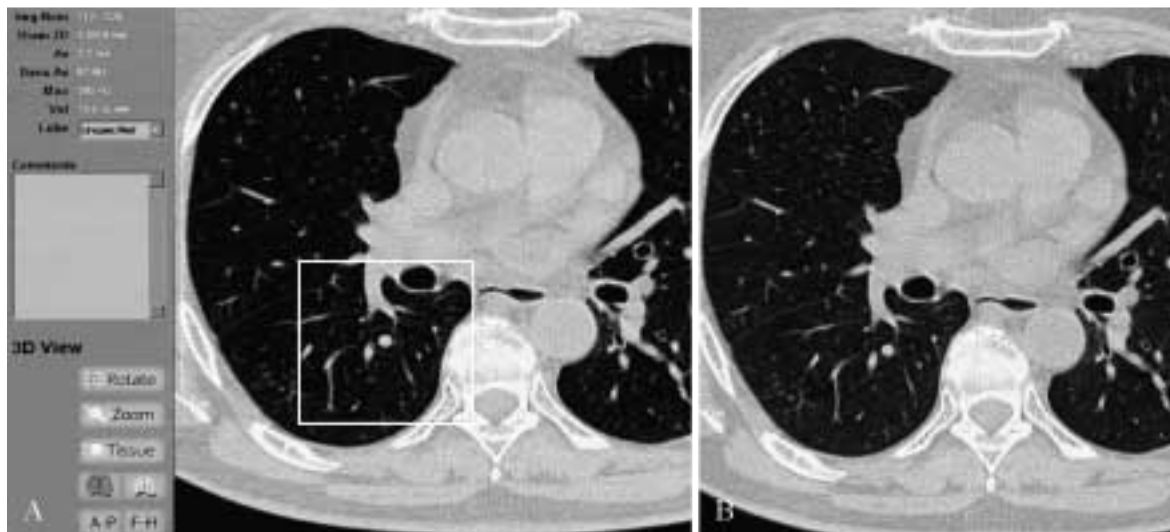


Fig. 3. — L'esame TC ad alta risoluzione evidenzia una piccola formazione nodulare in sede parailare destra, identificata dal CAD (A), ma non dall'osservatore (B).  
*High resolution MDCT shows a small nodule located at the right hilum, identified by the CAD and not by the observers.*

## Risultati

Il consensus dei due lettori e del CAD ha identificato 84 noduli veri positivi. La dimensione media dei noduli è risultata di 16 mm (4-27 mm). Le dimensioni dei noduli valutate dal CAD sono risultate sovrapponibili a quelle calcolate manualmente dall'osservatore sulla consolle di refertazione ( $p < 0.05$ ) (fig. 2).

Nel corso della prima lettura gli osservatori A1 e A2, senza il supporto del CAD, hanno identificato rispettivamente 77 e 79 noduli. Nella seconda lettura indipendente (con l'ausilio del CAD), il lettore A1 ha identificato 81 noduli, mentre A2 ne ha identificati 82 (fig. 3). Nella terza lettura i due lettori in

three readings (one for each radiologist and one in consensus), CAD always provided the same results in terms of nodule number and size, identifying 104 nodules. Seventy-nine nodules detected with CAD were considered true positives by the GS. Twenty-five nodules evidenced with CAD were considered false positives by the GS. Five nodules were identified by the observers, not by the CAD, and therefore considered as FN (fig. 4) (Table I). Sensitivity of the two observers without CAD was as follows: A1, 89.3%; A2, 94%. With CAD, sensitivity reached 95.2% and 97.6%, respectively.

Reading time decreased from 9 min (A1) and 7 min (A2) without CAD to 5.5 min (A1) and 4 min (A2) with CAD.

