

非剛体レジストレーションを利用した 3次元胸部CT像の位置合わせと 多発性小肺結節の経過観察支援への応用

内藤 英智[†], 陳 斌[†], 森 健策[†], 末永 康仁[†], 北坂 孝幸^{††},
高島 博嗣[‡], 森 雅樹^{‡‡}, 名取 博^{‡‡‡}

[†]名古屋大学 ^{††}愛知工業大学 [‡]札幌南三条医院 ^{‡‡}札幌厚生病院 ^{‡‡‡}恵和会西岡病院

多発性小肺結節の症例では、医師の手による検出及び、経時変化の観察には多大な労力が必要となる。そのため、計算機による半自動化手法が求められている。本稿では、局所濃淡特徴に基づいた3次元胸部X線CT画像からの多発性小肺結節の検出手法及び、結節の重心点間距離、および体積や平均CT値等の特徴量変化を用いた結節の同定手法を提案する。胸部X線CT像3症例14画像に対して本手法を適用した結果、同定成功率が83.3%(30組中36組)であった。

Methods for identifying small pulmonary nodules on follow-up CT scans using non-rigid registration

Hideto NAITO[†] Bin CHEN[†] Kensaku MORI[†] Yasuhito SUENAGA[†] Takayuki KITASAKA^{††}
Hirotosugu TAKABATAKE[‡] Masaki MORI^{‡‡} Hiroshi NATORI^{‡‡‡}
[†] Knowledge Engineering Dept., Doshisha University
^{††} Graduate School of Engineering, Doshisha University

This paper presents new methods for enabling physicians to easily observe follow-up CT scans. First, we detect nodules from 3D X-ray CT images based on local intensity structure analysis. Next, we co-register follow-up CT scans based on non-rigid registration to find correspondence of nodules automatically detected from all the CT scans. We applied this method to three cases including 14 images of multiple metastasis lung nodules. In this experiment we used the nodules automatically extracted by our method. The rate of assigning correct ID to each nodule turned out to be 83.3% (30/36).

1 はじめに

現在の医療分野では、人体内部の診断を効率的に行うために、CT像やMRI像などの3次元医用画像が用いられている。CT像による検査は、従来の検査方法と比較して空間分解能が高く、人体の断層画像(スライス)を用いるため、周囲構造の重なりによる影響を受けない。そのため、肺がんの形態や進展範囲を的確に診断するのに欠かせない検査法となっている。その一方で、一回の撮影で得られるスライスの枚数が数百枚と膨大であるため、読影に必要な時間が増加し、医師にとって大きな負担となっている。そのような負担を軽減す

るために、計算機支援画像診断(CAD:Computer-Aided Diagnosis)システムの開発が期待されている。CADシステムの持つ機能として、人体内部の可視化、病変部の検出、良悪性鑑別、病変部の経時追跡、病変部の経時変化の定量的評価などの各種機能が挙げられる。本論文ではその中でも、病変部(肺結節)の検出および肺結節の経時追跡に関する研究結果について報告する。

3次元胸部CT像からの肺結節検出手法は、これまで多くの研究が行われてきた¹⁾²⁾。倉光ら¹⁾は、ガウス型平滑化とヘッセ行列の固有値に基づいて局所的な3次元曲面形状を算出し、肺結節と

血管の識別を行っている。廣瀬ら²⁾は、GA テンプレートマッチングと高次局所自己相関特徴および、LWTM (Lung Wall Template Matching) 法を用いた検出手法を提案している。CAD に応用することを考えると、これら従来研究の検出精度は未だ十分ではない。

経時 CT 像間での肺結節対応付けの研究は近年盛んに行われている^{3) 4)}。福井ら³⁾は、2つの胸部経時 CT 像に対して非剛体レジストレーション⁸⁾を適用することによって肺結節を含む肺野内構造物の位置合わせを行う手法を提案している。この手法では、対応関係決定のための尺度として重心点間距離を用いている。日野ら⁴⁾は、スライス単位での位置あわせと、局所的な位置あわせを組み合わせた位置あわせ手法を提案している。この手法では領域の重なり合いを用いて対応関係を決定している。これらの手法は、基本的に1対1の対応付けのみを考えているため、結節の経時変化により、結節数が変化した場合に誤対応が発生するという問題がある。

