

CAPITOLO 2

CAD (Computer Aided Detection)

in mammografia

2.1 Il CAD come secondo lettore

2.1.1 Requisiti di un programma di screening

Per esprimere l'affidabilità della diagnosi effettuata dal personale medico o da un algoritmo automatico si definiscono la *sensibilità* e la *specificità*.

Preso un insieme di immagini mammografiche, alcune riportanti una patologia e altre invece sane, definiamo:

- la *sensibilità* è il rapporto tra il numero di immagini in cui è stata riscontrata una patologia tumorale e il numero totale di immagini in cui la patologia tumorale è certa (per esempio grazie alla biopsia, operazione chirurgica che consiste nel prelievo di campioni di tessuto mammario e nella successiva analisi di laboratorio per la conferma della presenza di tumore).
- la *specificità* è il rapporto tra il numero di immagini classificate come sane e il numero totale di immagini in cui è certa l'assenza di patologie tumorali (ciò è riscontrabile mediante il follow up sulle pazienti negli anni successivi).

Ad un programma di screening si richiede:

- un'*alta sensibilità* in modo da rilevare tutte le possibili lesioni dando la possibilità di trattarle tempestivamente;
- un'*alta specificità* per evitare allarmi ed inutili e dispendiosi approfondimenti diagnostici.

Tali parametri possono subire un notevole incremento percentuale nel caso in cui la lettura della mammografia venga effettuata da due radiologi in maniera indipendente. Poiché ciò comporta sforzi economici ed organizzativi non indifferenti (si osservi la Fig.2.1 per avere un'idea dei costi relativi ad esami, approfondimenti diagnostici, biopsia e trattamenti clinici), sono stati intrapresi progetti che hanno come obiettivo la sostituzione del secondo radiologo con un sistema computerizzato garantendo un miglior controllo sugli errori di diagnosi.

Costi			
	COSTO MEDIO (\$)	N° PAZIENTI	COSTO TOTALE (\$)
Mammografia	90	10900	981000
Approfondimento diagnostico	500	500	250000
Biopsia	2000	160	320000
TRATTAMENTO			
Stadio iniziale	11000	40	440000
Stadio avanzato	140000	13	1820000

Fig.2.1 - Costi totali per esami e trattamento di lesioni secondo uno studio dell'"American Cancer Society"

Un sistema computerizzato di CAD (Computer Aided Detection) come secondo lettore risulta quindi particolarmente adatto nei programmi di screening, su una popolazione asintomatica ed in cui la maggior parte delle immagini non presenta patologie, permettendo una riduzione dei problemi organizzativi, economici e temporali e favorendo allo stesso tempo un aumento sino al 15% della sensibilità.

2.1.2 L'offerta di sistemi CAD

Attualmente esistono diversi sistemi CAD realizzati, commerciali e/o in fase di sperimentazione clinica:

- **ImageChecker, R2 Technology;**
- **SecondLook, CADx;**
- **IMM, Cadvision Medical Technologies LTD;**
- **MAMMEX TR, Scanis;**
- **CALMA.**

Vediamo più nello specifico cosa offrono i sistemi sopraelencati.

L'**ImageChecker** della R2 Technology é la prima applicazione commerciale di tecnologia basata su reti neurali applicata ad immagini radiologiche. Nata da accordi con la GE finalizzati alla realizzazione di un mammografo digitale con il supporto del CAD, nel 1998 é stata approvata da parte della **FDA** (Food and Drugs Administration) per la commercializzazione. Tale autorità, dipendente dal governo federale americano, controlla negli Stati Uniti d'America tutti i cibi in commercio e autorizza la produzione e distribuzione dei farmaci e apparecchiature sanitarie. Per la severità delle prove a cui i farmaci ed apparecchiature sono

sottoposti, i suoi giudizi sono considerati un riferimento importantissimo in tutto il mondo. In quanto a prestazioni, l'Image Checker garantisce una sensibilità del 98,5% per le microcalcificazioni e dell'86% per la rilevazione delle masse. Lo scanner usato per la digitalizzazione delle lastre ha una risoluzione spaziale di 50 μ m ed una profondità 12 bit; inoltre il sistema permette l'archiviazione delle lastre digitalizzate e dei risultati del CAD in PACS (Picture Archiving and Communication System) tramite DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) e HL7 (Health Level 7), che sono dei protocolli standard di comunicazione in ambiente sanitario. Diamo ora una breve descrizione della metodica usata da ImageChecker® per rilevare regioni di interesse (ROI) associabili a tumori in una mammografia.