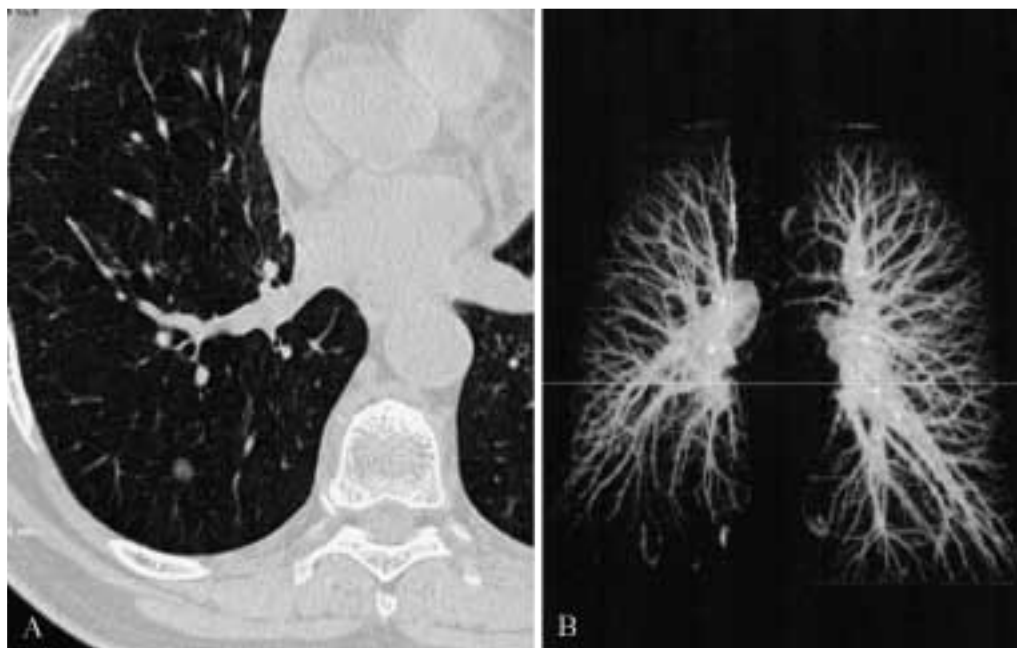


Fig. 4. — Paziente oncologico in corso di chemioterapia: piccola formazione nodulare a livello del lobo inferiore del polmone destro, non identificata dal CAD, probabilmente in relazione alla riduzione di densità.

*Cancer patient undergoing chemotherapy. A right inferior lobe small nodule was not identified by CAD due to a loss in density in the nodule occurred during treatment.*

consensus, senza e con il supporto del CAD, hanno identificato rispettivamente 81 e 84 noduli. Il CAD nelle tre letture (una per ciascun radiologo ed una in consensus) ha sempre fornito il medesimo risultato, sia per numero, che per dimensioni dei noduli, identificandone 104. Settantanove noduli evidenziati dal CAD sono stati considerati dai GS veri positivi. Venticinque noduli evidenziati dal CAD sono stati valutati dai GS falsi positivi. Cinque noduli sono stati identificati dagli osservatori e non dal CAD e pertanto giudicati FN (fig. 4) (tab. I). La sensibilità dei due lettori senza il CAD era la seguente: A1, 89,3%; A2, 94%. Con il supporto del CAD la sensibilità è aumentata a 95,2% ed a 97,6% rispettivamente.

Il tempo di lettura, da 9 min (A1) e 7 min (A2) senza il CAD, si è ridotta rispettivamente a 5,5 min (A1) e 4 min (A2) con il CAD.

## Discussione

Il CAD è stato introdotto come secondo lettore in senologia per lo screening mammografico [8, 9] e successivamente applicato nella radiologia convenzionale del torace, in particolare con la tecnica digitale, per l'individuazione dei noduli polmonari [10, 11]. Negli ultimi anni vari AA. hanno valutato l'utilità di un sistema computerizzato (CAD) nella diagnostica del torace con tecnica TC spirale, ottenendo risultati preliminari incoraggianti [3-7, 12], in particolare per quanto riguarda sia lo screening del cancro del polmone, che per l'identificazione ed il follow up delle metastasi polmonari. Il sistema CAD ideale dovrebbe fornire una percentuale di veri positivi del 100%, ed una percentuale di falsi positivi e di falsi negativi dello 0%. Tale obiettivo tuttavia attualmente non è stato raggiunto, come si evince dall'analisi dei dati riportati in letteratura: infatti, Giger *et al.*, Armato *et al.* e Lee *et al.* hanno riportato rispettivamente percentuali di veri positivi del 94%, 72% e 72%, e percentuali di falsi positivi di 0,08%, 4,60% e 1,10% di noduli per

