

深度学习方法在肺结节诊断中的应用

曹斌¹, 杨锋¹, 马金刚^{2*}

¹山东省中医院, 山东 济南 250000;

²山东中医药大学智能与信息工程学院, 山东 济南 250355

摘要 肺癌是世界上死亡率最高的恶性肿瘤疾病, 对其进行早期诊断可以显著提高肺癌患者的生存率。深度学习能够提取医学图像的隐含层特征, 并完成医学图像的分类及分割任务, 因此应用深度学习实现肺结节的早期诊断任务成为研究热点。首先对肺结节诊断领域广泛使用的几个数据库进行介绍, 然后结合近几年国内外发表的相关文献整理了深度学习框架应用于肺结节分割和分类的最新研究进展, 总结并分析了各类算法的基本思想、网络架构形式、代表性改进方案以及优缺点等。最后讨论了深度学习在肺结节诊断过程中面临的一些问题并给出结论, 并对发展前景进行了展望, 以期为今后该领域的应用研究提供参考, 从而加快该领域研究的成熟和临床落地应用。

关键词 图像处理; 肺结节; 卷积神经网络; 计算机辅助诊断; 深度学习; 分割; 分类

中图分类号 O436

文献标志码 A

doi: 10.3788/LOP202158.1600005

Application of Deep Learning Methods in Diagnosis of Lung Nodules

Cao Bin¹, Yang Feng¹, Ma Jingang^{2*}

¹Shandong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250000, China;

²School of Intelligence and Information Engineering, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250355, China

Abstract Lung cancer is the malignant tumor with the highest mortality rate in the world. Its early diagnosis can remarkably improve the survival rate of lung cancer patients. Deep learning can extract the hidden layer features of medical images and can complete the classification and segmentation of medical images. The application of deep learning methods for the early diagnosis of lung nodules has become a key point of research. This article introduces several databases commonly used in the field of lung nodule diagnosis and combines the relevant literature recently published at home and abroad to classify the latest research progress and summarize and analyze the application of deep learning frameworks for lung nodule image segmentation and classification. The basic ideas of various algorithms, network architecture forms, representative improvement schemes, and a summary of advantages and disadvantages are presented. Finally, some problems encountered while using deep learning for the diagnosis of pulmonary nodules, conclusions, and the development prospects are discussed. This study is expected to provide a reference for future research applications and accelerate the maturity of research and clinical applications in the concerned field.

Key words image processing; lung nodules; convolutional neural network; computer-aided diagnosis; deep learning; segmentation; classification

OCIS codes 100.1830; 100.4994; 100.2980

收稿日期: 2020-11-09; 修回日期: 2020-12-04; 录用日期: 2020-12-17

基金项目: 国家自然科学基金(81473708, 81973981, 82074579)、山东省重点研发计划项目(2018GSF118105)、山东省重点研发计划(软科学)项目(2019RKB14090)

通信作者: *ma_jingang@126.com

1 引 言

肺癌作为当前世界上最致命的恶性肿瘤疾病之一,严重威胁人类的生命健康。根据国际肺癌研究协会(IASLC)国际分期项目,肺癌患者的生存率与肿瘤的大小密切相关,因此早期筛查肺结节并选择及时有效的治疗方案是提高肺癌患者生存率的有效方法^[1]。肺结节作为肺癌的早期表现形式,准确筛查其良恶性属性对肺癌的早期防治有着重要意义。目前肺结节的筛查任务主要是借助电子计算机断层扫描技术(CT),然而医生仅通过肉眼观察肺部 CT 影像来筛查肺结节不仅耗时耗力,而且极易发生漏检误检现象。当前肺结节的临床诊疗主要面临以下 4 点问题:1)肺结节形状小且其边缘模糊,具有异质性和密度分布不均匀等特点;2)随着当前就诊人数的增多,短期内产生的大量阅片任务增加了放射科医生的工作负担;3)医生阅片速度慢,导致就诊患者不能得到即时反馈,从而延误患者的最佳治疗时机;4)优质医疗资源分布不均,大量医疗资源被挤压、占用,使得漏诊、误诊人数持续增长。因此,肺癌的早期诊断面临严峻的挑战。将计算机辅助诊断系统(CAD)引入肺结节诊断领域,不仅能够提升肺结节的诊断效率,还能有效地降低漏检及误检率,具有十分重要的现实意义^[2]。

近年来,以深度学习为主的计算机辅助诊断任务在肺癌、乳腺癌及皮肤癌等癌症诊断中取得了突出表现^[3]。深度学习能够从不同的医学图像数据中自动学习并提取有用的特征信息,从而获得更高的疾病诊断准确率。此外,大规模图像数据集的开放以及更多优秀的深度学习算法的出现,有力地推动了深度学习在医学图像处理领域的发展。常见的深度学习算法包括:自编码器(AE)^[4]、深度置信网络(DBN)^[5]以及卷积神经网络(CNN)^[6]等,其中 CNN 因其独特的卷积、池化结构,拥有较好的泛化能力,CNN 能够提取传统特征提取中难以获取的高维特征,使得后续检测速度快且鲁棒性较好,非常适用于医学图像的分析任务,已成为深度学习在医疗诊断领域最成功的应用之一。

本文对深度学习方法应用于肺结节诊断领域的最新研究进展进行总结与分析,并按照其采用的基础网络架构将其划分为二维 CNN(2D-CNN)、三维 CNN(3D-CNN)、级联路径 CNN、双路径 CNN 以及基于目标检测任务的方法这 5 类肺结节分割方法。在肺结节分类方面,整理了基于 DBN(Deep Belief

Network), DCGAN(Deep Convolution Generative Adversarial Network), SDAE(Stacked Denoising Auto Encoder)及 CNN 的肺结节分类方法。为对肺结节诊断领域进行更好的描述与分析,首先简要介绍评估肺结节诊断方法所用到的数据集,然后分别介绍 5 类分割方法及 4 种分类方法的基本思想、网络架构、代表性改进方案以及优缺点等。最后,对肺结节诊断方法的未来发展方向进行了初步展望。

2 肺癌数据库介绍

从大量肺部 CT 影像数据中精确分割出肺结节并对其进行良恶性分类是当前医学图像分析领域的研究热点,为了对当前大量涌现的肺结节诊断方法进行客观比较,需要使用标准统一的肺结节图像数据。深度学习,尤其是有监督的深度学习,离不开大量的且带有专家标注的图像数据。不同类型的数据集在图像数目、成像设备以及拍摄的角度等方面都存在较大差异,因此研究者可以根据不同需求选择其所需数据集进行实验。本章详细介绍了近年来肺结节诊断领域较为常用的数据集,以便为后续研究者提供参考。

2.1 LIDC-IDRI

当前肺结节诊断领域中最权威且公开的数据库之一是肺部图像数据库联盟^[7](LIDC-IDRI, <https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/LIDC-IDRI>)。该数据库由大型的医学影像公司及医学中心合作建立,共包含 1010 名不同患者的 1018 次胸部螺旋 CT 扫描图像,图像数量为 244527 张,其像素值的大小为 512×512 。一个文件夹即为一个患者的病例,其包括 100~200 张格式为 DICOM 的肺部 CT 图像及由专家标注好的格式为 .xml 的标注文件。标注文件由 4 名经验丰富的专业放射科医师完成,里面详细记录了肺部 CT 图像中肺结节出现的位置信息及重要 CT 特征等。专家按照结节形态将其分为 3 类,分别为直径大于 3 mm、小于 3 mm 及非结节,并将标注后的肺结节分为未知、良性或非恶性疾病、原发性肺癌、转移性病变 4 个类别,因此可以基于患者水平和结节水平两个层面进行肺部的病变诊断。

2.2 LUNA16

Lung Nodule Analysis 2016 (LUNA16) (<https://luna16.grand-challenge.org/Tutorial/>)^[8]来源于 Lung Nodule Analysis 2016 年比赛^[9], LUNA16 包含了 888 张肺部 CT 图像。单张肺部

