

CAPITOLO 1

La mammografia

1.1 Il carcinoma mammario

Il carcinoma mammario é una delle principali cause di mortalità, nonché la prima causa di morte per tumore nella popolazione femminile dei paesi occidentali. Tale mortalità può essere ridotta quando la patologia viene diagnosticata prima che se ne manifestino i sintomi.

A questo scopo sono stati introdotti negli ultimi decenni programmi di screening che consistono nel sottoporre ad esame mammografico donne di età compresa tra 49 e 69 anni. Grazie a questi programmi, che comportano un notevole impiego di risorse economiche ed umane ed uno sforzo organizzativo non indifferente, la mortalità per tumore al seno si é notevolmente ridotta nonostante un aumento della sua incidenza.

La mammografia é attualmente considerata l'unico strumento diagnostico in grado di rivelare precocemente la presenza di un cancro al seno. I valori di sensibilità (percentuale delle immagini patologiche correttamente classificate) e specificità (percentuale delle immagini non patologiche correttamente classificate) di questa metodica diagnostica possono variare, rispettivamente, dal 73% all' 88% e dall' 83% al 92% e possono subire un incremento compreso fra il 2 ed il 15% nel caso in cui la lettura venga effettuata da due radiologi in maniera indipendente, ovvero con modalita “in doppio cieco”, come si usa dire in ambiente medico.

1.2 Diagnosi clinica e di screening

La diagnosi clinica è frutto di una interazione tra medico e paziente. Tipicamente una donna sintomatica chiede una visita senologica per escludere o verificare la presenza di un tumore al seno. Il medico visita la paziente, richiede l'anamnesi, esegue l'esame mammografico e quello ecografico se necessario. Tale tipo di analisi è approfondita e richiede del tempo. Sebbene da un lato le probabilità di commettere un errore di diagnosi siano minime, d'altra parte le possibilità terapeutiche risultano limitate dallo stato della paziente; nella maggior parte dei casi, infatti, la paziente si rivolge al medico solo quando percepisce un'anomalia mammaria e ciò spesso avviene in stadi avanzati di lesione.

La diagnosi di screening consiste invece nel richiamare ad intervalli regolari tutte le donne residenti in un dato territorio con età compresa entro una certa finestra. Dato l'alto numero di donne coinvolte in questo tipo di esame, l'approccio risulta completamente diverso rispetto alla diagnosi clinica: il medico non incontra mai la paziente al primo richiamo mentre è un tecnico ad eseguire e poi controllare per primo l'esame radiografico. In un secondo tempo uno o due medici indipendentemente analizzano le immagini raccolte stimando che possano controllare le immagini di un paziente in pochi minuti. Lo scopo finale consiste nel richiamare per ulteriori controlli una frazione della popolazione compresa tra il 5% ed il 10%.

Una diagnosi di screening che risultasse positiva verrà seguita da una diagnosi clinica di approfondimento. Nel caso dello screening la probabilità di effettuare una diagnosi sbagliata aumenta ma i vantaggi derivanti sono di tipo epidemiologico e legati alla diagnosi precoce. Nella Fig.1.1 viene mostrato l'andamento della formazione del carcinoma mammario con il passare degli anni ed il relativo tipo di prevenzione/terapia attuabile.