## Discussion

*Computer-aided diagnosis was introduced as a second reader in screening mammography [8, 9], and later also applied to conventional chest radiology, in particular digital radiography, for the detection of lung nodules [10, 11]. More recently, several authors have evaluated the usefulness of CAD in spiral CT chest imaging, obtaining encouraging preliminary results [3-7, 12] mostly in lung cancer screening and in the detection and follow-up of lung metastases. The ideal CAD system should provide a 100% true positives, and 0% false positives and false negatives. However, this goal has not yet been achieved, as is clear from the analysis of the literature data: in fact, Giger *et al.*, Armato *et al.*, and Lee *et al.* respectively reported 94%, 72% and 72% percentages of true positives, and 0.08%, 4.60% and 1.10% percentages of false positives of nodules per section with the CAD system [4, 7, 13]. In a recent study by Awai *et al.*, CAD yielded true positives in 80% of cases, and false positives in 0.87% [5].*

*Our results correlate poorly with previous papers for the following reasons: first of all, the lower limit for nodule detection was 4 mm, with a 1 mm collimation, while in the previous studies collimation ranged from 5 to 10 mm. This contributes to an increase in system sensitivity. The large great number of false positives with CAD agrees with previous reports. Although this result may appear as a limitation, it makes data evaluation/reading faster and easier, as the radiologist has the difficult task of sifting through the large number of false positives and characterising suspicious nodules. In other words, the function of CAD is to detect lung nodules, leaving the diagnosis to the radiologist; from this point of view, the use of CAD must not raise the suspicion of a superficial reading by the observer, as it becomes a valid second reader, whose results must always be cross-checked.*

sezione, con il sistema CAD [4, 7, 13]. In un recente studio di Awai *et al.*, il CAD ha evidenziato veri positivi nell'80% dei casi e falsi positivi nello 0,87% [5].

I nostri risultati sono scarsamente correlabili con i precedenti lavori per i seguenti motivi: in primo luogo il limite inferiore per l'identificazione dei noduli è rappresentato dalle dimensioni di 4 mm, con una collimazione di 1 mm, mentre negli studi precedenti la collimazione variava da 5 a 10 mm. Ciò contribuisce ad un incremento della sensibilità da parte del nostro sistema. L'elevato numero di falsi positivi riscontrati con il CAD è comunque in accordo con quanto riportato in letteratura. Tale risultato, sebbene possa apparire come un fattore limitante del sistema, rende tuttavia più rapida ed agevole la valutazione/lettura dei dati; infatti, resta al radiologo l'arduo compito di «scremare» l'alto numero di falsi positivi e di caratterizzare i noduli sospetti. In altre parole viene affidata quindi al CAD la funzione di detezione dei noduli polmonari, lasciando quindi allo specialista radiologo la diagnosi; in quest'ottica la disponibilità del CAD non deve far supporre una superficialità di lettura da parte dell'osservatore, quanto un valido secondo lettore, da dover comunque sempre verificare.

Nel nostro studio vi sono stati noduli evidenziati dal CAD ma non identificati da entrambi gli osservatori e giudicati in terza lettura potenzialmente maligni (tre); essi presentavano un diametro compreso tra 4 e 9 mm, ed erano situati nel parenchima per lo più in regione parailare o centrale. Il dato appare sostanzialmente in accordo con la letteratura internazionale [14], nella quale si rileva come il maggior numero dei noduli non identificati è localizzato nelle sedi centrali del polmone. Per tale ragione il CAD si rivela un supporto particolarmente valido, focalizzando l'attenzione nelle regioni del parenchima che, per la sovrapposizione di altre strutture, risultano di più complessa valutazione. Il nostro sistema consente, mediante un algoritmo MIP, di sproiettare dalla componente bronco-vasale il nodulo identificato dal CAD. L'elevata accuratezza dimostrata dal CAD, rappresenta pertanto un notevole vantaggio, in particolare nell'esame delle regioni centrali del polmone. Essa ha consentito di ridurre il tempo di lettura rispettivamente da 9' a 7' per l'osservatore A1 e da 5,5' a 4' per l'osservatore A2.