CT 图像的 size 不同(每张图像的 size 为 $z \times x \times y$, 其中 x, y, z 分别表示行、列及切片数,如 $532 \times 256 \times 256$ 表示像素大小为 256×256 的切片,共有 532 张。由于肺部图像是 3 维的,所以以 z 轴每隔一定步长扫描一次,就得到上述类型的数据)。每张 CT 图像包含了不同的肿瘤数目,由 annotation 用指标 x, y, z , size 标注,其中 x, y, z 用于标注肿瘤的中心位置,肿瘤的大小用 size 表示。数据共包含 10 个 subsets,单个 subset 含有 88 或者 89 个 CT scan,文件的类型统一为 Metal image format,格式为 .mhd 和 raw 文件,并且能够利用 SimpleITK 包来实现肺部 CT 图像的坐标转换并实现肺结节的可视化功能。

2.3 DSB

Data Science Bowl 2017^[10] (<https://www.kaggle.com/c/data-science-bowl-2017>) 来源于 Kaggle 举办的大型竞赛,比赛所用肺部 CT 扫描图像由美国国家癌症研究中心提供。其中,CT 扫描数据的存储格式为 DICOM,头文件里包含切片的厚度及扫描的具体参数等。该数据集由两部分组成:第一部分包含训练集和测试集的所有 CT 扫描数据,用于训练有监督诊断模型;第二部分为近期收集的更高质量的数据。该数据集的发布机构期望其能够帮助研究人员设计出能够准确判断肺部病变及其何时癌变的诊断算法,以便于降低肺癌临床诊断中存在的假

阳性率。

2.4 NLST

美国国家肺癌筛查试验(NLST)数据库(<https://biometry.nci.nih.gov/cdas/learn/nlst/instructions/>)^[11] 是由美国放射图像机构和 NCI 联合收集的。建立 NLST 的目的是了解使用低剂量的螺旋 CT 图像与以往普通胸片筛查相比,能否有效降低肺癌患者的死亡率。该数据集总共包含 15 个子数据库,其包含的肺部 CT 图像数据为美国 2009 年之前报告的肺癌确诊及死亡病例,共有至少 75000 张图像。其涉及的图像信息全面,包括参与志愿者的肺部筛查结果、诊断过程、是否患有肺癌及死亡率。该数据集规模大,可以用来训练肺结节深度学习诊断模型。

2.5 DLCST

丹麦肺癌筛查试验(DLCST)数据库^[12],包括 823 例患者的 1385 个肺结节,排除 233 个良性钙化结节后,该数据集共包括 718 个病例的 1152 个肺结节。2 位具有丰富从业经验的放射科医师对数据集中的肺部 CT 图像进行逐一评估,并采用手动测量将小于 3 mm 的结节作为初步评估阳性结果的下限。在医生不知道肺癌的诊断记录的前提下,根据裂周结节、实性结节、亚实性结节或非实性结节(磨玻璃结节)记录了尖锐肿瘤和恶性肿瘤的观察结果。表 1 总结了用于开发深度学习肺结节诊断算法的数据集。

表 1 肺结节诊断领域数据集

Table 1 Data set of lung nodule diagnosis field

Dataset	Image format	Number of cases	Number of CT scans	Nodule tag	Note
LIDC-IDRI ^[7]	DICOM	1010	1018	*	Open
LUNA16 ^[8]	mhd	888	888	*	Not open
DSB ^[10]	DICOM	2101	2 101	-	Not open
NLST ^[11]	DICOM	-	3 410	*	Open
DLCST ^[12]	DICOM	823	17	*	Open
LUNGx ^[13]	DICOM	-	70	*	Open
ANODEO9 ^[14]	DICOM	-	55	*	Open
AliTianchi ^[15]	mhd	1600	2 000	*	Not open

Note: * represents data set with annotations for the associated nodules.

3 深度学习在肺结节分割任务中的应用

肺结节的分割步骤是肺结节特征提取和分析的重要前提^[16],在肺结节诊断中占据重要一环,前期

肺结节分割精度的高低将直接影响后续的分类过程。本节基于肺结节分割任务中 CNN 架构方式的不同,将分割方法分为基于单网络的肺结节分割方法、基于多网络的肺结节分割方法及基于 Faster-RCNN 的肺结节分割方法。

3.1 基于单网络的肺结节分割方法

早期研究人员对深度学习应用于肺结节分割领域的研究方法多为单网络分割方法。单网络分割是指采用单一形式的网络来分割肺结节,根据采用卷积核维数的不同可以将其分为两类:基于 2D-CNN 的肺结节分割方法和基于 3D-CNN 的肺结节分割方法。

3.1.1 基于 2D-CNN 的肺结节分割方法

2D-CNN 是利用 2D 卷积核在肺部 CT 图像上的滑动来获取特征图,尽管卷积核是 2D 的,但有些 CNN 能够利用多张相邻的肺部切片或不同轴向的切割图像来保留肺结节的立体信息,从而取得不错的肺结节分割效果。

当前医学图像分割领域的主流框架为编码-解码网络,如 Long 等^[17]提出的全卷积神经网络

(FCN),打破了传统 CNN 在图像分割领域效果不佳的局限。FCN 主要利用卷积层来替换 CNN 的全连接层,从而获得单张图像像素的分类结果,以达到图像分割的目的。随后 Ronneberger 等^[18]在 FCN 的基础上,提出了具有 U 型对称结构的 U-Net 图像分割网络,U-Net 通过对图像特征进行编码与解码,并融合待分割目标的底层与高层信息来达到目标像素点的定位任务,从而完成目标图像的分割过程。如图 1 所示,U-Net 能够实现端到端的训练过程,且不需要大规模的训练数据,仅利用少量样本便可获得较为理想的分割效果。这就为当前数据缺乏且标注困难的肺结节分割领域的研究提供了新思路,随之 U-Net 网络在肺结节分割领域得到了广泛的应用及改进。

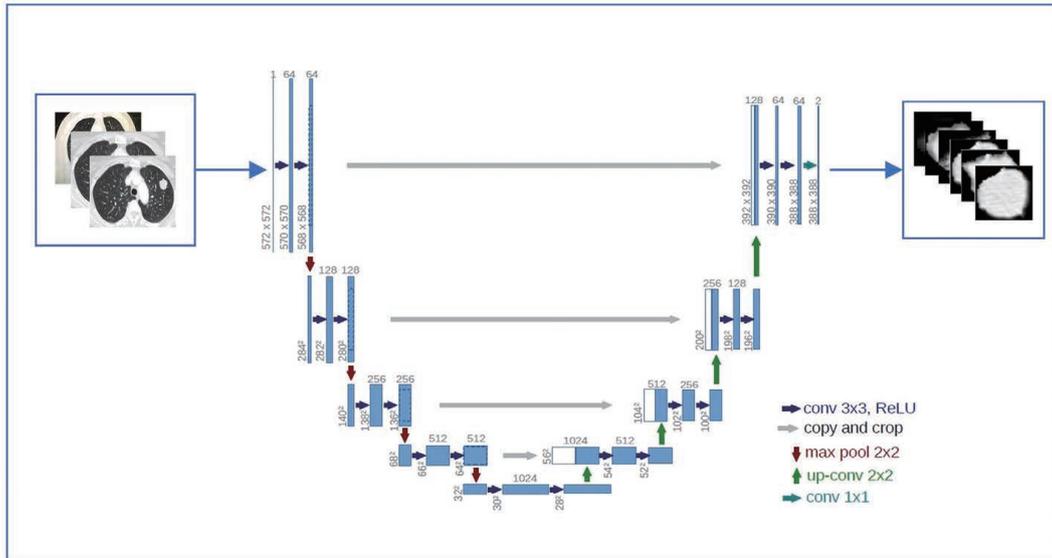


图 1 U-Net 实现肺结节分割示意图

Fig. 1 Schematic diagram of segmentation of lung nodules by U-Net

苗光等^[19]针对目前方法对于肺结节分割任务效率低的问题,提出了一种改进 U-Net 的肺结节分割模型,首先将 U-Net 模型中的 ReLU 激活函数替换为更适合的 Leaky ReLU。此外,还加入了 Batch-Normalization 来加快网络收敛。最后,将改进后的 U-Net 分割模型在 LIDC-IDRI 数据库上进行了实验,召回率达到 98.2%,这证明了上述改进方法能够使 U-Net 分割模型快速定位疑似肺结节区域,从而显著提升分割效率。

上述改进使得 U-Net 在分割效率上有了大幅提升,但 U-Net 的编码解码结构使得其在下采样阶段丢失很多上下文信息,使得上采样过程难以完全恢复待分割目标的细节信息及其对应的空间维度,从而导致上采样得到的结果不清晰,最终造成肺结