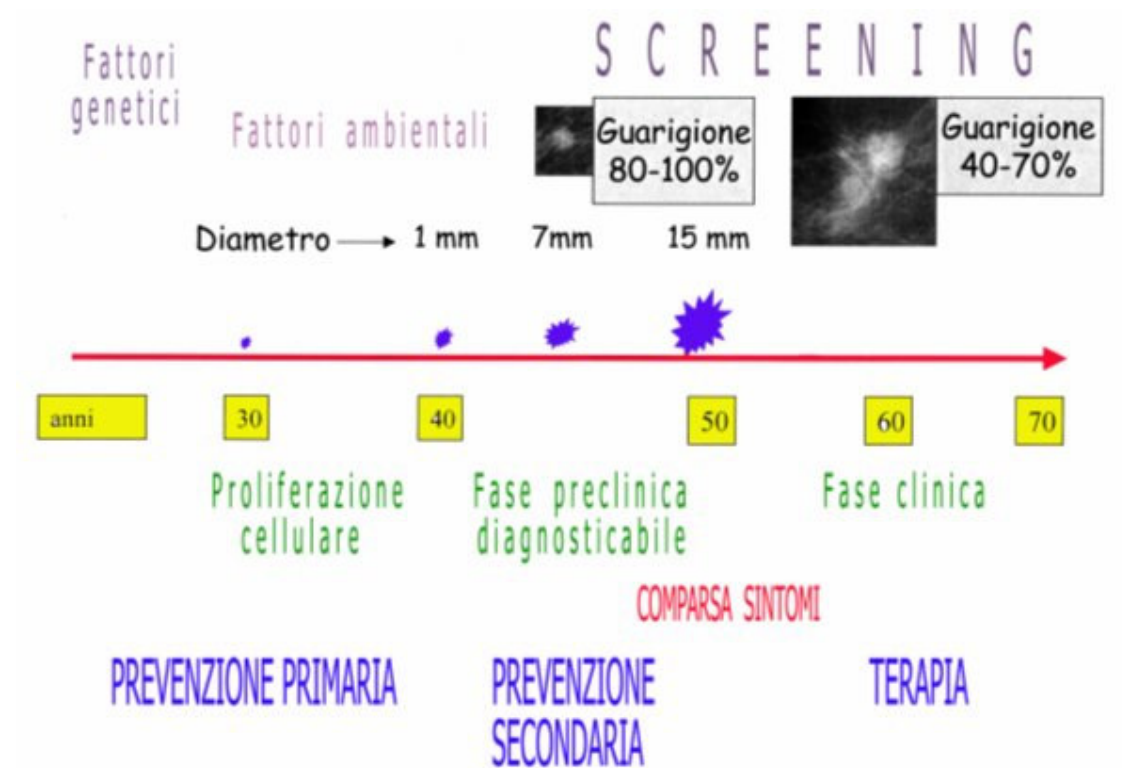


Fig.1.1 – Formazione del carcinoma

1.3 Diagnosi precoce

1.3.1 Importanza dello screening

Nonostante i numerosi studi in corso a livello di prevenzione primaria, in particolare per quanto riguarda abitudini di vita e controlli genetici, attualmente le possibilità di sopravvivenza dei soggetti colpiti sono in gran parte legate alla diagnosi precoce. Quanto appena affermato pone le sue basi sulle conoscenze sull'evoluzione naturale della malattia: il cancro nasce come patologia locale

limitata alla mammella, ma con il tempo può diventare sistemica, diffusa a tutto l'organismo. Se la malattia viene scoperta in una fase iniziale, quando le dimensioni del tumore sono ridotte, le probabilità di guarigione sono molto alte: nel caso di una piccola lesione, inferiore ad un centimetro di diametro, la sopravvivenza a 15 anni è superiore al 90%. Se il tumore invece viene diagnosticato quando ha già raggiunto dimensioni considerevoli e si è esteso ad altri organi, le possibilità di sopravvivenza si riducono considerevolmente, come si può osservare dalla tabella in Fig.1.2. La diagnosi precoce inoltre comporta grandi vantaggi dal punto di vista terapeutico: in caso di tumore iniziale i trattamenti necessari sono spesso più semplici e comportano, nella maggioranza dei casi, un intervento chirurgico di tipo conservativo con asportazione del solo nodulo o di una piccola parte della mammella con indubbi vantaggi (clinici, estetici e psicologici). Nel caso di tumore avanzato, invece, sono quasi sempre necessarie terapie aggressive con interventi chirurgici ampiamente demolitivi.