In conclusione, la nostra analisi delle misurazioni effettuate dal CAD, ne ha confermato la riproducibilità in ogni differente lettura, ed ha evidenziato una significativa correlazione tra le misurazioni effettuate dal CAD e dai nostri osservatori. Il sistema esegue altresì la misurazione volumetrica, di particolare rilievo nella valutazione e nel follow-up dei pazienti oncologici ai fini della risposta ai chemioterapici, fornendo risultati di elevata precisione, superiori rispetto alle singole misurazioni effettuate nei due assi maggiori, come peraltro riportato in letteratura nella valutazione delle metastasi epatiche [15]. Nel nostro studio quattro pazienti oncologici, sottoposti successivamente a follow-up dei noduli polmonari, presentavano differenze significative tra la valutazione 2D e quella 3D, in termini di risposta alla terapia. Sfortunatamente un limite della tecnica computerizzata è rappresentato dai pazienti in corso di chemioterapia, nei quali alcuni noduli, per effetto della terapia, presentano densità inferiore e pertanto risultano difficilmente identificabili dal CAD.

Questo ha rappresentato il limite attuale di questo studio; infatti cinque noduli individuati solo dagli osservatori in pazienti con patologia metastatica, in follow-up, non sono stati evi-

TABELLA I. — Confronto dei risultati degli osservatori senza e con l'ausilio del CAD, singolarmente ed in consensus.

A1	A2	A1+ CAD	A2+ CAD	A1+ A2	CAD	A1+A2+ CAD (GS)
77*	79*	81*	82*	81*	104*	84*
FP 2	FP 0	FP 1	FP 0	FP 0	FP 25	
FN 9	FN 5	FN 4	FN 2	FN 3	FN 5	
VP 75	VP 79	VP 80	VP 82	VP 81	VP 79	
*) Noduli identificati.						

TABLE I.—Comparison of the results of the observer with and without CAD system, independently and in consensus.

A1	A2	A1+ CAD	A2+ CAD	A1+ A2	CAD	A1+A2+ CAD (GS)
77*	79*	81*	82*	81*	104*	84*
FP 2	FP 0	FP 1	FP 0	FP 0	FP 25	
FN 9	FN 5	FN 4	FN 2	FN 3	FN 5	
VP 75	VP 79	VP 80	VP 82	VP 81	VP 79	
*) Identified nodules.						

*In our study, three nodules were detected by the CAD system, but not identified by either observer, and judged to be potentially malignant at the third reading; their diameter ranged from 4 to 9 mm, and they were located within the parenchima, mainly in the perihilar or central regions. This substantially agrees with the international literature [14], which reports that the greatest number of unidentified nodules is located in the central lung regions. For this reason, CAD is a valuable tool in that it focuses on the parenchymal regions that are less amenable to inspection due to an overlap with other structures. Through an MIP algorithm, our system allows backprojection of the nodule identified with CAD from the bronchovascular component. Therefore, the high accuracy of CAD represents a major advantage, in particular in examining lung central regions. This technique allowed reduction in reading times from 9' to 7' for observer A1, and from 5.5' to 4' for observer A2.*

*In conclusion, our analysis of measurements obtained with CAD confirmed reproducibility in all readings and showed a significant correlation between CAD measurements and those made by our observers. Furthermore, the system also provides volumetric measurements, which are particularly important for assessing response to chemotherapy in the evaluation and follow-up of cancer patients. CAD has been reported to provide extremely precise results, better than single measurements obtained on the two main axes, in the evaluation of liver metastases [15]. In our study, four cancer patients who later underwent follow-up of pulmonary nodules showed significant differences between the 2D and 3D images in terms of response to therapy. Unfortunately, one of the limitations of the computed technique is the study of patients who have undergone chemotherapy, as some nod-*

denziati dal CAD. Questo ha comportato, ovviamente, l'introduzione di un gold standard (basato sul consensus degli osservatori e del CAD) effettivamente non di riferimento (non avendo il CAD evidenziato tali noduli); infatti, un gold standard ideale dovrebbe essere assolutamente dirimente nei confronti di una tecnica in studio. In questo caso, l'unione dei due radiologi e del CAD, utilizzato come GS, presenta il limite di non avere il 100% di specificità e sensibilità (come invece dovrebbe essere una metodica di riferimento). Questo apre tuttavia il problema anche sulle valutazioni effettuate negli studi precedenti; infatti, numerosi autori hanno riportato come GS il giudizio complessivo fornito da un maggior numero di radiologi [5]. Anche in questo caso tuttavia non vi è assoluta certezza di una diagnosi esatta, rappresentata in questo campo dall'anatomia patologica o da un lungo follow-up.