本研究の目的は経時胸部 X 線 CT 像を用いた多発性小肺結節の経過観察を支援するシステムを開発することである。本論文ではその中でも、システムの基礎となる胸部 CT 像からの肺結節の自動検出手法と経時 CT 像群内で個々の肺結節の同定を行う手法について報告する。

以下、第2章で、提案する肺結節自動検出手法について述べ、第3章で肺結節経時追跡について詳細に述べる。第4章で実験を行い第5章で考察を行う。最後に第6章で本論文をまとめ、将来の課題にふれる。

2 結節の自動検出

本研究で対象としている多発性肺小結節は図1に示したように、CT 像上では通常充実型の塊状陰影または結節影として観察される。結節影や塊状陰影は塊状構造の中心部に向かって CT 値が上昇するため、結節の検出にヘッセ行列に基づく塊状構造強調フィルタ⁷⁾ (blob structure enhancement filter: BSE フィルタ) を用いる。

2.1 マルチスケール塊状構造強調フィルタ

入力とする CT 像を $F = \{f_{xyz}\}$ とする。

BSE フィルタ半径 r を BSE フィルタのスケールと記述する。単一スケールの BSE フィルタでは一



図1 結節の例

定のサイズの結節しか検出できない。肺結節の場合、小さなものは 2mm 程度から、大きなものは 20mm を超えることから、複数スケールの BSE フィルタを適用する必要がある。そこで、本手法では各画素に対して R 個のスケール、 r_i ($i = 1, \dots, R$) で BSE フィルタを適用する。

マルチスケール BSE フィルタ $MSBSE(x, y, z)$ を、

$$MSBSE(x, y, z) = \max_{r_i} r_i^\gamma BSE_{r_i}(x, y, z) \quad (1)$$

のように定義する。 γ はフィルタ出力の補正具合をコントロールするパラメータである。 $BSE_r(x, y, z)$ はフィルタサイズを r 、注目画素を (x, y, z) としたときの BSE フィルタの出力値である。このとき、最大出力となったフィルタサイズを画素 (x, y, z) に対する最適なフィルタサイズとし、 $r_{x,y,z}^*$ と記述する。

2.2 処理手順

マルチスケール BSE フィルタを用いた肺結節検出手法の処理手順について述べる。入力は胸部 X 線 CT 像である。以下、検出処理について具体的に述べる。

(1) マルチスケール BSE フィルタ処理 肺野領域画像 L に対して, $T_{CT} [H.U.]$ でしきい値処理を行い, 肺結節領域および血管・気管支壁を含むような領域を得る. 得られた領域に対してマルチスケール BSE フィルタを適用し, 塊状構造強調画像 $B = \{b_{xyz}\}$ を得る. 塊状構造強調画像 B に対して T_{bse} でしきい値処理を施し, $b_{xyz} > T_{bse}$ となる領域を得る. 得られた領域の各連結成分を初期肺結節候補領域とし, $C_n (n = 1, \dots, N)$ と記す. C_n の体積を v_n とする.

(2) 最適スケール推定 初期肺結節候補領域 C_n において, BSE フィルタの最大出力値である $maxBSE_n$ を

$$maxBSE_n = \max_{(i,j,k) \in C_n} b_{ijk} \quad (2)$$

によりもともめ, 初期肺結節候補領域 C_n において $maxBSE_n$ に対応する点を $(i_n^*, j_n^*, k_n^*) \in C_n$ とする. 初期肺結節候補領域 C_n の最適スケールを $r_n^* = r_{i_n^* j_n^* k_n^*}$ とする.

(3) しきい値処理 ステップ (2) で得られた r_n^* は初期肺結節候補領域 C_n に対応する構造物の大きさに依存すると考えられる. 一般的に, 大きな構造物ほど v_n , $maxBSE_n$ は大きくなるため, r_n^* に応じたしきい値が必要となる. v_n , $maxBSE_n$ それぞれに対するしきい値を, $T_v^{(r)}$, $T_{maxBSE}^{(r)}$ とし, $v_n > T_v^{(r)}$, $maxBSE_n > T_{maxBSE}^{(r)}$ を満たす領域を肺結節候補領域とする.

(4) 血管を用いた誤検出削減処理⁵⁾ ステップ (3) で得られた肺結節候補領域は, 血管の分岐点などの誤検出領域を多く含む. そこで, 血管情報を用いた誤検出削減処理⁵⁾ を適用する. 文献⁵⁾ ではヘッセ行列の固有値を用いて線状構造を選択的に強調することで, 肺結節領域を抽出することなく血管領域の抽出を行っている. この手法で得られた血管領域を用いた拾いすぎ削減処理を適用し, 誤って検出した血管等の正常構造陰影を候補領域から除去する.