Il recente progresso tecnologico ha permesso di sviluppare un certo numero di sistemi CAD (Computer Aided Detection), il cui scopo è costituire un supporto per il radiologo, che comunque rimane autore e responsabile della diagnosi. L'uso del CAD come “secondo lettore” permette un miglioramento delle prestazioni ed allo stesso tempo permette di limitare il costo economico e temporale della “doppia lettura” che rappresenta il principale svantaggio di questa tecnica.

Percentuali di sopravvivenza a 5 anni	
96% per tumori in uno stadio iniziale	il cancro è confinato alle strutture locali del seno
77% per tumori in uno stadio intermedio	il cancro ha raggiunto i tessuti circostanti il seno
21% per tumori in uno stadio avanzato	il cancro ha raggiunto organi distanti

Fig.1.2 – Percentuali di sopravvivenza

1.3.2 Rischio di tumore radioindotto in mammografia

Ogni esame radiologico deve essere giustificato ed ottimizzato: il beneficio che deriva al paziente dall'esecuzione dell'esame stesso deve superare il rischio correlato all'esposizione a radiazioni ionizzanti.

Non è mai stato dimostrato alcun tumore insorto in seguito all'esecuzione di mammografia anche se ripetuta nel tempo e considerando dosi superiori a quelle attualmente somministrate. Negli ultimi anni, infatti, grazie all'evoluzione tecnologica sia delle apparecchiature che delle sviluppatrici e delle pellicole per la mammografia, è migliorata la qualità delle immagini, che vengono ottenute con dosi minori.

Nonostante queste considerazioni il rischio di tumore mammario radioindotto esiste ed influenza in parte l'accettazione dello screening mammografico da parte dei pazienti e talvolta anche dei medici curanti.

Nello studio di Feig il rischio in un milione di donne di età fra i 40 e 49 anni che eseguono un'unica mammografia in una proiezione con una certa dose è stimato in 2 morti per tumore mammario nei 34 anni di vita successivi alla mammografia di queste donne.

Tale rischio di morte è considerato uguale a quello corso percorrendo 2500 miglia in aereo (da New York a Los Angeles), 220 miglia in automobile (da New York a Boston), oppure fumando 1,5 sigarette al giorno.

1.4 Mammografia convenzionale e digitale

1.4.1 Acquisizione delle immagini mammografiche

Mediante la mammografia si effettua una registrazione delle caratteristiche di assorbimento dei raggi X da parte dei tessuti biologici di cui è costituita la mammella.

L'immagine mammografica viene acquisita registrando le modifiche locali prodotte nel materiale sensibile del rivelatore con cui la radiazione X interagisce dopo l'attraversamento del tessuto mammario. Il rivelatore può essere una pellicola radiosensibile, come nel caso della mammografia analogica tradizionale, oppure un rivelatore a stato solido, come nei più moderni sistemi digitali.

I fotoni X che arrivano al rivelatore possono aver attraversato tutto il volume irraggiato senza aver interagito con esso (**fotoni primari**) oppure possono essere stati deflessi rispetto alla direzione originaria (**fotoni secondari**). L'immagine radiografica è quindi la sovrapposizione di una parte che contiene le informazioni utili (dovuta ai fotoni che hanno attraversato il soggetto-bersaglio senza interagire con esso) e di un “fondo”, dovuto ai fotoni secondari, che peggiora la qualità dell'immagine. In molti casi, la maggior parte dei fotoni deflessi può essere rimossa utilizzando un dispositivo (tipicamente una griglia) anti-scattering da interporre tra la paziente ed il rivelatore.

Nella Fig.1.3 è mostrato lo schema di un tipico sistema per l'acquisizione di immagini radiografiche: B ed E rappresentano i fotoni che hanno attraversato la paziente senza interagire mentre C e D sono fotoni scatterati; il fotone D è stato arrestato dalla griglia anti-scattering mentre il fotone A è stato assorbito per effetto fotoelettrico.