Microcalcificazioni

ImageChecker® ricerca nell'immagine raggruppamenti di punti luminosi che suggeriscono la presenza di clusters di microcalcificazioni. Quando le caratteristiche nella mammografia coincidono con i criteri impostati, ImageChecker mette un puntatore triangolare al centro della regione come mostrato in Fig.3. Il sistema non marcherà tutti i cluster di punti luminosi ma lascerà fuori:

- cluster contenenti meno di 3 elementi;
- cluster dove ogni punto luminoso è separato dagli altri da più di 2.5mm.



- Fig.2.2 -
Il sistema ImageChecker

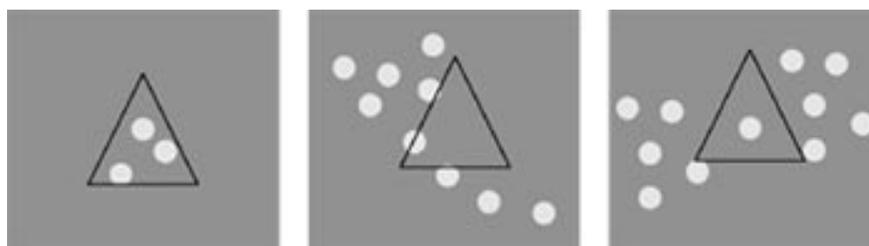
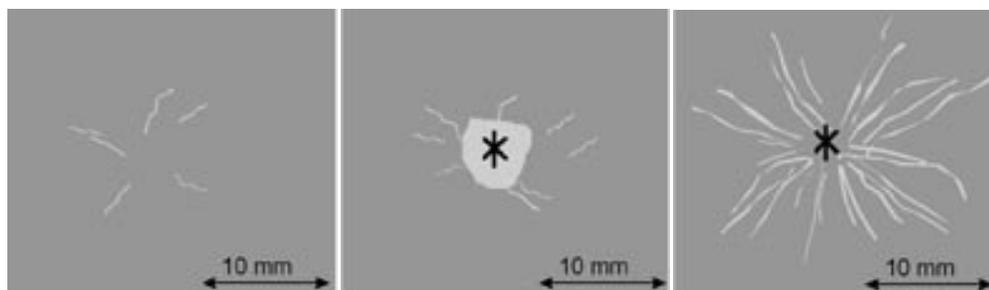


Fig.2.3 - Esempi di posizionamento del puntatore per le microcalcificazioni

Masse

Nell'analisi di lesioni massive, ImageChecker® ricerca regioni dense con linee radiali, che suggeriscono la presenza di masse o distorsioni nella mammella. Quando non viene trovato un centro di densità, le linee radiali devono essere più pronunciate per essere marcate. Il sistema usa un asterisco per marcare i campioni associati a masse ed il puntatore viene posizionato sul punto di massima convergenza delle suddette linee radiali.



Linee poco pronunciate non marcate causa assenza di massa centrale.

(a)

Linee scarsamente pronunciate marcate causa presenza di massa centrale.

(b)

Linee pronunciate marcate indipendentemente dalla presenza di massa centrale.

(c)

Fig.2.4 - Posizionamento del puntatore per le masse

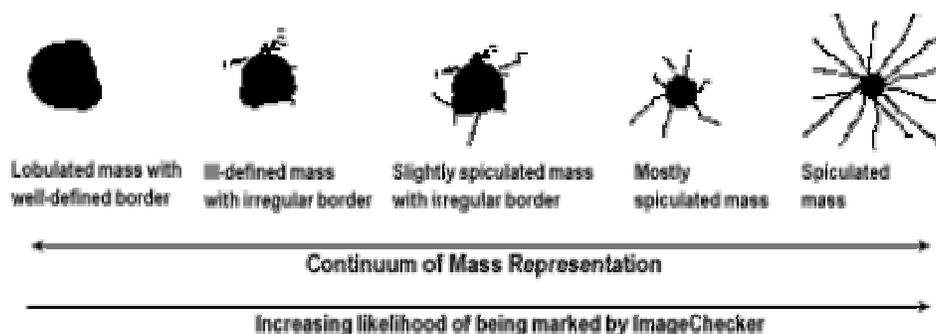


Fig.2.5 - Lesioni massive ordinate secondo la probabilità crescente di essere marcate dal CAD

ImageChecker usa algoritmi di pattern recognition per rilevare la zona sede di anomalie nella mammella e reti neurali per classificare tali anomalie in benigne o maligne. Nel 2000, grazie all'approvazione del Ministero della Salute giapponese, questo sistema CAD è usato nello screening della popolazione femminile giapponese ed attualmente si contano oltre 400 installazioni di ImageChecker (di cui 375 basati su tecnologia analogica e circa 60 basati su tecnologia digitale) nel mondo.