3 肺結節の経時追跡

本手法では, 各結節領域の重心座標および結節領域の体積や平均 CT 値等の特徴量を用いて経時

CT 像群内に存在する結節領域の対応付けを行う. その後, 経時 CT 像上の全結節の対応付けに従い固有の ID を割り振り, 医師に提示することで結節の経時追跡を支援する. しかし, 経時 CT 像群は, 同一患者の CT 像ではあるが, 撮影時期が異なるために, 撮影毎に患者の呼気量が異なり, 肺野形状および, 肺野領域内の構造物の位置が変化する. そのため, 経時 CT 像間での肺野内構造物の位置合わせを行う必要がある. 本手法では, Rueckert らが提案した非剛体画像レジストレーション⁸⁾ によって結節を含む肺野内構造物の位置あわせを行う. 入力された, 経時 CT 像群の中で最も古いものをベースライン CT 像とし, これを基準として残りの CT 像の位置あわせを行う.

3.1 同一結節らしさ

画像 $I_a (a = 1, \dots, L)$ 上の結節 $i (i = 1, \dots, N)$ および画像 $I_b (b = 1, \dots, L; b \neq a)$ 上の結節 $j (j = 1, \dots, M)$ を対応付ける場合を考える. ここで, 結節 i, j の特徴量ベクトルをそれぞれ $\mathbf{f}_i^{(a)}$ および $\mathbf{f}_j^{(b)}$ とする. 特徴量ベクトルの次元を d とする. 重心ベクトルと特徴量ベクトルを連結したベクトルをそれぞれ $\mathbf{n}_i^{(a)} = [\mathbf{g}_i^{(a)} \mathbf{f}_i^{(a)}]$ および, $\mathbf{n}_j^{(b)} = [\mathbf{g}_j^{(b)} \mathbf{f}_j^{(b)}]$ と記述する.

結節 i と結節 j を対応付ける指標として, 特徴量空間上での距離を計算するための距離関数を定義する. 結節特徴量の平均 M および共分散行列 Σ を教師画像上の結節から推定する. 重心ベクトル \mathbf{g} および特徴量ベクトル \mathbf{f} を同時に扱うため, 距離尺度行列 A を,

$$A = \begin{bmatrix} I & 0 \\ 0 & w\Sigma \end{bmatrix} \quad (3)$$

と定義する. ここで, I は 3×3 の単位ベクトルであり, w は特徴量ベクトル空間の距離尺度の大きさを調節する係数である.

図 2 に経時画像の例を示す. 本手法では, 重心点間距離が小さく, かつ特徴量ベクトルが近い結節同士を対応付ける. 図 2 では, 結節 A と結節 1 が対応付く (Case 1). 結節は増大や縮小することにより, 2 つ以上の結節が統合し 1 つの結節になることや, 1 つの結節が 2 つ以上の結節に分離する事がある. 結節 2, 3 が統合した場合の形状及び重心点は結節 B のそれと近いため対応付ける (Case 2). 結節 C と結節 4 は重心点間距離は小さいが, 体積

等の形状特徴量が大きく異なるため対応付けはしない (Case 3). 以下, それぞれの Case を判別する式を記述する.

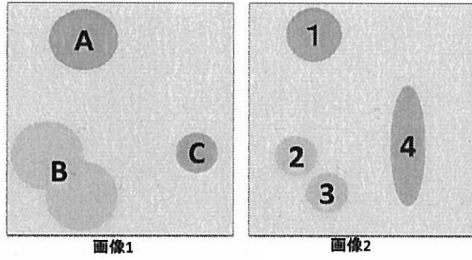


図 2 経時画像の例

Case 1 結節 i と結節 j の同一結節らしさを考える. 結節 j の結節 i らしさは,

$$p(i, j) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{d+3}{2}} |A|^{\frac{1}{2}}} \times \exp \left[-\frac{1}{2} (\mathbf{n}_i^{(a)} - \mathbf{n}_j^{(b)})^T (A)^{-1} (\mathbf{n}_i^{(a)} - \mathbf{n}_j^{(b)}) \right] \quad (4)$$

として定義する.