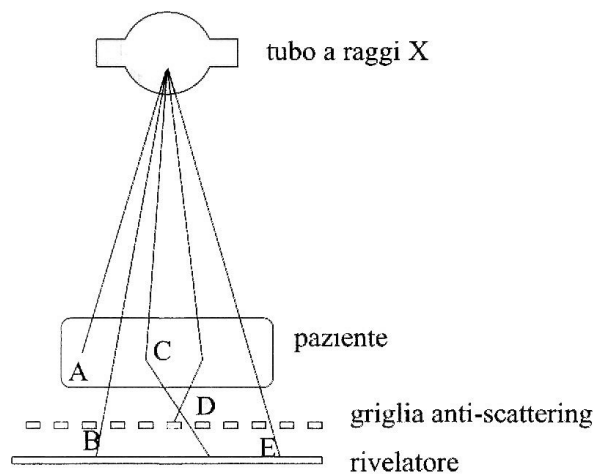


Fig.1.3 - Acquisizione di un'immagine radiografica

1.4.2 Pellicole e schermi di rinforzo

Nell'ambito della mammografia analogica tradizionale, la registrazione delle immagini viene effettuata mediante un sistema costituito da una **pellicola radiografica** e da **schermi di rinforzo**.

Una **pellicola radiografica**, una volta sezionata, risulta composta da diversi strati:

- il **supporto**, realizzato in poliestere e di spessore di circa 200 μm , ha lo scopo di sostenere l'emulsione sensibile;
- il **sottostrato** ha la funzione di collante tra l'emulsione ed il supporto;
- l'**emulsione**, dello spessore di pochi micron, è costituita da gelatina nella quale sono sospesi dei cristalli di alogenuro d'argento, responsabili della formazione dell'immagine.
- lo **strato protettivo**, infine, protegge l'emulsione da abrasioni e danni di tipo meccanico.

In generale, le pellicole radiografiche sono trattate con un'emulsione fotosensibile su entrambe le facce. In mammografia, invece, il materiale sensibile è posto su una sola faccia per evitare effetti di diffusione della luce nel supporto e tra gli strati dell'emulsione (cross-over) e la conseguente creazione di un alone sullo strato sensibile della seconda faccia, che peggiorerebbe la qualità dell'immagine finale.

Il materiale sensibile presente nell'emulsione fotografica di una lastra assorbe la radiazione incidente prevalentemente nella regione del visibile, ma anche, seppur con una sensibilità (che dipende dal tipo di emulsione) minore di circa quattro ordini di grandezza, in quella dei raggi X.

L'assorbimento dei fotoni provoca nei cristalli di alogenuro d'argento delle reazioni di tipo chimico, che portano alla formazione dell'**immagine latente**. Tale immagine, non ancora visibile, viene creata dalla formazione di agglomerati di atomi di argento in alcuni punti del cristallo presente nello strato fotosensibile e necessita di uno **sviluppo** e di un **fissaggio**, prima di essere stabile e visibile.

Gli **schermi di rinforzo**, precedentemente citati, vengono usati per incrementare l'efficienza di rivelazione dato che i cristalli di alogenuro d'argento presenti nell'emulsione fotosensibile della pellicola fotografica assorbono i raggi X in modo meno efficiente rispetto alla radiazione visibile. Tali strutture sono costituite essenzialmente da tre strati:

- un supporto non metallico, chimicamente inerte e stabile se sottoposto a radiazione X;
- un sottostrato di biossido di titanio, che costituisce uno strato riflettente;
- uno strato fluorescente, che presenta un'elevata capacità di assorbimento della radiazione X riemettendola poi nella regione dello spettro visibile, ultravioletto e vicino infrarosso.

1.4.3 Caratteristiche e curva sensitometrica di una lastra radiografica

Introduciamo ora alcuni parametri utilizzati per la caratterizzazione delle immagini radiografiche.