Ciò ha inoltre reso difficile nel nostro studio la valutazione dei pazienti veri negativi, che non sono stati quindi inclusi, e conseguentemente, il calcolo dei valori generali di specificità non è stato effettuato.

Tuttavia il nostro lavoro si prefiggeva l'obiettivo di valutare l'efficacia del sistema CAD nell'identificazione dei noduli polmonari; lo scopo, pur con le limitazioni sopra esposte, appare raggiunto, confermando il CAD come efficace ed accurato supporto nell'identificazione dei noduli polmonari, in particolare di quelli situati in regioni polmonari complesse da analizzare, con il vantaggio di ridurre i tempi di lettura. Nella nostra esperienza la valutazione dei noduli non osservati nelle regioni centrali del polmone ed una attenta analisi statistica delle dimensioni dei noduli non evidenziati dagli osservatori ma identificati dal CAD rappresenta un importante elemento di discussione ed è tra i nostri obiettivi futuri quello di fornire ulteriori conferme sull'utilità del sistema in tali situazioni, con rilievi di follow-up o anatomo-patologici. Ulteriori studi su più ampie casistiche, valutando l'eventuale soglia di densità di riconoscimento del sistema in particolare per le lesioni metastatiche in corso di chemioterapia rappresenta una importante ragione di continuazione nella analisi dell'efficacia del sistema.

## Conclusioni

Il rapido progresso tecnologico ha recentemente consentito l'applicazione di sistemi computerizzati negli studi TC multistrato, in particolare nell'identificazione dei noduli polmonari, con conseguenze di notevole rilevanza clinica. Negli ultimi anni si è sviluppato un interesse via via più crescente nei confronti dello screening del tumore del polmone (che attualmente rappresenta una delle cause primarie dei decessi per malattia neoplastica) e della valutazione delle metastasi polmonari (che necessitano prolungati tempi di lettura). L'obiettivo prioritario di un sistema computerizzato di diagnosi automatica è quello di incrementare l'accuratezza diagnostica, in particolare riducendo la percentuale di falsi negativi, tuttora elevata, nonché di supportare il lettore umano, suscettibile di calo dell'attenzione ed errori di percezione. Inoltre, poiché la doppia lettura richiesta per i programmi di screening non è sempre attuabile, in futuro il CAD potrebbe rivelarsi un prezioso «secondo lettore», senza tuttavia sostituire il radiologo, al quale solo spetta in definitiva il compito di interpretare i rilievi individuati.

*ules, as a consequence of treatment, have reduced density and are therefore barely detectable with CAD.*

*This represents the current limitation of our study; in fact, five nodules detected only by the observers in patients with metastases during follow-up were missed by the CAD system. Clearly, this prompted introduction of a gold standard (based on the consensus between the observers and the CAD system), which is actually not a reference standard (since CAD did not detect these nodules), as a gold standard should ideally be absolutely definitive with respect to a technique. In our case, the result of judgement by the two radiologists and CAD, used as GS, has the drawback of not being 100% specific and sensitive (as a reference standard should be). This point also raises questions on the evaluations performed in previous studies, given that several authors used the overall judgement provided by a larger number of radiologists as the GS [5]. However, even in this case there is no absolute certainty of a correct diagnosis, which in lung cancer can only be provided by pathology or long-term follow-up.*

*Furthermore, this interfered in our study with an easy evaluation of true negative patients, who were not included and, for this reason, the measurement of general specificity values was not performed.*

*At any rate, our study aimed at assessing the effectiveness of CAD in the identification of pulmonary nodules; despite the limitations indicated above, this aim seems to have been achieved, which confirms that CAD is an effective and accurate support tool in the identification of pulmonary nodules, in particular those located in lung regions difficult to analyse, and has the advantage of decreasing reading times. In our experience, the evaluation of unidentified nodules in the central lung regions, together with a careful statistical analysis of the size of nodules missed by the observers but identified by CAD, represents an important element for discussion, and one of our future aims is to provide further confirmation on the usefulness of the system in these situations, with follow-up or pathologic analysis. Further studies on larger patient populations are needed to measure the density threshold for system detection in particular as regards metastatic lesions treated with chemotherapy.*