节的分割精度不高。为此,Chen 等^[20]提出了一种低级特征保留和池化索引上采样的 U-Net 改进方法。其中,低级特征保留结构通过金字塔池化方式构建,能够使得编码层的低级特征不丢失。另外,为减小反卷积过程中的图像边缘信息损失,采用池化索引上采样的方式改进了模型分割,实验结果证明提出的改进方法能够有效减少下采样阶段丢失的特征信息。

肺结节存在边缘模糊以及体积小特点,使得 U-Net 在训练过程中存在着梯度消失以及特征利用率不够等问题^[21],导致 U-Net 的分割准确率难以得到较大提升。针对上述问题,Tong 等^[22]在原始 U-Net 结构的基础上引入残差模块,有效解决了深度条件下参数增多导致的网络性能退化的问题。对剩

余模块进行改进,将原来的 2 个 3×3 卷积层替换为 3 个大小分别为 1×1 , 3×3 和 1×1 的卷积层,通过减少通道数目来降低网络的计算量。实验结果表明,通过引入残差网络可以有效提升网络分割性能。阮宏洋等^[23]为解决原始 U-Net 存在的梯度消失等问题,提出一种多视图密集卷积的双向 LSTM U-Net 结构。该方法通过改进双向的 LSTM 网络,并将其加入 U-Net 结构的跳跃连接层中,然后将编码路径得到的特征图与解码卷积层进行非线性结合。其中,基于编码层获得的特征图具有高分辨率,而解码卷积层提取的特征图则包含更多的语义信息。因此将上述过程得到的两种特征图与非线性函数相结合能够有效提高分割精度。此外,在编码路径的最后一个卷积层使用密集卷积,能够增强特征传播和减少网络特征冗余。最后结合二值交叉熵和相似系数损失函数的特点提出了混合损失函数的概念。反向传播过程中,混合损失函数能够避免均方误差损失函数学习速率降低的问题。实验中对 LUNA16 和 Ali Tianchi 数据集中每个候选样本的轴位、冠状和矢状视图进行训练后的 MIoU (MIoU 是衡量语义分割优劣的指标,其具体定义:真实值和预测值两个集合的交集和并集之比)达到了 90.1%。

Setio 等^[24]针对当前肺结节分割存在大量假阳性结节的难题,提出了一种基于多视角的 2D-CNN 肺结节分割方法。该分割模型共分为两步。步骤一中首先通过组合实性、亚实性及大结节 3 种分割模型,来确定待分割的候选肺结节,该方法显著提高了分割模型的灵敏度。但是该步骤分割出的肺结节包括大量假阳性结节,为降低肺结节的假阳性,将步骤二中的网络框架分为 9 个通道。截取肺结节候选位置的多个不同视图(不同视图之间相隔 45°)的图像块并将其输入单个通道,将上述 9 个通道的最后一层全连接层按照不同的方式级联,从而筛选出假阳性肺结节。将提出的分割模型在 LIDC-IDRI 数据集上进行了实验验证,结果证明基于以上 9 个视图的肺结节分割结果显著优于以往的 3 个视图(矢状面、冠状面和横截面),且分割模型在假阳性为 1 和 4 时的分割灵敏度分别达到了 85.4% 和 90.1%,这证明了该分割模型的可行性。

2D-CNN 具有结构简单、训练时间短的优势,传统 U-Net 模型经过多次改进,能够同时结合待分割目标的底层及高层特征信息,从而在复杂肺部 CT 图像的分割过程中也能够取得不错的分割效果。然而单纯利用 2D-CNN 来处理 3D 肺结节的分割问

题,会使其丢失大量丰富的空间特征信息,因此还需将研究重点放在 3D-CNN 的分割过程中。

3.1.2 基于 3D-CNN 的肺结节分割方法

鉴于肺部 CT 图像是 3D 的,因此仅使用 2D-CNN 往往不能充分利用肺结节的 3D 空间信息,这就导致了肺结节的分割性能难以得到进一步的提升,不少研究人员为了充分利用肺部 CT 图像的 3D 空间信息,将研究重点放在了 3D-CNN,不同于常见的 2D-CNN,3D-CNN 的卷积核是 3D 的。图 2 给出 2D-CNN 和 3D-CNN 的结构对比图,可以看出 3D-CNN 克服了 2D-CNN 仅在 2D 图像层面滑动的弊端,获得更多的肺结节空间特征信息,从而有助于提高后续肺结节的分割精度。

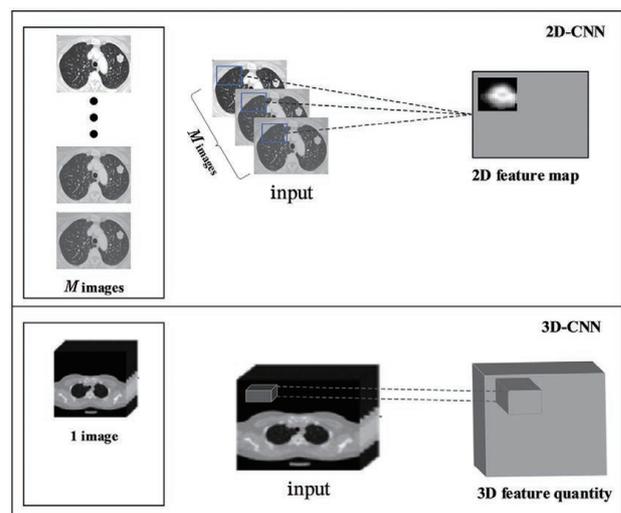


图 2 2D-CNN 和 3D-CNN 结构对比图

Fig. 2 Comparison of 2D-CNN and 3D-CNN structures

Dou 等^[25]提出一种新的 3D-CNN 框架来实现肺结节的精准分割。首先建立了一个 3D FCN,然后利用在线样本过滤方法来快速分割肺结节。实验还引入混合损失残差网络,主要根据分割出结节的大小及位置信息来降低已分割肺结节的假阳性率,从总体上提高肺结节的分割准确率。最后将提出的肺结节分割模型在 LIDC-IDRI 数据集上进行了实验,实验结果显示每扫描 2 次假阳性时能够达到 90.6% 的敏感性。Liu 等^[26]提出了一种 3D-DenseUnet 改进模型来解决传统 U-Net 结构导致下采样阶段丢失很多上下文信息的问题。3D-DenseUnet 模型共包含两部分:前者是收缩路径,用来获取精确的上下文信息,后者则对应扩张路径,能够对待分割肺结节的位置信息进行精确定位。Roy 等^[27]为实现肺结节的自动分割任务,提出了一种结合深度学习和形状驱动水平集的分割模型。

Diciotti 等^[28]针对部分肺结节存在与肺壁粘连的复杂情况,提出了一种基于 3D 半自动的肺结节分割方法。

为解决 3D-CNN 的网络结构复杂且计算量大的问题,Cao 等^[29]首次将医学知识系统引入肺结节分割任务。该模型首先利用局部几何模型的过滤器逐一生成候选分割节点,并引入医学知识,有效地简化了 3D-CNN 的分割步骤。最后通过改进后的 3D-CNN 进行训练来降低已分割出肺结节的假阳性。通过将分割实验结果与 2D-CNN 进行对比,证明了 3D-CNN 在肺结节的分割任务中更具优势。

3D-CNN 能够更加充分地利用肺部 CT 图像的空间特征信息,从而有助于提高肺结节的分割精度。大量实验结果表明,与 2D-CNN 相比,3D-CNN 能够获得更好的分割效果,但同时 3D-CNN 也存在着网络结构复杂和计算量大的缺点。

3.2 基于多网络的肺结节分割方法

多网络肺结节分割方法是肺结节分割领域发展过程中的一类分割精度相对较高的深度学习分割方法,其核心思想是采用多个基础网络架构来实现肺结节的精准分割,按照多网络实现肺结节分割的具体方式分为级联路径的卷积神经网络(cascade-path CNN)和双路径的卷积神经网络(dual-path CNN)。上述方法能够将多个基础网络进行充分结合,增强了肺结节的特征表达能力,能够捕获结节的全局和局部的特征信息,从而更加有效地提升网络的分割性能。