La **densità ottica** di una pellicola ad esposizione descrive il grado di annerimento dell'immagine radiografica conseguente ad una maggiore o minore quantità di argento metallico nello strato di emulsione fotosensibile della pellicola. Si determina interponendo il campione di pellicola fra una sorgente, che emette luce ad una intensità I_{in} , ed un rivelatore. Si misura poi l'intensità I_{out} della radiazione che giunge al rivelatore. La densità ottica D è definita come:

$$D = \log \left(\frac{I_{in}}{I_{out}} \right)$$

L'**esposizione** è la quantità totale di radiazione che investe il rivelatore e viene definita come il prodotto fra l'intensità della corrente nel tubo ed il tempo in cui il supporto di registrazione è esposto alla radiazione:

$$E = I_{out} \cdot \Delta t_{esp}$$

Nella Fig.1.4 viene rappresentata la curva *caratteristica* o *sensitometrica* che descrive la relazione tra la densità ottica di una pellicola ed il logaritmo dell'esposizione. Tale curva viene costruita graficando la densità ottica in funzione del logaritmo dell'esposizione relativa. Si ottiene l'andamento schematizzato in figura.

Nel grafico si possono distinguere quattro regioni: il *velo*, il *piede*, il *tratto rettilineo* e la *spalla*.

Il *velo* corrisponde al valore minimo di densità ottica che si ottiene comunque anche nelle zone non esposte della pellicola.

Il **pie** della curva, detto anche zona di sottoesposizione, inizia dal punto corrispondente alle esposizioni minime registrate; in tale regione non esiste una relazione lineare tra densità ottica e logaritmo dell'esposizione.

Il **tratto rettilineo** è detto anche zona delle corrette esposizioni a causa della relazione lineare tra densità e logaritmo dell'esposizione ed è la regione in cui la pellicola viene utilizzata correttamente.

La **spalla** rappresenta la zona superiore della curva, in cui, all'aumentare dell'esposizione, la densità ottica tende a raggiungere un valore di saturazione.

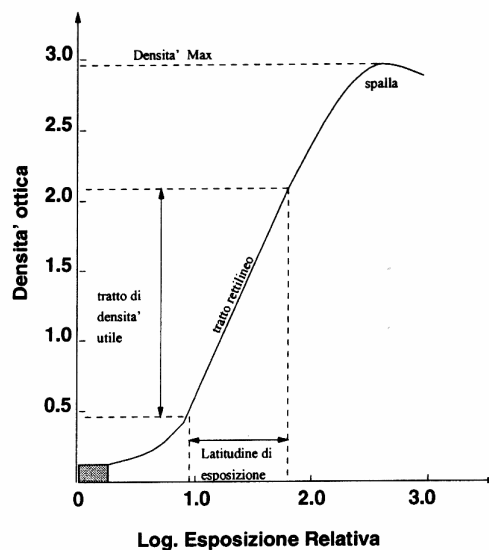


Fig.1.4 - Curva caratteristica

La radiografia classica, basata su film fotografico, presenta due fondamentali limiti intrinseci:

- la non linearità della risposta del processo fotografico, tanto nelle zone di bassa quanto in quelle di alta esposizione, come risulta evidente dalla curva caratteristica, e la presenza della zona del velo;

- l'impossibilità di visualizzare l'immagine in modo rapido ed indipendente dal supporto fisico (possibilità utile ad esempio per consulti a distanza) e di effettuare trattamenti numerici che ne migliorino la visualizzazione o l'estrazione delle informazioni.

Il superamento di questi limiti é lo scopo delle nuove tecniche di imaging radiografico digitale.