Il **SecondLook** è invece un sistema canadese prodotto dalla CADx Medical Systems: un'azienda leader nella computer-aided detection in mammografia. Il sistema Second Look® è stato approvato da parte della FDA nel 2002 per l'uso nei programmi di screening mammografico su pellicola e per la mammografia diagnostica. Questo CAD opera in 3 steps: prima digitalizza le mammografie, poi una rete neurale le analizza per produrre alla fine un output stampato (chiamato mammografo) dove sono evidenziate le regioni di interesse. Nella ricerca di micro vengono sfruttate le trasformate wavelet mentre per le masse si usa un filtraggio con differenze di gaussiane (si distinguono intervalli di frequenze di un'immagine nel quale appaiono le masse); alla fine dell'analisi un puntatore ovale indica le lesioni massive mentre un rettangolare identifica i cluster di microcalcificazioni.

Il tempo necessario per ottenere la stampa è di 5-6 minuti per un totale di circa 12 casi processati all'ora. In questo sistema è impossibile modificare, visualizzare o memorizzare le immagini ed inoltre l'uscita stampata non è utile per realizzare una diagnosi a causa della sua bassa qualità. In Fig.2.6 è mostrata l'uscita stampata del SecondLook.

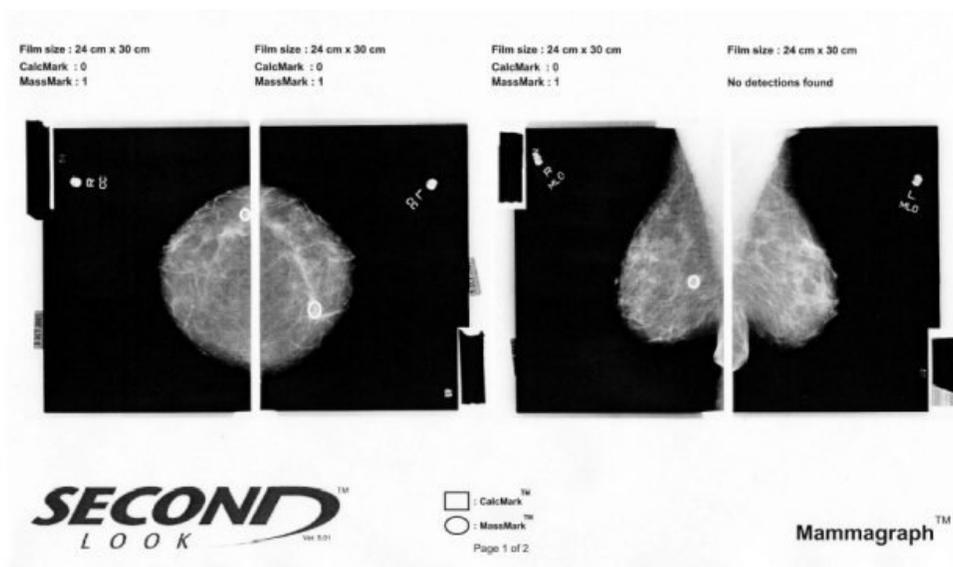


Fig.2.6 - Output del CAD SecondLook

Sulle sue prestazioni ci sono studi riportati in letteratura, ad esempio:

- Taft, 2001:
 - n° casi positivi: 100
 - n° img negative: 415
 - SENSIBILITA': 88%
 - SPECIFICITA': 1.5 fp/img
- Malich, 2001:
 - n° img con lesioni: 500 (300 isto+ 200 benigne)
 - n° negative (screening): 200
 - SENSIBILITA': 90% (88.7% masse, 98.2% micro)
 - SPECIFICITA': 0.28 fp/micro; 0.97 fp/masse

IMM della CADVision Medical Technologies Ltd. é di produzione israeliana. La CADVISION lo ha presentato nel 2002 ricevendo per il suo software il marchio CE (European regulatory approval), e attende di ottenere la certificazione da parte della FDA (approvazione regolatoria per gli USA).