3.2.1 级联路径的 CNN 肺结节分割

级联路径的 CNN 的核心思想是串行连接,即将上一个网络的输出作为下一个网络的输入,从而可以提取更多不同的肺结节图像特征集合。

侯腾璇等^[30]针对肺结节种类较多的问题,提出了一个级联 3D-UNet 和全连接条件随机场(CRF)的肺结节分割模型(CRF3D-UNet)。其中,CRF3D-UNet 的前端采用的是 3D-UNet 架构,该部分主要通过整合肺结节的 3D 空间信息和上下文信息来提取不同分辨率级别的肺结节特征信息,实现肺结节的粗略分割过程,网络部分采用 CRF 技术,充分考虑肺结节图像像素之间的关联特性,利用编码像素的传统特征来优化前端输出,从而实现肺结节的精准分割。

为了加快网络的收敛,Dehmeshki 等^[31]通过在 U-Net 中引入级联的双路残差模块,使得网络的收敛速度和分割精度得到提升。与此同时,Ciampi

等^[32]提出了一种利用残差模块替代两次普通卷积的优化 U-Net 编码路径方法,对应输出 U-Net 解码路径中不同层次的肺结节分割图像,对低层分割图像进行上采样操作并将所得结果与高层分割图像的对应元素进行相加,形成肺结节多尺度融合结构,该结构不仅能起到深度监督的作用,还能加快网络收敛速度。

Xie 等^[33]针对现有方法对大规模肺部 CT 图像数据的分割效率不高及存在大量假阳性的问题,提出了一种基于端到端的融合 2D-FCN 与 3D-CNN 的肺结节分割模型。首先利用 2D-FCN 初步检测所有的肺部 CT 图像,快速识别和定位 CT 图像中的疑似结节区域,输出一张与原图尺寸相同且被标记好的图像。然后通过计算疑似结节区域的坐标信息,根据坐标值提取疑似结节的 3D 立体图像块经训练后的 3D-CNN 框架,然后根据获取的疑似结节区域的坐标信息分割出疑似肺结节的 3D 立体图像块,并利用上述分割出的图像块构建 3D-CNN 框架。最后将训练好的 3D-CNN 模型对候选结节进行分类,以达到去除假阳性的目的。在 LIDC-IDRI 数据集上,结节初步分割召回率在平均每位患者为 36.2 个假阳性时能够达到 98.2%。在去除假阳性后,假阳性为 1 和 4 时的准确率分别达到了 87.3% 和 97.0%。该框架还可以扩展到其他 3D 医学图像的分割任务中,对辅助医师的诊治具有重要应用价值。

3.2.2 双路径 CNN 肺结节分割

与上述级联路径单一串联 CNN 不同,双路径 CNN 分割方法将 2 个或多个不同的网络并行,各网络分工不同,分别用来提取肺结节的全局和局部特征,从而实现更好的分割效果。

Sun 等^[34]利用 3 个并行的 3D-CNN 来分割肺结节。该方法提出 3D 多输出的 DenseNet,实现了肺结节 3D CT 图像到类别标签的直接映射,从而获得较高的肺结节分割精度。Yuan 等^[35]利用当前主流的深度学习框架 VGG Net、IRes Net 和 Dense Net 构建基于 3D-CNN 的多分支集成学习分割模型,便于其充分利用肺结节的 3D 空间信息。该方法采用 3 种不同的网络分支来提取肺结节的深度特征,最后通过集成 3 种网络结构的分割结果来得到最终分割后的肺结节。

Nibali 等^[36]针对肺结节分割领域中假阳性率太高的问题,设计出一种能够融合肺结节多级上下文语义信息的分割算法。该算法通过构建 3 个具有

不同大小感受野的 3D-CNN, 然后改进肺结节多尺度信息的编码策略, 以实现提取特征的有效融合。最终的分割结果表明, 利用 3D 网络框架来融合肺结节的多层信息能够显著提升肺结节的分割精度。

3.3 基于 Faster R-CNN 肺结节分割方法

Faster R-CNN 是在由 Ren 等^[37]于 2017 年提

出的基于区域卷积神经网络(RCNN)和快速区域卷积神经网络(Fast R-CNN)的端对端目标检测框架基础上, 通过改进原来目标检测的网络结构得到的, 其检测速度快、精度高, 因此更加适合肺结节等小目标检测任务。图 3 给出 Faster R-CNN 肺结节检测示意图。表 2 为所选文献肺结节检测模型的结果比较。

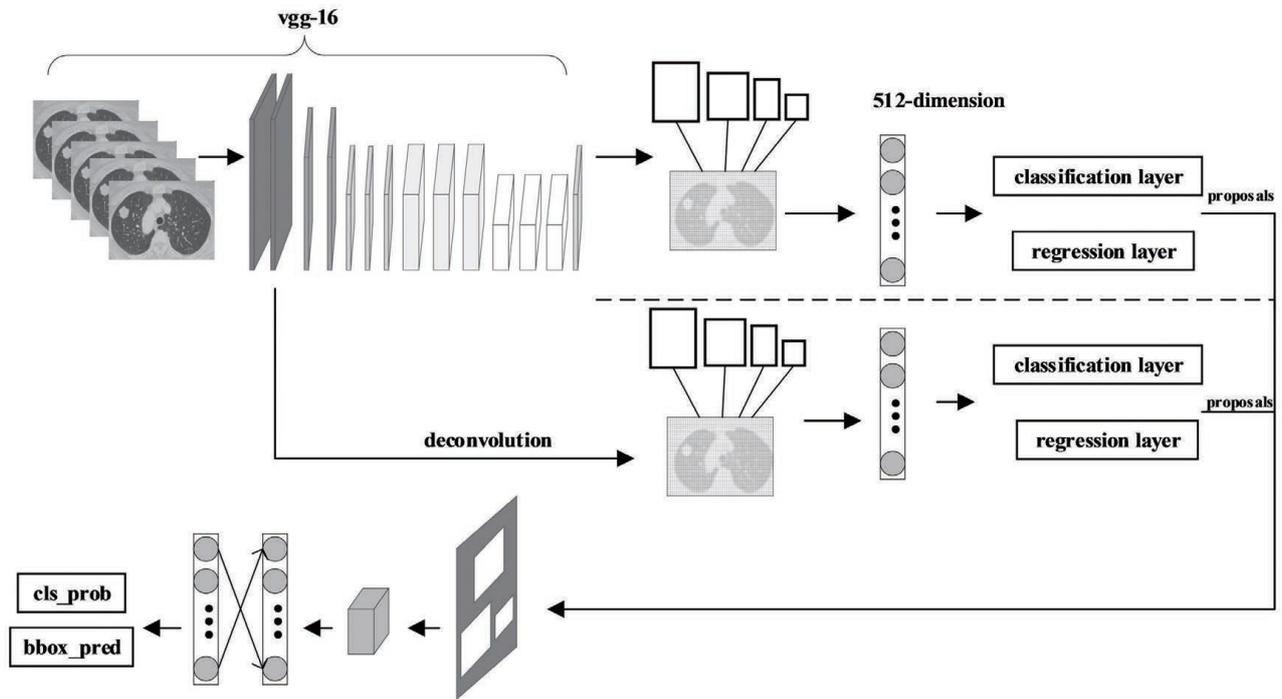


图 3 Faster R-CNN 肺结节检测示意图

Fig. 3 Schematic diagram of Faster R-CNN lung nodule detection

表 2 所选文献肺结节检测模型的结果比较

Table 2 Comparison of results of pulmonary nodule detection models in selected literatures