La mammografia digitale è una nuova metodica diagnostica che utilizza, per la formazione dell'immagine mammografica, una apparecchiatura denominata mammografo digitale. Mentre in certe branche della radiologia l'utilizzo di immagini ottenute con tecniche digitali è ormai ampiamente entrato nella pratica quotidiana (basti pensare all'ecografia, alla tomografia computerizzata o alla risonanza magnetica), in campo mammografico l'uso di tecniche digitali si è rivelato più difficoltoso a causa delle caratteristiche di risoluzione in contrasto e spaziale richieste e per gli alti costi dei sistemi proposti. Solo da qualche anno sono divenute disponibili le prime apparecchiature per lo studio radiologico digitale della mammella; la loro realizzazione ha richiesto oltre 10 anni di ricerche con investimenti da parte sia di organizzazioni pubbliche sia di aziende private.

In mammografia digitale la pellicola radiografica è sostituita da un rilevatore che assorbe i raggi X trasmessi attraverso la mammella e converte la loro energia in segnali elettronici che vengono digitalizzati e fissati nella memoria del computer. Da questi dati viene quindi ricavata un'immagine che compare su un monitor ad alta definizione. Da qui, dopo essere stata opportunamente elaborata, può essere impressa su pellicola mediante stampante laser o memorizzata in uno dei vari sistemi di archiviazione a disposizione.

L'immagine mammografica tradizionale, essendo un'immagine su pellicola, dopo essere stata prodotta non è più modificabile. Inoltre la mammella è costituita da zone a densità diversa; poiché queste zone verranno riprodotte in un'unica

immagine, vi saranno aree ben rappresentate e quindi ben studiabili, accanto ad aree non correttamente rappresentate, troppo chiare o troppo scure, e quindi non correttamente studiabili. A ciò si aggiunge che, con la fase di sviluppo della lastra mammografica, si introduce una quantità di rumore che innalza il limite di contrasto percepibile a circa il 3%. L'immagine digitale può invece essere elaborata dal computer anche dopo la formazione e può essere opportunamente visualizzata variando i parametri di contrasto, luminosità, ingrandimento etc., rendendo così possibile la corretta visualizzazione di ogni diversa area della mammella. Infatti uno dei fattori che talvolta non consentono di diagnosticare un tumore è che l'area patologica è dotata di una differenza di contrasto intrinseco troppo bassa nei confronti del tessuto sano circostante.

Il rendimento complessivo del sistema è decisamente superiore al sistema convenzionale. Questo consente di ottenere immagini di ottima qualità diagnostica talvolta anche con una minore dose di radiazioni. Potendo inoltre rielaborare le immagini al computer, è possibile avere una buona mammografia anche in condizioni di esposizione non ottimali.

Viene pertanto ridotto il problema, comune invece con tecnica tradizionale, della ripetizione di esami non diagnostici perché non correttamente esposti. Si riduce quindi la dose di radiazioni somministrata alle donne, fattore particolarmente importante in mammografia di screening in quanto l'indagine, per essere efficace ai fini della prevenzione, deve essere ripetuta periodicamente ogni 1-2 anni.

Le immagini digitali possono essere ottenute sia con sistemi di imaging intrinsecamente digitali, sia a partire da films mediante digitalizzazioni off-line, ad esempio con scanners a CCD.

In entrambi i casi si riesce a conseguire l'indipendenza dal supporto fisico e la possibilità di una elaborazione off-line dell'immagine; i sistemi intrinsecamente digitali offrono inoltre il notevole vantaggio della linearità di risposta evitando la fase di digitalizzazione necessaria nel passaggio da film fotografico a digitale e del

superamento dei problemi di linearità, esposizione non corretta, presenza del velo etc. propri della lastra.

Le immagini digitalizzate che tratterò nel seguito fanno parte dell'archivio CALMA (Computer Assisted Library for MAmography). Si tratta di immagini provenienti dagli ospedali della collaborazione digitalizzate mediante uno scanner a CCD con una **granularità di 85 micron** (ciascun pixel rappresenta una porzione quadrata dell'immagine di 85 μm di lato) ed una **profondità a 12 bit** (per descrivere l'intensità di un pixel sono disponibili 4096 diversi livelli di grigio).