Il sistema consta di:

- Tool per migliorare la visualizzazione dell'immagine ed evidenziare i dettagli caratteristici delle lesioni mammografiche;
- auto-detection delle lesioni mammografiche;
- classificazione e quantificazione del grado di sospetto delle lesioni trovate.

Usando algoritmi proprietari per individuare campioni indicativi di lesioni, il CAD IMM valuta le strutture presenti nella mammella marcando quelle sospette ed effettuando nel contempo una classificandone delle anomalie ordinandole in base al loro grado di malignità.

La linea di prodotti della CADVision include workstation sia per lo screening che per la diagnosi mammografica.

L'attuale validazione clinica del sistema è stata fatta su un dataset di 541 lesioni comprovate da istologia (309 maligne, 232 benigne) usando 3 radiologi ed ha fornito:

- SENSIBILITA' tra l'85% ed il 99%
- SPECIFICITA' del 72%

Grazie alla quantificazione del grado di sospetto si calcola che si potrebbe avere una riduzione fino al 53% sulle biopsie effettuate inutilmente ed una riduzione del 48% di esami per approfondimento diagnostico di 2° livello.

Il sistema CAD **MAMMEX TR** della Scanis é stato realizzato negli USA da Universita della California e Stanford University ed è stato presentato ufficialmente all'ECR del 2002. A differenza di altri sistemi, questo CAD utilizza al posto delle reti neurali degli algoritmi per la rilevazione di zone sedi di lesioni. Per la digitalizzazione e l'analisi delle lastre viene usato uno scanner con risoluzione spaziale inferiore a $45\mu\text{m}$ e viene data la possibilità, da parte del sistema, di salvare i risultati dell'analisi. Si ritiene che MAMMEX sarà pronto per l'approvazione da parte dell' FDA entro qualche mese. In Fig.2.7 viene mostrata l'interfaccia del sistema.



Fig.2.7 - Interfaccia di MAMMEX

Il CAD **CALMA**, infine, é un progetto dell'INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare) nato nel 1998 frutto di una collaborazione nazionale multidiscipli-

re tra fisici e medici radiologi senologi. Il sistema è attualmente sperimentato in diversi ospedali italiani ed utilizza come algoritmi di ricerca:

- per le microcalcificazioni: rete neurale non supervisionata di tipo Sanger e reti neurali supervisionate implementate con SNNS (Stuttgard Neural Network Simulator)
- per le masse: reti neurali supervisionate implementate con SNNS

Nei paragrafi successivi vengono date maggiori informazioni su tale sistema.

2.2 Il progetto CALMA

Il progetto **CALMA** (Computer Assisted Library for **M**AmMography), nell'ambito del quale si inserisce questa tesi, è finalizzato alla realizzazione di un sistema per CAD (Computer Aided Detection) di analisi automatica delle immagini mammografiche.

CALMA è stato avviato nel 1998 ed è il frutto di una collaborazione multidisciplinare tra fisici e medici senologi e radiologi ed attualmente si avvale della collaborazione delle sezioni INFN ed università di Cagliari, Napoli, Palermo, Pisa, Sassari e Torino nonché degli ospedali di Bari, Livorno, Napoli, Palermo, Sassari, Torino ed Udine. Il suo scopo è la realizzazione di un supporto per il radiologo, che rimane comunque autore e responsabile della diagnosi (comportamento come secondo radiologo).

Un software in grado di effettuare una analisi delle immagini deve offrire all'utente diverse funzionalità; quelle attualmente implementate comprendono:

- Digitalizzazione delle mammografie. Questa operazione comprende sia la gestione dello scanner sia la visualizzazione dell'immagine in formato ridotto.
- Inserimento dei dati (relativi a paziente, immagini e lesioni). I dati da inserire devono essere organizzati logicamente secondo un modello relazionale.
- Aggiornamento o correzione dei dati inseriti. Deve essere possibile modificare i dati inseriti in caso di errore.
- Refertazione diretta sull'immagine digitale. Deve essere possibile indicare la posizione del centro della lesione ed il suo raggio. Questi dati permettono di ricavare informazioni statistiche e possono essere usati come riferimento per la preparazione di algoritmi automatici di diagnosi.
- Implementazione di funzioni grafiche. E' possibile modificare i parametri di luminosità e contrasto ed effettuare ingrandimenti di porzioni dell'immagine. Entrambe queste funzioni migliorano decisamente la capacità di diagnosi da monitor sia per il riconoscimento di lesioni massive che per l'individuazione di microcalcificazioni.
- Inversione dell'immagine digitale. L'operazione è particolarmente utile al medico nel momento della diagnosi.
- Suggerimento di regioni sospette al radiologo. Scegliendo una soglia percentuale il CAD individua con dei riquadri le zone dell'immagine che possono essere sede di lesioni realizzando così una diagnosi automatica.
- Query e analisi epidemiologiche sul database. E' possibile selezionare i pazienti corrispondenti a determinate caratteristiche e richiamare le immagini relative.