Reference	Time	Dataset	CT number	FP per scan	Method	Sensitivity / %	Note
Miao <i>et al.</i> ^[19]	2018	LIDC-IDRI	888	1.0 or 4.0	2D	87.3	2D FCN
Chen <i>et al.</i> ^[20]	2017	DLCST	612	6	2D	76.5	CNN
Tong <i>et al.</i> ^[22]	2018	LIDC-IDRI	888	1.0 or 20	2D	96.7 or 98.3	U-Net+ResNet
Ruan <i>et al.</i> ^[23]	2020	LUNA16	888	1.0 or 4.0	2D	90.1	LSTM+ U-Net
Setio <i>et al.</i> ^[24]	2017	LUNA16	888	1.0 or 4.0	2D	85.4 or 90.1	CNN
Dou <i>et al.</i> ^[25]	2017	LIDC-IDRI	888	219.1	3D	97.1	FCN+ResNet
Liu <i>et al.</i> ^[26]	2017	LIDC-IDRI	888	-	3D	95.8	3D-DenseNet+U-net
Cao <i>et al.</i> ^[29]	2020	LIDC-IDRI	888	1.0 or 4.0	3D	85.4	CNN
Hou <i>et al.</i> ^[30]	2020	LUNA16	888	-	3D	92.3	3D U-Net+CRF
Dehmeshki <i>et al.</i> ^[31]	2008	LIDC-IDRI	25	-	3D	93.4	U-Net+ResNet
Xie <i>et al.</i> ^[33]	2019	LUNA16	888	0.125 or 0.25	3D	73.4 or 74.4	CNN
Yuan <i>et al.</i> ^[35]	2018	LIDC-IDRI	888	-	3D	96.7 or 98.3	CNN
Xie <i>et al.</i> ^[38]	2019	LUNA16	888	-	2D+3D	86.42	Faster R-CNN
Ding <i>et al.</i> ^[39]	2017	LUNA16	888	1.0 or 4.0	2D+3D	92.2 or 94.4	Faster R-CNN+CNN
Zheng <i>et al.</i> ^[40]	2020	LIDC-IDRI	888	1.0 or 2.0	2D+3D	92.67 or 94.19	U-Net+Faster R-CNN

Xie 等^[38] 改进了 Faster R-CNN 并将其应用于肺结节分割这类小目标检测领域。原始的 Faster R-CNN 由 3 部分组成, 分别为特征提取网络、区域建议网络(RPN)及感兴趣区域分类网络(ROI)。改进后的 Faster R-CNN 使用了两个 RPN 和一个反卷积层, 并分别利用肺结节 3 个不同角度的切片训练了 3 种不同的肺结节分割模型, 最后通过融合训练好的 3 种不同分割模型得到分割后的肺结节。将本文提出的分割方法在 LUNA16 数据集上进行了实验, 分割的灵敏度达到 86.42%, 证明了该改进方法在肺结节分割步骤中的可行性。

Ding 等^[39] 为提高 Faster R-CNN 检测的准确率, 引入反卷积结构用于轴向切片上的肺结节分割。首先使用 Faster R-CNN 中的 2D RPN 来检测肺结节, 然后将其融合成 3D 候选区域并分割出肺结节, 后续使用 3D-CNN 去除分割出肺结节的假阳性。最后得到肺结节分割的平均 FROC(Free-Response Receiver Operating Characteristic) 达到了 0.893, 且在扫描 1 次和 4 次假阳性时检测模型的敏感性分别为 92.2% 和 94.4%, 这证明了上述改进方法用于肺结节分割任务是有效的。

Zheng 等^[40] 设计了一个 3D 的 Faster R-CNN 网络结构, 通过将 3D 双路径块与一个类似 U-Net 的编码-解码结构相结合来学习肺结节 CT 图像特征, 然后将 $96 \times 96 \times 96$ 的 3D 样本块输入 3D RPN 网络中, 同时利用 26 个 3D 双路径块来学习肺结节图像的高层语义信息, 最后通过集成多个网络的分割结果来得到最终的分割结果。

综上所述, 尽管深度学习在肺结节分割领域已经取得一定成果, 但尚有如下问题需要解决: 1) 肺结节的形状多样且尺寸不一, 且其在整张肺部 CT 图像的占比较小, 给肺结节的精准分割带来一定困难; 2) 部分肺结节具有与肺部组织极高的相似度, 因此在分割过程中容易造成漏检; 3) 基于 2D-CNN 的分割算法忽略了肺结节的 3D 属性, 未能充分利用肺结节的空间特征, 从而导致分割出的肺结节存在大量假阳性结果; 4) 深层网络在训练的过程中, 往往容易出现梯度消失或梯度爆炸现象, 因此未来还需探索更加有效的肺结节分割方法。

4 深度学习在肺结节分类中的应用

在完成肺结节的分割后, 还需对肺结节的良恶性做出准确判断。随着近年来深度学习技术在

医学图像处理领域的快速发展, 越来越多的研究人员将深度学习方法应用到了肺结节分类中。当前在肺结节分类领域利用率较高的深度学习技术主要包括深度置信网络(DBN)、深度卷积生成对抗网络(DCGAN)、堆叠降噪自动编码器(SDAE)和 CNN。

4.1 DBN

与传统 CNN 判别模型不同, DBN 是一个概率生成模型, 通过计算样本和标签之间的联合分布, 并训练神经元间的权重, 使得整个神经网络按最大概率来生成训练数据。DBN 的应用范围广泛, 既可以作为自编码器用于无监督学习, 也可以用作分类器进行监督学习。

杨佳玲等^[41] 从分割出的肺结节图像数据中提取出 87 个肺结节的影像组学特征作为肺结节的特征表示。选择一个具有 5 层网络的 DBN 架构来完成肺结节的分类任务, 该网络共包含 3 个隐藏层, 其中输入数据为提取的 87 维肺结节影像组学特征, 输入层与第一个隐藏层构成了第一个受限波尔兹曼机(RBM), 并将第一个隐藏层的输出作为下一个隐藏层的输入进行训练, 然后根据反向传播算法产生的损失函数进行调参。最后分析隐藏层的层数及结点数目对该网络分类性能的影响。实验结果表明, 当对应的结点数为 90, 120, 90 时 DBN 中的 3 个隐藏层达到了模型最优的训练效果, 最终肺结节分类准确率为 95.3%。图 4 表示 DBN 分类器的具体结构。

刘露等^[42] 针对目前模型对孤立性肺结节(SPN)分类准确率低的问题, 提出了一个基于 DBN 的 SPN 分类模型。首先对 SPN 图像进行规整化处理并将其作为 DBN 的输入进行无监督训练, 然后利用网络对带有标签的 SPN 图像进行训练, 并通过微调以得到最终的 DBN 分类模型。最后利用训练好的 DBN 分类模型在 SPN 测试图像集上实现分类。将提出的 DBN 分类模型与经典机器学习分类模型 SVM 的分类结果进行对比, 得出 DBN 分类模型的分类准确率达到 86%, 其分类结果显著优于 SVM。

4.2 DCGAN

徐久强等^[43] 针对肺结节样本种类数目分布不均的问题, 首次将 DCGAN 引入肺结节的分类任务。DCGAN^[44] 能够解决原始 GAN^[45] 中存在的稳定性不足的问题。为避免出现过拟合现象, 分类模型根据输入的肺结节图像数据, 随机生成与输入图

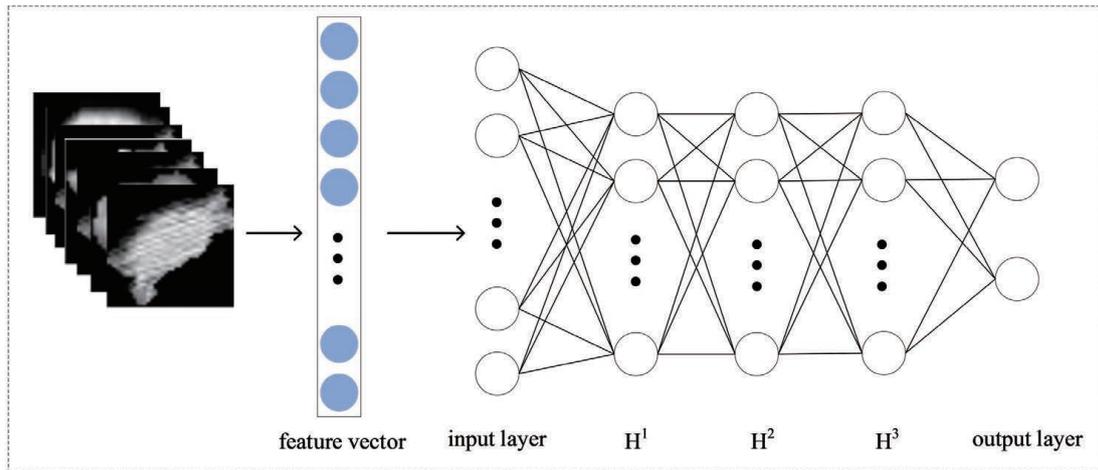


图 4 DBN 分类器的具体结构

Fig. 4 Specific structure of DBN classifier

像具有相似纹理特征的多张图像,并将其用来训练 DCGAN 模型。同时改进 DCGAN 模型的优化函数,使得改进后的 DCGAN 在生成图像的过程中具有较好的抗噪能力并能够实现肺结节的 1~5 级分类。实验结果表明,改进的 DCGAN 中 G 模型在生成图像时的抗噪能力较强,且新生成的肺结节图像数据中约有 90.42% 的图像被判别为真实图像, D 模型在肺结节具体等级分类上的准确率达到 70.89%, 良恶性分类的准确率为 80.13%。结果证明该模型分类准确率较高,且有着不错的抗噪声能力。