Case 2 I_a 上の結節 i_1 および i_2 を I_b 上の結節 j と対応付ける場合を考える. 結節 i_1 および i_2 をひとつの結節と考え, 重心ベクトル \mathbf{g}_{i_1, i_2} および特徴量ベクトル \mathbf{f}_{i_1, i_2} を算出しなす. 重心ベクトルと特徴量ベクトルを連結したベクトルをそれぞれ $\mathbf{n}_{i_1, i_2}^{(a)} = [\mathbf{g}_{i_1, i_2}^{(a)}, \mathbf{f}_{i_1, i_2}^{(a)}]$ および, $\mathbf{n}_j^{(b)} = [\mathbf{g}_j^{(b)}, \mathbf{f}_j^{(b)}]$ と記述する. 結節 i_1, i_2 の結節 j らしさ $p(i_1, i_2, j)$ を,

$$p(i_1, i_2, j) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{d+3}{2}} |A|^{\frac{1}{2}}} \times \exp \left[-\frac{1}{2} (\mathbf{n}_{i_1, i_2}^{(a)} - \mathbf{n}_j^{(b)})^T (A)^{-1} (\mathbf{n}_{i_1, i_2}^{(a)} - \mathbf{n}_j^{(b)}) \right] \quad (5)$$

として定義する. I_a 上の結節 i を I_b 上の結節 j_1 および j_2 と対応付ける場合も同様に考える.

Case 3 結節 i がどの結節とも対応しない場合の尤度を定義する. 結節 i の非対応結節らしさ $p(i, 0)$ を,

$$p(i, 0) = P \frac{1}{(2\pi)^{\frac{d}{2}} |r^2 \Sigma|^{\frac{1}{2}}} \times \exp \left[-\frac{1}{2} (\mathbf{f}_i^{(a)} - \mathbf{f}_s)^T (r^2 \Sigma)^{-1} (\mathbf{f}_i^{(a)} - \mathbf{f}_s) \right] \quad (6)$$

として定義する. P は重み係数であり, $r^2 \Sigma$ は距離尺度である. Σ が距離尺度の形状を r が距離尺度の大きさを表すパラメータである. \mathbf{f}_s は発生および消失するような小さな結節の特徴量の平均ベクトルとする.

結節 i と結節 j の組み合わせを考えた場合, 多くの組み合わせのパターンが考えられる. t 番目の組み合わせパターンにおいて, 結節 i に対応付ける結節を $j_i^{(t)}$ ($j_i^{(t)} = 0, 1, \dots, M$), 結節 j に対応付ける結節を $i_j^{(t)}$ ($i_j^{(t)} = 0, 1, \dots, N$) とする. $j_i^{(t)} = 0$ および $i_j^{(t)} = 0$ は, 対応する結節が無いことを表す. この組み合わせの尤度は,

$$P(t) = \prod_{i=1}^N p(i, j) * \prod_{j=1}^M p'(j) \quad (7)$$

$$p'(j) = \begin{cases} 1 & \text{if } i_j^{(t)} = 0 \\ p(i_j^{(t)}, j) & \text{otherwise} \end{cases} \quad (8)$$

のように計算する. I_a 上の結節 i_1 および i_2 を統合して I_b 上の結節 j と対応付ける場合, $p(i_1, j) = p(i_2, j) = p(i_1, i_2, j)$ と計算する. I_a 上の結節 i を I_b 上の結節 j_1 および i_2 と対応付ける場合も同様に, $p(i, j_1) = p(i, j_2) = p(i, j_1, j_2)$ と計算する.

全組み合わせパターンの中で $P(t)$ が最大となる組み合わせを最終的な組合せとする.

3.2 組み合わせの制限

結節 i と結節 j の組み合わせを考えた場合, 組み合わせのパターンは $N^{(M+1)}$ 通り存在する. そのため, 単純に全探索を行うと組み合わせ爆発が起こり, 最適解を見つけることが難しくなる. そこで次の 3 つの処理により, 起こりえない組み合わせパターンを検索し, 削除する.

[削減処理 1] 重心点間距離による制限 結節 i, j が同一の結節である場合, i, j の重心点間距離はある程度より小さいと考えられる. そこで, 次式を満たす結節のみ対応付けの組み合わせを考慮する.

$$(\mathbf{g}_i^{(a)} - \mathbf{g}_j^{(b)})^T (\mathbf{g}_i^{(a)} - \mathbf{g}_j^{(b)}) < T_\alpha, \quad (9)$$

ここで T_α は対応付ける結節同士の重心点間距離に対するしきい値である.