Riguardo al suggerimento di regioni sospette al radiologo, c'è da dire che si tratta di una parte molto delicata del CAD e che, per tale motivo, va articolata in più fasi:

- preparazione dell'immagine con tecniche di Image Processing atte a rendere più evidenti le strutture ricercate e ad eliminare il contenuto privo di interesse (etichette, simboli, bordi);
- selezione delle regioni che contengono informazioni utili, dette ROI (Region Of Interest) con tecniche di filtraggio dell'immagine;
- estrazione delle caratteristiche (features) più significative di tali regioni in modo che le descrivano nella maniera più completa possibile;
- elaborazione dei parametri ricavati al punto precedente fino a produrre una classificazione valida per l'immagine di partenza.

Per l'elaborazione e la classificazione vengono utilizzate reti neurali artificiali.

I segni radiografici che il CAD deve essere in grado di riconoscere in una mammografia sono le **lesioni massive** e le **microcalcificazioni**.

Le prime sono rappresentate da oggetti relativamente grandi (circa 2 cm di diametro medio) che, rispetto al tessuto mammario circostante, si presentano con un contrasto molto basso che li rende difficilmente riconoscibili (vedi Fig.2.8).

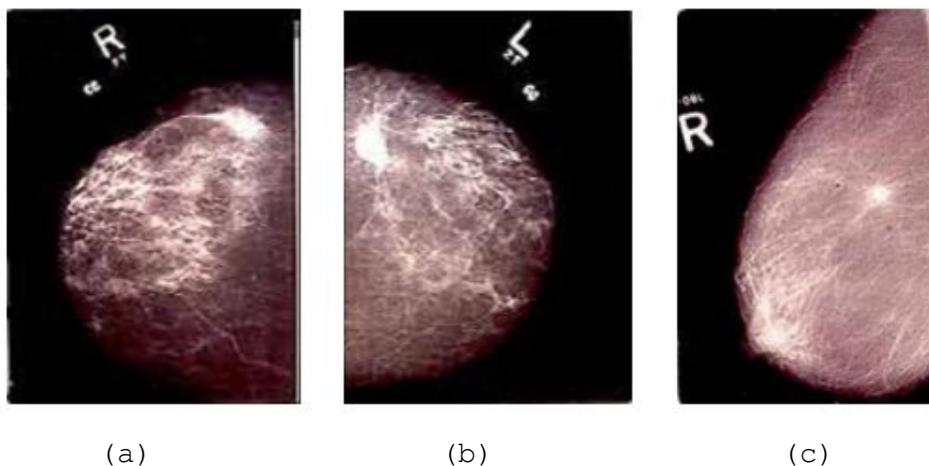


Fig.2.8 - Esempi di lesioni massive

Le microcalcificazioni sono, invece, oggetti piccoli (tra 0.1 ed 1.0 mm di diametro) ma molto brillanti, che si presentano cioè con un contrasto assai elevato, e possono essere isolate o raggruppate in cluster come si nota dalla Fig.2.9.

Un'ulteriore complicazione é causata dal fatto che questi oggetti devono essere evidenziati rispetto a tessuti che possono avere caratteristiche molto variabili.

Per questo motivo é stata effettuata in primo luogo un'analisi del tessuto mammario secondo una classificazione indicata dai radiologi stessi in tre categorie:

- tessuto denso • tessuto adiposo • tessuto ghiandolare •

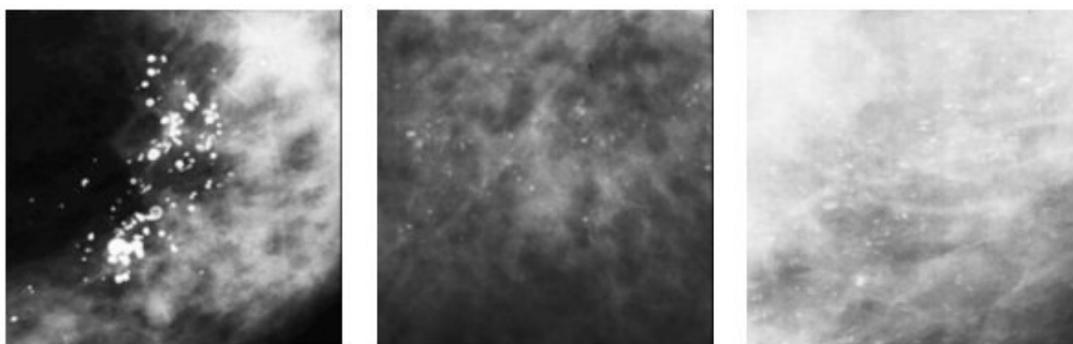


Fig.2.9 - Esempi di microcalcificazioni

Ad esempio l'individuazione di una lesione massiva risulta più agevole su un tessuto adiposo, come quello in Fig.2.8(c), mentre è più complessa su un tessuto ghiandolare come quello rappresentato in Fig.2.8(b).

2.3 Il database CALMA

Per poter testare e sviluppare un sistema CAD per mammografia è stato necessario preliminarmente realizzare un database di immagini mammografiche fornite dagli ospedali e complete di referto radiologico ed eventuali dati istologici; la prima fase del progetto CALMA è consistita appunto nell'acquisizione di tali immagini.

Attualmente il database CALMA contiene circa 5500 immagini, corrispondenti a circa 1650 pazienti degli ospedali coinvolti nel progetto.

Essendo le immagini messe a disposizione dagli ospedali acquisite su pellicola, è stata anche necessaria una loro digitalizzazione; ciò è stato fatto mediante uno scanner lineare a CCD, con una dimensione del pixel di scansione (pixel pitch) di 85 μm ed un range dinamico di 12 bit per pixel.



Fig.2.10 - Sistema di acquisizione usato per la realizzazione del database CALMA

La scelta di usare un pixel pitch di 85 μm ed un range dinamico di 12 bit non è stata fatta a caso:

- da un lato si è osservato che per dimensioni dei pixel dell'ordine dei 40 μm , la lastra mammografica non forniva più informazioni utili alla trattazione del problema (pagando tra l'altro un aumento delle dimensioni dell'immagine digitalizzata pari a quattro volte quelle attuali);
- dall'altro si è visto che in base alla dinamica delle tonalità della lastra, 4096 livelli di grigio sono ampiamente sufficienti.

In Fig.2.10 è mostrato il sistema di acquisizione portatile, costituito dallo scanner e da un PC. Tenuto conto della dimensione del singolo pixel e di quella di una lastra mammografica ($18 \times 24 \text{ cm}^2$), si ha che ogni immagine è formata da 2067×2657 pixels; considerando che ogni pixel occupa 2 byte, ogni immagine risulta avere una dimensione di circa 11 Mbyte.

Tutte le immagini sono corredate dal referto radiologico; quelle patologiche sono corredate anche da dati istologici e citologici, mentre quelle non patologiche corrispondono a pazienti con un "follow up" di almeno 3 anni.

L'accesso al database avviene mediante un file in formato testo, contenente tutte le informazioni relative alle varie immagini presenti; quelle principali sono:

- numero identificativo del paziente;
- età;
- sigla identificativa del tessuto;
- sigla identificativa del mammogramma a cui la lesione appartiene;
- tipo di lesione;
- informazione sulla benignità o malignità della patologia;
- istotipo, cioè risultato della biopsia;

- coordinate della lesione e raggio (espresso in numero di pixels);
- geometria in cui é stata effettuata la mammografia (cranio caudale, latero-laterale, obliqua);
- data in cui si é svolto l'esame.

Sul database a nostra disposizione é stato anche fatto uno studio statistico; nelle tabelle seguenti sono riportate le distribuzioni per età, tipo di tessuto e classificazione radiologica delle eventuali lesioni delle immagini presenti nel database.

Età	Occorrenza
minore di 40 anni	11%
tra 40 e 50 anni	26%
maggiore di 50 anni	63%

Fig.2.11 - Distribuzione per età delle immagini del database

Tipo di tessuto	Occorrenza
Denso	6%
fibroadiposo	36%
ghiandolare	58%

Fig.2.12 - Distribuzione per tipo di tessuto

Lesioni	Occorrenza
nessuna lesione	33%
benigne	10%
maligne	23%
sospette	34%

Fig.2.13 - Distribuzione in base alla classificazione radiologica

I dati più interessanti sono la bassa percentuale delle pazienti con età inferiore ai 40 anni ed il numero relativamente alto di immagini patologiche; quest'ultimo dato si spiega con il fatto che i programmi di screening non sono attuati ovunque e quindi molte immagini corrispondono al lavoro clinico con donne sintomatiche.