4.3 SDAE

自编码器(AE)是一个自监督学习算法,其在训练时不需要带有标记的样本数据,而是由输入数据产生标签,其工作原理为通过学习函数 $h(x) = x$, 使得训练后的网络输出尽可能接近输入,这样就达到了自动提取图像特征的目的。降噪自动编码器(DAE)在 AE 的基础上进行改进,通过对输入层的数据添加噪声,实现防止模型出现过拟合的功能,进而使得到的编码器更加鲁棒。SDAE 则是通过将多个 DAE 进行堆叠而形成的一个深度架构。经 SDAE 训练后的诊断模型对噪声信息不敏感,且鲁棒性强。

Lu 等^[46]利用 SDAE 来完成肺结节分类任务。由于 SDAE 的输入为固定大小的图像,因此为了适应其输入,将原来像素为 28×28 的肺部图像转化为维度为 784 的特征向量。利用 3 层 SDAE 网络进行无监督训练,完成肺结节的特征提取,其中第一、二隐藏层分别对应 200、100 的神经元,最后经 SDAE 提取的肺结节特征向量用于后续肺结节的分

类。罗嘉滢等^[47]针对因深度学习算法提取的肺结节特征不足而导致分类精度不高的问题,提出了一种基于 DAE 的肺结节分类方法。实验首先对肺结节 CT 图像进行预处理,然后在基于极限学习机的 DAE 中引入流形学习,从而形成无监督的广义 DAE,利用 DAE 逐层提取肺结节 CT 图像特征,并利用不同的特征融合策略对提取的肺结节特征进行有效融合,最终完成肺结节的分类任务。实验结果表明,上述方法得到的肺结节分类准确率为 94.72%,能够显著提升肺结节的分类性能。

4.4 CNN

相对于上述无监督和半监督学习,更多研究者倾向于利用有监督的学习方法实现肺结节分类。Shen 等^[48]提出了一种利用多尺度池化层替代最大池化层的深度学习分类方法。利用不同的卷积层区域映射来生成肺结节的多尺度特征,随后将多个 CNN 并行,以便能同时处理多个不同尺度的肺结节图像。为加速网络收敛,Shen 等^[49]在上述研究的基础上提出了一种多裁剪卷积神经网络(MC-CNN),通过将文献[48]提到的多个 CNN 替换为具有针对性的用于对肺结节恶性度进行分类的多裁剪池化结构来实现肺结节分类。Dey 等^[50]提出了一种可解释的多任务学习卷积神经网络(MTL-CNN),通过将肺结节的分割与分类任务进行联合学习,提高了肺结节的分类效率。

此外,为提高肺结节的分类精度,一些研究者提出了基于特征级或决策级的融合策略。Setio 等^[51]提出了一种从肺结节图像中自动学习判别性特征的肺结节分类方法。该方法通过融合 3 个候选检测器的检测结果得到肺结节的候选位置,并将其作为多

视图网络的输入,然后利用集成学习方法对输出结果进行组合,从而得到肺结节的最终分类结果。

上述分类方法多侧重于 2D 肺结节 CT 图像研究,主要利用肺结节某张切片上的病灶信息来实现肺结节的良恶性诊断。但在临床诊断过程中,医生为了对肺结节病灶做出准确诊断,往往会参考肺部病灶与其周围组织或器官的关系。因此,不少研究人员将研究重点转向肺结节的 3D CT 图像。Kuo 等^[52]设计了一种具有 3D 双路径网络特征的梯度增强方法,该方法获得的肺结节分类准确率相比 2D CNN 提高了 3% 左右,有力证明 3D CNN 的可行性。Lin 等^[53]为提高肺结节的分类准确率,提出了一种基于残差网络的肺结节分类模型,该方法为避免随着网络层数的加深而造成的梯度消失问题,构建了一个 26 层的残差网络用于肺结节的分类。最后在 LIDC-IDRI 数据集上进行测试,得到的分类准确率达到 97.53%。

与此同时,Xia 等^[54]提出一种基于多视图知识的协作式(MV-KBC)多任务深度学习框架来解决肺结节异质性建模困难的问题,该模型将 3D 肺结节分为 9 个固定视图。针对每个视图分别构建一个基于知识的协作(KBC)子模型,设计了 3 种类型的图像补丁来微调预训练好的 3 个 ResNet-50 网络,这 3 个 ResNet-50 网络分别表示肺结节的整体外观、体素和形状异质性。最后通过联合 9 个 KBC 子模型对肺结节进行自适应加权分类,并在误差反向传播过程中进行学习,使得 MV-KBC 模型能够以端到端方式进行训练。最终实验结果表明,MV-KBC 模型对肺结节的分类准确率达到 91.60%,显著优于以往的肺结节分类方法。Siegel 等^[55]为提高肺结节的分类效率,提出了一种基于循环神经网络(RNN)的分类模型,该分类模型的核心思想是利用 RNN 的分层结构,同时训练诊断网络的每层分类任务,以此来提高肺结节的分类效率。实验结果证明,将 RNN 引入肺结节分类算法时,其诊断效率与当前最先进的 3D-CNN 算法相比提高了 3 倍。

尽管当前基于深度学习的肺结节良恶性分类算法取得了不错的效果,但由于肺部等医学影像数据的稀缺,对肺结节的标注会耗费大量的人力和物力,因而应将后续分类算法开发的重点放在基于半监督或无监督的深度学习技术,随着生成对抗网络的发展,若能生成有效的肺部图像数据,可大幅降低肺结节数据的标注成本。此外,随着栈式自动编码器(SAE)^[56]和受限玻尔兹曼机(RBM)^[57]等无监督学

习方法的逐渐应用,可用标记数据较少的问题可能会得到改善。

4.5 迁移学习

有监督的深度学习分类任务需要大量的人工标注数据,而在医学领域,数据集的收集与标注往往需要多个经验丰富的该领域专家共同完成,且标注时间长,使得样本数据的标注成本非常高,这就需要一种在有限数据资源条件下满足深度学习的分类方法。当前解决这个问题的一种方法是数据增强技术,通过对原始图像进行旋转、缩放、裁剪等步骤来达到增大数据量的目的,但实际上数据增强技术并未创建真正的样本,所以有待继续发展。另外一种能够有效解决样本量不足的方法就是迁移学习。使用迁移学习能够解决已标记的医学图像样本数量不足的问题,从而更加有利于训练 CNN 诊断模型。Hussein 等^[58]首次将迁移学习的思想应用于 3D-CNN 的肺结节分类任务中。使用肺结节图像数据在已用 100 万段视频训练过的网络上进行迁移学习,通过对原始网络参数进行微调来达到肺结节分类的目的,该方法有效地解决了标注样本缺乏的问题。

5 结束语

近年来随着深度学习的快速发展,其在医学图像诊断领域取得了长足的进步。在肺结节诊断领域,研究人员已经进行了大量相关研究实验,并取得了较为显著的研究成果。深度学习技术在肺结节的分割和分类任务方面有着良好的应用前景,从单网络分割方法中的 2D-CNN、3D-CNN 发展到多网络分割中的级联路径 CNN、双路径 CNN,再发展到 Faster-RCNN、大量无监督学习算法和迁移学习。其分割和分类的各项技术指标和诊断性能都在不断提升。

当然,深度学习应用于肺结节的诊断任务仍面临着许多挑战。因此基于深度学习模型架构对肺结节的分割与分类方法进行了适当归纳,现将肺结节诊断领域的研究难点总结如下。

1) 当前开放的肺部 CT 影像数据众多,不同研究人员提出的肺结节诊断模型所使用的肺结节数据集及评价标准不一,因此无法直接通过对比其诊断结果来判断模型的性能优劣。

2) 缺乏标注好的肺结节样本数据,且样本数据内各类别分布不均,导致当前以监督学习为主的肺结节诊断模型极易产生过拟合现象。尽管迁移学

习可以从海量图像数据中提取图像的高层语义信息,并将其迁移到肺结节样本数据中,从而减少过拟合现象的出现,但是迁移学习会带来负迁移问题,且源样本和目标样本的低层图像特征有着较大差异,因此,如何避免负迁移对提取肺结节抽象特征的影响是一个值得研究的问题。