[削減処理 2] 組み合わせに関する制限 基本的に, 結節は 1 対 1 で対応付けられるものとする. 例外と

して、結節を統合または分離する場合にのみ同じ結節が複数の結節に対応付けられることになる。\$I_a\$ 上の結節 \$i_1, i_2\$ を例に挙げる。重心点間距離 \$d(i_1, i_2)\$ がそれらの半径の合計と比べ明らかに大きい場合、この二つの結節が統合することは無い。そこで、

$$d(i_1, i_2) \leq (r_{i_1} + r_{i_2}) * \beta \quad (10)$$

を満たす結節のみ統合する可能性を考慮する。ここで、\$r_{i_1}, r_{i_2}\$ は結節 \$i_1, i_2\$ の半径であり、\$\beta\$ は統合を制限するためのパラメータである。結節の半径は、結節の体積と同じ体積を持つ球の半径とする。

[削減処理 3] 組み合わせベクトルの分割 対応付ける結節の選択が重複する可能性のない結節は、他の結節の対応付けの選択に影響を与えない。組み合わせの尤度の計算は単純な積であるため、分割してそれぞれ計算した後に積を取っても良い。そこで、対応付ける結節の選択が重複する可能性のある結節の集合で部分組み合わせパターンを作り、各部分組み合わせパターンについて尤度が最大となる組み合わせを探索し、最後に結合することで最大となる組み合わせを探索する。

以上の処理により、効率的に最適な組み合わせパターンを探索する。

4 実験

提案手法を 3 症例 14CT 像に適用する実験を行った。これらの CT 像は 3 人の患者を撮影したもので、それぞれ 8 画像、4 画像、2 画像撮られている。3 症例共に多発性肺結節症例で、およそ 2ヶ月間隔で撮影されたものである。経時 CT 像群には直径約 4mm~27mm の結節が 180 個含まれている。それぞれの症例の肺結節数は、医師により肺結節であると指摘された領域の個数を数え上げたものである。これらの結節の直径に関しては、手入力した結節領域の体積から、同じ体積の直径で近似したものである。これらの CT 像に対して、結節の自動検出を行ったところ検出率 96.7%(174 個/180 個)で、誤検出は 1CT 像あたり約 17 個であった。この自動検出結果を用いて、提案手法および従来手法³⁾を適用する実験を行った。今回サンプル数が少ないため、特徴量ベクトルの平均及び共分散行列の算出に用いる教師画像は対応付けを行う画像を用いた。

検出した 174 個の結節を手動で対応付けを行った結果、36 組の結節組が存在した。また、2 つの結節が統合して 1 つの結節になる組が 2 組存在した。本手法の目的は結節の同定であるため、経時 CT 像群中にある同一の結節全てに同じ番号が振ることができた場合に対応成功と判定する。

\$T_\alpha = 15\$, \$\beta = 2.0\$, \$P = 0.05\$, \$r = 0.25\$, および \$w = 0.1\$ とした時の結果を表 1 に示す。従来手法³⁾の \$T_d\$ を 10mm にした場合の結果も表 1 に示す。これらのパラメータは実験的に求めた。

表 1 実験結果

手法	結節組 (組)	対応 成功組 (組)	対応 成功率 (%)	統合 結節組 (組)	統合 成功組 (組)
提案	36	30	83.3	2	2
従来 ³⁾		31	86.1		0

5 考察

5.1 結節の自動検出

提案手法の結節検出率は 100%と大変良好な結果となった。ただ、誤検出数が 201.2(個/CT 像)と極めて多いため、誤検出の削減が必須である。

この検出領域に対して、血管情報を用いた誤検出削減処理⁵⁾を適用した結果、検出率 96.7%の時、誤検出数が 16.6(個/CT 像)と良好に誤検出を削減することができた。残りの誤検出領域の多くは胸壁の一部等肺野外構造物である。そのため、胸壁付近の誤検出削減手法を開発する必要がある。