D'altra parte, lo scarso numero di donne giovani fa sì che i tessuti più rappresentati siano quello adiposo e quello ghiandolare.

Usando il DB Calma, la rete neurale adottata per la rilevazione di lesioni massive è stata addestrata con un training set di 515 immagini (102 con opacità e 413 senza) e testata su un altro test set composto da 515 differenti immagini (sempre 102 con opacità e 413 senza). I risultati derivanti sono mostrati nella curva ROC (Receiver Operating Characteristics) in Fig.2.14, per differenti valori di soglia.

La curva ROC è il modo più completo per descrivere la capacità diagnostica di un sistema potendo distinguere i casi positivi da quelli negativi.

Per utilizzare il metodo della curva ROC è necessario, innanzitutto, che le prestazioni finali (in termini di sensibilità e specificità) del sistema analizzato siano funzione di almeno un parametro; il metodo consiste infatti nel determinare, al variare di tale parametro, i valori di sensibilità e specificità. Nel nostro caso il parametro che viene variato è il valore di soglia della rete neurale che effettua la classificazione delle immagini in sane e malate (se la risposta del neurone d'uscita è superiore alla soglia, la finestra a cui il pattern d'ingresso si riferisce è classificata come contenente lesioni altrimenti è classificata come sana). La curva viene costruita usando in ascissa la frazione di falsi positivi (1-specificità) ed in ordinata la sensibilità. Un sistema risulterà tanto migliore quanto più grande sarà l'area sottesa dalla curva.

I migliori risultati ottenuti sono stati del 94% in sensibilità e del 95% in specificità.

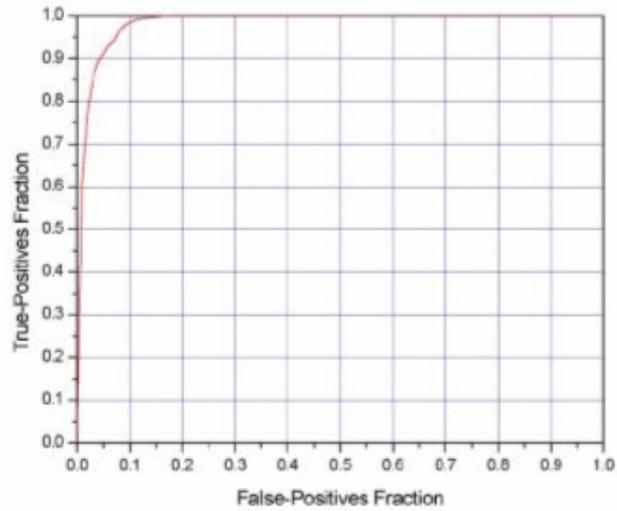


Fig.2.14 - Curva ROC per lesioni massive tondeggianti a margini regolari realizzata con 515 mammografie (acquisite dal database di Palermo) di cui 102 contenenti opacità e/o lesioni spiculate

In Fig.2.15, invece, viene presentata la curva ROC relativa alla rilevazione di cluster di microcalcificazioni usando un dataset di 676 immagini contenenti micro e 995 senza cluster di microcalcificazioni.

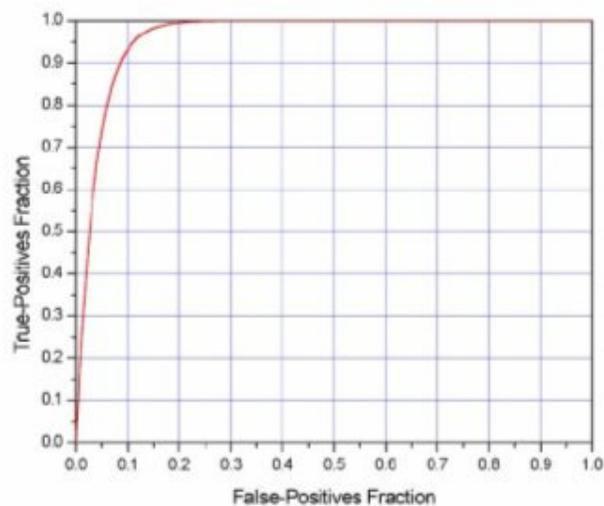


Fig.2.15 - Curva ROC per cluster di microcalcificazioni realizzata con 865 mammografie di cui 370 contenenti cluster di micro

In particolare, nella fase di training sono state usate 865 immagini (370 con e 495 senza cluster) mentre il test set è costituito in 806 immagini (306 con cluster e 500 senza). I migliori risultati ottenuti sono stati del 92% sia per la sensibilità che per la specificità.