3) 肺结节在医学图像处理领域属于小目标病灶,与一般图像处理中的较大目标相比,小目标存在体积小、信噪比低以及细节特征不完整等特点,深度神经网络中的池化层在压缩特征图的过程中往往会增大部分信息的损失,这就导致肺结节分割的准确率不高。因此如何在特征提取过程中减少或避免小目标图像的特征信息损失,或者应采用何种手段对小目标区域的特征信息进行增强具有重要的研究前景及价值。

4) 当前深度学习网络的内部结构尚不完全透明,致使其存在可解释性较差的问题,而在计算机辅助医学图像诊断领域,通常需要更多的理论支持来增强其可解释性,从而提高深度学习辅助诊断疾病在医疗领域的接受度。

5) 研究者设计的深度学习医学图像诊断模型同医院临床之间的交流较少,从而导致设计出的诊断网络不适用于临床,此外,计算机辅助诊断系统还未与医院现存的影像系统、医院信息系统进行较好的集成,因此未能建立真正应用于实际环境的计算机辅助诊断系统,未真正缓解医生的诊断负担并提高其诊断效率。

在未来肺结节的研究工作中,可侧重于以下几点进行研究。

1) 进一步提高肺结节的分割精度。肺结节分割的好坏对提取肺部病变区域特征进而进行后续肺结节的分类至关重要,但现有的肺结节分割研究具有一定针对性,仍不能适用于所有类型的肺结节,因此应将后续研究重点放到端到端的肺结节自动分割模型上。

2) 受肺结节数据集自身情况的限制,当前医生标注好的肺部 CT 数据十分缺乏,这也是医学图像数据库中普遍面临的难题。当前研究人员提出的肺结节诊断方法多为监督学习方法,但现实情况主要是肺部 CT 图像数据库中大量未标注的图像数据。例如 Kaggle 网站上举办的大型肺癌诊断竞赛,其给出的训练数据已不再标注病变区域,而只是简单给出单张肺部 CT 是否为肺癌的结论。因此,下一步的模型训练正逐步实现强监督到弱监督再到无

监督的学习演变。值得注意的是,深度学习算法通过完成低层到高层的特征提取步骤而获得较为理想的特征表示方式,继而形成端到端的输出。但在实际肺结节诊断中,DBN、SDAE 和 CNN 等常用的深度学习模型主要被用来完成肺结节的特征提取与分类任务,而肺结节的分割任务一般需要结合其他算法进行。从临床实用性来看,若能够将肺结节分割和分类任务串联为一个完整的诊断模型,由分割结果作为分类模型的输入,可能更具临床实用性。Faster R-CNN 实现了肺结节分割和分类流程的一体化,从而大幅降低了整体算法设计的复杂度,是肺结节诊断算法的一个潜在发展方向。

参 考 文 献

- [1] Yang F, Wei G H, Cao H, et al. Research progress on content-based medical image retrieval[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2020, 57(6): 060003.
杨锋, 魏国辉, 曹慧, 等. 基于内容的医学图像检索研究进展[J]. *激光与光电子学进展*, 2020, 57(6): 060003.
- [2] Kermany D S, Goldbaum M, Cai W J, et al. Identifying medical diagnoses and treatable diseases by image-based deep learning [J]. *Cell*, 2018, 172(5): 1122-1131.
- [3] le Cun Y, Boser B, Denker J S, et al. Backpropagation applied to handwritten zip code recognition[J]. *Neural Computation*, 1989, 1(4): 541-551.
- [4] Kodirov E, Xiang T, Gong S G. Semantic autoencoder for zero-shot learning [C] // 2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), July 21-26, 2017, Honolulu, HI, USA. New York: IEEE Press, 2017: 4447-4456.
- [5] Zou M, Conzen S D. A new Dynamic Bayesian Network (DBN) approach for identifying gene regulatory networks from time course microarray data [J]. *Bioinformatics*, 2005, 21(1): 71-79.
- [6] Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton G E. ImageNet classification with deep convolutional neural networks [J]. *Communications of the ACM*, 2017, 60(6): 84-90.
- [7] Armato S G, Roberts R Y, McNitt-Gray M F, et al. The Lung Image Database Consortium (LIDC) and Image Database Resource Initiative (IDRI): a completed reference database of lung nodules on CT scans. [J]. *Academic Radiology*, 2007, 14(12): 1455-1463.
- [8] Shelhamer E, Long J, Darrell T. Fully convolutional

- networks for semantic segmentation [J]. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 2017, 39(4): 640-651.
- [9] LUNA16-results[EB/OL]. (2019-12-31) [2020-11-05]. <https://luna16.grand-challenge.org/Results/>.
- [10] Kuan K, Ravaut M, Manek G, et al. Deep learning for lung cancer detection: tackling the kaggle data science bowl 2017 challenge[EB/OL]. (2017-05-26) [2020-11-05]. <https://arxiv.org/abs/1705.09435>.
- [11] Trial summary-learn-NLST: the cancer data access system[EB/OL]. (2019-12-31) [2020-11-05]. <https://biometry.nci.nih.gov/cdas/learn/nlst/trial-summary/>.
- [12] Danish lung cancer screening trial(DLCST). [EB/OL]. (2019-12-31) [2020-11-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00496977>.
- [13] Aggarwal P, Vig R, Sardana H K. Semantic and content-based medical image retrieval for lung cancer diagnosis with the inclusion of expert knowledge and proven pathology[C]//2013 IEEE Second International Conference on Image Information Processing, December 9-11, 2013, Shimla, India. New York: IEEE, 2014: 14029735.
- [14] van Ginneken B, Armato S G III, de Hoop B III, et al. Comparing and combining algorithms for computer-aided detection of pulmonary nodules in computed tomography scans: the ANODE09 study[J]. Medical Image Analysis, 2010, 14(6): 707-722.
- [15] Ali Tianchi Data[EB/OL]. (2019-12-31) [2020-11-05]. <https://tianchi.ali-yun.com/competition/entrance/231601/information>.
- [16] Havaei M, Davy A, Warde-Farley D, et al. Brain tumor segmentation with deep neural networks[J]. Medical Image Analysis, 2017, 35: 18-31.
- [17] Long J, Shelhamer E, Darrell T. Fully convolutional networks for semantic segmentation[C]//2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), June 7-12, 2015, Boston, MA, USA. New York: IEEE Press, 2015: 3431-3440.
- [18] Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-net: convolutional networks for biomedical image segmentation[M]//Navab N, Hornegger J, Wells W M, et al. Medical image computing and computer-assisted intervention-MICCAI 2015. Lecture notes in computer science. Cham: Springer, 2015, 9351: 234-241.
- [19] Miao G, Li C F. Detection of pulmonary nodules CT images combined with two-dimensional and three-dimensional convolution neural networks[J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2018, 55(5): 051006. 苗光, 李朝锋. 二维和三维卷积神经网络相结合的 CT 图像肺结节检测方法[J]. 激光与光电子学进展, 2018, 55(5): 051006.
- [20] Chen S H, Qin J, Ji X, et al. Automatic scoring of multiple semantic attributes with multi-task feature leverage: a study on pulmonary nodules in CT images [J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2017, 36(3): 802-814.
- [21] Han Y, Ye J C. Framing U-net via deep convolutional framelets: application to sparse-view CT [J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2018, 37(6): 1418-1429.
- [22] Tong G F, Li Y, Chen H R, et al. Improved U-Net network for pulmonary nodules segmentation [J]. Optik, 2018, 174: 460-469.
- [23] Ruan H Y, Chen Z L, Cheng Y S, et al. Detection of pulmonary nodules based on C-3D deformable convolutional neural network model [J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2020, 57(4): 041013. 阮宏洋, 陈志澜, 程英升, 等. C-3D 可变形卷积神经网络模型的肺结节检测 [J]. 激光与光电子学进展, 2020, 57(4): 041013.
- [24] Setio A A A, Traverso A, de Bel T, et al. Validation, comparison, and combination of algorithms for automatic detection of pulmonary nodules in computed tomography images: the LUNA16 challenge [J]. Medical Image Analysis, 2017, 42: 1-13.
- [25] Dou Q, Chen H, Jin Y M, et al. Automated pulmonary nodule detection via 3D ConvNets with online sample filtering and hybrid-loss residual learning[M]//Descoteaux M, Maier-Hein L, Franz A, et al. Medical image computing and computer assisted intervention-MICCAI 2017. Lecture notes in computer science. Cham: Springer, 2017, 10435: 630-638.
- [26] Liu S, Xie Y, Jirapatnakul A, et al. Pulmonary nodule classification in lung cancer screening with three-dimensional convolutional neural networks[J]. Journal of Medical Imaging, 2017, 4(4): 041308.
- [27] Roy R, Chakraborti T, Chowdhury A S. A deep learning-shape driven level set synergism for pulmonary nodule segmentation[J]. Pattern Recognition Letters, 2019, 123: 31-38.
- [28] Diciotti S, Picozzi G, Falchini M, et al. 3-D segmentation algorithm of small lung nodules in spiral CT images[J]. IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine, 2008, 12(1): 7-19.
- [29] Cao H C, Liu H, Song E M, et al. Dual-branch residual network for lung nodule segmentation [J]. Applied Soft Computing, 2020, 86: 105934.