## Conclusions

*The latest technological advances have enabled application of computed techniques in multislice CT imaging, in particular in the identification of pulmonary nodules, with clinically important consequences. There has recently been growing interest in lung cancer screening (lung cancer being one of the leading causes of cancer deaths) and in the evaluation of lung metastases (which require long reading times). The main objective of a computed technique for automated diagnosis is to increase diagnostic accuracy, mostly by decreasing the percentage of false negatives, still very high, and to assist the human reader, who may be subject to a possible loss of attention and to perception errors. Furthermore, since the double reading required by screening programmes is not always possible, CAD might soon become a precious "second reader", which will never replace the radiologist, the only one in a position to interpret the findings obtained.*

## Bibliografia/References

- 1) Tuddenham WI: Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the nomenclature committee of the Fleischner society. *AJR* 43: 509-517, 1984.
- 2) Naidich DP, Garay SM: Radiographic evaluation of focal lung disease. *Clin Chest Med* 12:77-95, 1991.
- 3) Ko JP, Naidich DP: Lung nodule detection and characterization with multislice CT. *Radiol Clin North Am* 41: 575-597, 2003.
- 4) Armato SG, Giger ML, Moran CJ *et al*: Computerized detection of pulmonary nodules on CT scans. *RadioGraphics* 19: 1303-1311, 1999.
- 5) Awai K, Murao K, Ozawa A *et al*: Pulmonary nodules at chest CT: effect of computer-aided diagnosis on radiologists' detection performance. *Radiology* 230: 347-352, 2004.
- 6) Wormanns D, Fiebich M, Saidi M *et al*: Automatic detection of pulmonary nodules at spiral CT: clinical application of a computer-aided diagnosis system. *Eur Radiol* 12:1052-1057, 2002.
- 7) Giger ML, Bae KT, MacMahon H: Computerized detection of pulmonary nodules in computed tomography images. *Invest Radiol* 29: 459-465, 1994.
- 8) Ciatto S, Brancato B, Rosselli Del Turco M *et al*: Confronto tra lettura convenzionale e lettura aiutata dall'analisi computerizzata (CAD) in un test di mammografia di screening. *Radiol Med* 106: 59-65, 2003
- 9) Chan HP, Sahiner B, Helvie MA *et al*: Improvement of radiologists' characterization of mammographic masses by using computer-aided diagnosis: an ROC study. *Radiology* 212:817-827, 1999.
- 10) Abe H, MacMahon H, Engelmann R *et al*: Computer-aided diagnosis in chest radiography: results of large-scale observer tests at the 1996-2001 RSNA scientific assemblies. *Radiographics* 23: 255-265; 2003.
- 11) Abe K, Doi K, MacMahon H *et al*: Computer-aided diagnosis in chest radiography. Preliminary experience. *Invest Radiol* 28: 987-993; 1993.
- 12) Almerger M, Catalano C, Fraioli F *et al*: Accuratezza diagnostica del CAD nella valutazione delle metastasi polmonari. 41° Congresso Nazionale SIRM.
- 13) Lee Y, Hara T, Fujita H *et al*: Automated detection of pulmonary nodules in helical CT images based on an improved template-matching technique. *IEEE Trans Med Imaging* 20: 595-604, 2001.
- 14) Rusinek H, Naidich DP, Mc Guinness G *et al*: Pulmonary nodule detection: low dose versus conventional CT. *Radiology* 209: 243-249, 1998.
- 15) Prasad SR, Jhaveri KS, Saini S *et al*: CT tumor measurement for therapeutic response assessment: comparison of unidimensional, bidimensional and volumetric techniques-initial observations. *Radiology* 225: 416-419, 2002.

*Dott. F. Fraioli*  
 Dipartimento di Scienze Radiologiche  
 Università degli Studi di Roma  
 La Sapienza, Roma  
 Policlinico Umberto I  
 Viale Regina Elena, 324  
 00161 Roma RM  
 E-mail: francesco.fraioli@uniroma1.it