5.2 結節の自動対応付け

表 1 に示したように、提案手法は従来手法³⁾と同等の対応付け成功率で、結節の統合にも成功した。結節の同定結果を用いて、結節経時変化の定量的な評価を行う場合、2 つの結節が統合して大きな結節になったのか、それとも結節のうち 1 つが消失し、もう 1 つが大きな結節になったのかの判定が重要である。表 1 に示したように、本手法では正しく結節を統合する事ができたが、従来手法では 1 対 1 の対応しか考慮していないため統合の判定はできなかった。一方で、統合判定によって本来別の結節が一つの結節に統合してしまった例も

あった。これは、結節の統合分離の決定指標に重心点と体積のみを用いている事が原因である。例えば、結節を含む局所領域内での結節領域の分布などを特徴量として考慮すれば、誤統合を抑えることができるかと考えている。また、結節が統合する場合は体積が増大する、結節が分離する場合は体積が減少する、等の前提知識によって特徴量ベクトルの補正を行うなどの手法も有効であろう。

結節対応付けに失敗した原因は2つ挙げられる。1つ目は、胸壁付近のレジストレーション精度が低いことである。そのため、胸壁付近の結節の位置あわせが正確にできず、従来手法³⁾、提案手法ともに対応付けに失敗した例があった。2つ目は、より小さな結節ほど非対応結節と判定されやすいように式を設定した事である。そのため、比較的小さな結節の対応付けに失敗した例が多くみられた。このことから、非対応結節の評価式を改良する必要があると考えている。

6 おわりに

本論文では、経時胸部 X 線 CT 像を用いた多発性小肺結節の経過観察を支援するための、局所濃淡特徴に基づいた結節検出手法並びに、重心点間距離および体積等の特徴量を用いた経時 CT 像群内の結節同定手法について述べた。

局所濃淡特徴に基づいた結節検出手法により抽出した領域に対して、文献⁵⁾の手法により抽出した血管情報を用いた拾いすぎ削減処理を3症例14CT像に適用した。その結果、検出率96.7%の時に拾いすぎ数が1CT像あたり約17個であった。

経時 CT 像内の結節同定手法では、非剛体レジストレーションを用いて経時 CT 像の肺野内構造物の位置あわせをし、各結節の重心座標および結節領域の体積や平均 CT 値等の特徴量を用いて経時 CT 像群内に存在する結節領域の対応付けを行った。この手法を3症例14CT像に適用した結果、正解率83.3%で2つの統合結節組の統合に成功した。

今後の課題としては、非対応結節の評価指標の改良、胸壁付近のレジストレーション精度の向上等が挙げられる。

謝辞

日頃熱心に御討論いただく名古屋大学末永研究室諸氏に感謝する。なお、本研究の一部は文部科学省科学技術振興調整費「先端融合領域イノベーション

ン創出拠点の形成」、文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金、厚生労働省がん研究助成金、ならびに栢森情報科学振興財団助成金による。

参考文献

- 1) 倉光 智也, 他., "Gauss 平滑化と Hessian 行列の固有値にもとづく腫瘍(結節)と血管の識別," MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY, Vol.19, No.3, pp.196-207, 2001.
- 2) 廣瀬 元就, 他., "局所自己相関特徴を用いた胸部 X 線 CT 像上の孤立性および胸壁に接した結節の自動検出," 信学技報, MI2005-101, 2006.
- 3) 福井雅之, 他., "非剛体レジストレーションを利用した胸部 CT 像における経時画像間の肺結節の対応付けに関する検討," 信学技報, MI2005-139, 2006.
- 4) 日野 賢司, 他., "時系列 10mm 厚検診 CT 画像を用いた肺結節の領域マッチング処理," 信学技報, MI2006-150, 2007.
- 5) B.Chen, et al., "Pulmonary Vessel Region Extraction from 3D Chest CT Images and Its Application to reduction of false positive regions in lung nodule detection," 信学技報, MI2008-127, 2009.
- 6) Y.Sato, et al., "Tissue Classification Based on 3D Local Intensity Structures for Volume Rendering," IEEE Transaction on Visualization and Computer Graphics, Vol.6, No.2, pp.160-180, 2000.
- 7) M.Oda, et al., "Digital bowel cleansing free detection method of colonic polyp from fecal tagging CT images," The IEICE Transaction on Information and Systems, Vol.91, No.7, pp.1904-1913, 2008.
- 8) D.Rueckert, et al., "Nonrigid Registration Using Free-Form Deformations: Application to Breast MR Images," IEEE Transaction on Medical Imaging, Vol.18, No.8, pp.712-721, 1999.