- [30] Hou T X, Zhao J J, Qiang Y, et al. Pulmonary nodules segmentation based on CRF 3D-UNet structure [J]. *Computer Engineering and Design*, 2020, 41(6): 1663-1669.
侯腾璇, 赵涓涓, 强彦, 等. CRF 3D-UNet 肺结节分割网络 [J]. *计算机工程与设计*, 2020, 41(6): 1663-1669.
- [31] Dehmeshki J, Amin H, Valdivieso M, et al. Segmentation of pulmonary nodules in thoracic CT scans: a region growing approach [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2008, 27(4): 467-480.
- [32] Ciompi F, Chung K, van Riel S J, et al. Towards automatic pulmonary nodule management in lung cancer screening with deep learning [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 46479.
- [33] Xie H T, Yang D B, Sun N N, et al. Automated pulmonary nodule detection in CT images using deep convolutional neural networks [J]. *Pattern Recognition*, 2019, 85: 109-119.
- [34] Sun W Q, Zheng B, Qian W. Automatic feature learning using multichannel ROI based on deep structured algorithms for computerized lung cancer diagnosis [J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2017, 89: 530-539.
- [35] Yuan Z G, Bi L X, Hui H G. Survey on medical image computer aided detection and diagnosis systems [J]. *Journal of Software*, 2018, 15(6): 56-64.
- [36] Nibali A, He Z, Wollersheim D. Pulmonary nodule classification with deep residual networks [J]. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2017, 12(10): 1799-1808.
- [37] Ren S Q, He K M, Girshick R, et al. Faster R-CNN: towards real-time object detection with region proposal networks [J]. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 2017, 39(6): 1137-1149.
- [38] Xie Y T, Xia Y, Zhang J P, et al. Knowledge-based collaborative deep learning for benign-malignant lung nodule classification on chest CT [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2019, 38(4): 991-1004.
- [39] Ding J, Li A X, Hu Z Q, et al. Accurate pulmonary nodule detection in computed tomography images using deep convolutional neural networks [M] // Descoteaux M, Maier-Hein L, Franz A, et al. *Medical image computing and computer assisted intervention-MICCAI 2017. Lecture notes in computer science*. Cham: Springer, 2017, 10435: 559-567.
- [40] Zheng S Y, Guo J P, Cui X N, et al. Automatic pulmonary nodule detection in CT scans using convolutional neural networks based on maximum intensity projection [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2020, 39(3): 797-805.
- [41] Yang J L, Zhao J J, Qiang Y, et al. A classification method of pulmonary nodules based on deep belief network [J]. *Science Technology and Engineering*, 2016, 16(32): 69-74.
杨佳玲, 赵涓涓, 强彦, 等. 基于深度信念网络的肺结节良恶性分类 [J]. *科学技术与工程*, 2016, 16(32): 69-74.
- [42] Liu L, Yang P L, Sun W W, et al. DBN classifier for classification of benign and malignant solitary pulmonary nodule [J]. *Journal of Harbin University of Science and Technology*, 2018, 23(3): 9-15.
刘露, 杨培亮, 孙巍巍, 等. 深度置信网络对孤立性肺结节良恶性的分类 [J]. *哈尔滨理工大学学报*, 2018, 23(3): 9-15.
- [43] Xu J Q, Hong L P, Zhu H B, et al. Generative adversarial networks for the classification of lung nodules malignant [J]. *Journal of Northeastern University (Natural Science)*, 2018, 39(11): 1556-1561.
徐久强, 洪丽萍, 朱宏博, 等. 一种用于肺结节恶性度分类的生成对抗网络 [J]. *东北大学学报(自然科学版)*, 2018, 39(11): 1556-1561.
- [44] Choi Y, Choi M, Kim M, et al. StarGAN: unified generative adversarial networks for multi-domain image-to-image translation [C] // 2018 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, June 18-23, 2018, Salt Lake City, UT, USA. New York: IEEE Press, 2018: 8789-8797.
- [45] Hsu S Y, Yang C Y, Huang C C, et al. SemiStarGAN: semi-supervised generative adversarial networks for multi-domain image-to-image translation [M] // Jawahar C V, Li H D, Mori G, et al. *Computer vision-ACCV 2018. Lecture notes in computer science*. Cham: Springer, 2019, 11364: 338-353.
- [46] Lu X, Gu Y, Yang L, et al. Multi-level 3D densenets for false-positive reduction in lung nodule detection based on chest computed tomography [J]. *Current Medical Imaging*, 2020, 16(8): 1004-1021.
- [47] Luo J Y, Zhao J J, Qiang Y, et al. Lung nodules diagnosis using multi-features generalized deep auto-encoder based on extreme learning machine [J]. *Computer Engineering and Design*, 2019, 40(1): 154-160.
罗嘉滢, 赵涓涓, 强彦, 等. 基于多特征广义深度自编码的肺结节诊断方法 [J]. *计算机工程与设计*, 2019, 40(1): 154-160.

- [48] Shen W, Zhou M, Yang F, et al. Multi-scale convolutional neural networks for lung nodule classification[M]//Shen W, Zhou M, Yang F, et al. Information processing in medical imaging. Lecture notes in computer science. Cham: Springer, 2015, 9123: 588-599.
- [49] Shen W, Zhou M, Yang F, et al. Multi-crop convolutional neural networks for lung nodule malignancy suspiciousness classification[J]. Pattern Recognition, 2017, 61: 663-673.
- [50] Dey R, Lu Z J, Hong Y. Diagnostic classification of lung nodules using 3D neural networks [C]//2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018), April 4-7, 2018, Washington, DC, USA. New York: IEEE Press, 2018: 774-778.
- [51] Setio A A A, Ciampi F, Litjens G, et al. Pulmonary nodule detection in CT images: false positive reduction using multi-view convolutional networks [J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2016, 35(5): 1160-1169.
- [52] Kuo C F J, Huang C C, Siao J J, et al. Automatic lung nodule detection system using image processing techniques in computed tomography[J]. Biomedical Signal Processing and Control, 2020, 56: 101659.
- [53] Lin Z Z, Wang G T, Fu Q S, et al. Benign and malignant classification model of pulmonary nodules based on residual neural network[C]//Proceedings of the 2019 International Conference on Big Data, Electronics and Communication Engineering (BDECE 2019), November 24-25, 2019, Beijing, China. Paris: Atlantis Press, 2019: 164-167.
- [54] Xia X, Brain K. W-net: a deep model for fully unsupervised image segmentation [EB/OL]. (2017-11-22) [2020-11-05]. <https://arxiv.org/abs/1711.08506>.
- [55] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2020, 70(1): 7-30.
- [56] Yuan X F, Huang B, Wang Y L, et al. Deep learning-based feature representation and its application for soft sensor modeling with variable-wise weighted SAE [J]. IEEE Transactions on Industrial Informatics, 2018, 14(7): 3235-3243.
- [57] Lu N, Li T F, Ren X D, et al. A deep learning scheme for motor imagery classification based on restricted boltzmann machines[J]. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 2017, 25(6): 566-576.
- [58] Hussein S, Cao K L, Song Q, et al. Risk stratification of lung nodules using 3D CNN-based multi-task learning[M]//Niethammer M, Styner M, Aylward S, et al. Information processing in medical imaging. Lecture notes in computer science. Cham: Springer, 2017, 10265: 249-260.