Nelle immagini successive vengono presentati degli esempi di analisi eseguite dal CAD per il riconoscimento delle lesioni massive e delle microcalcificazioni su dei campioni di mammografie.

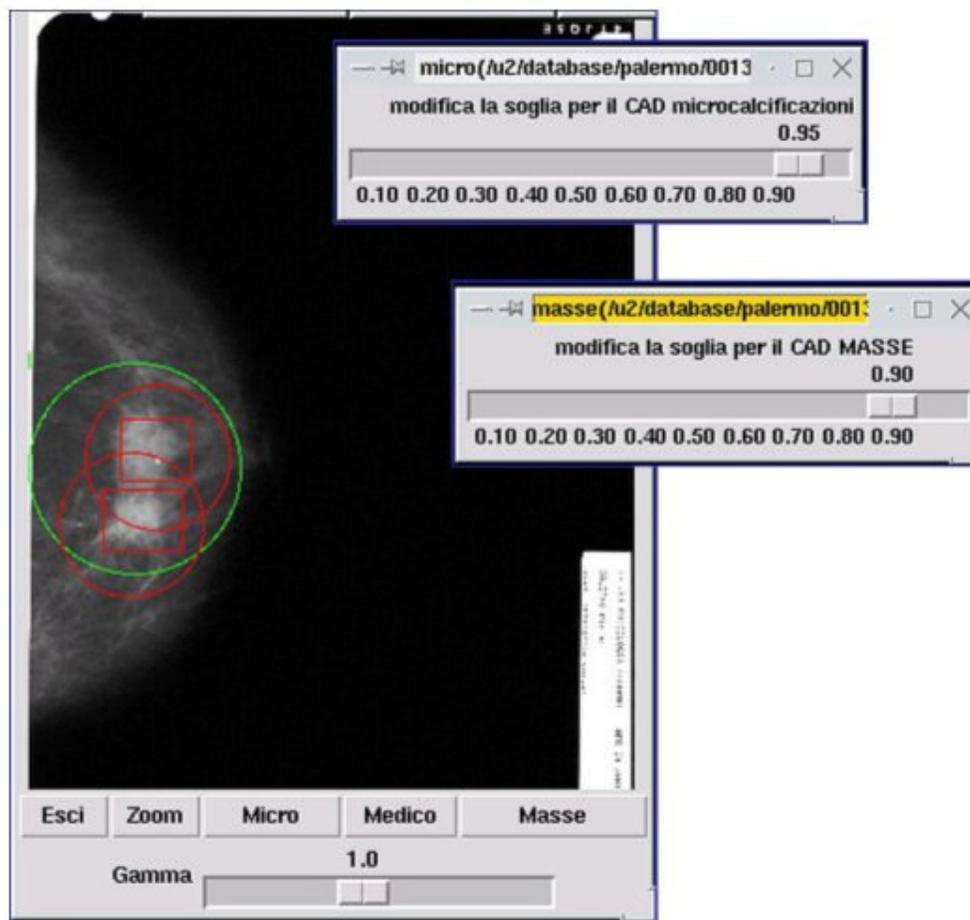


Fig.2.16 - Esempi di ricerca micro e masse

Il referto istologico dell'immagine in Fig.2.16 riporta una lesione massiva e micro granulati da carcinoma duttale infiltrante; tali lesioni vengono indicate dal radiologo come zone sospette mediante il cerchio verde in figura. Scegliendo una soglia percentuale, il CAD individua con dei cerchi e dei quadrati rossi, rispettivamente, le zone dell'immagine che hanno una probabilità di essere sede di lesioni massive e di microcalcificazioni. Nell'esempio in questione, si è settata la soglia per le micro a 0.95 e quella per le masse a 0.90; ciò vuol dire che i cerchi rossi rappresentano zone che hanno una "probabilità" >90% di essere sede di lesioni massive mentre i quadrati individuano zone che hanno una "probabilità" superiore al 95% di essere sede di cluster di micro.

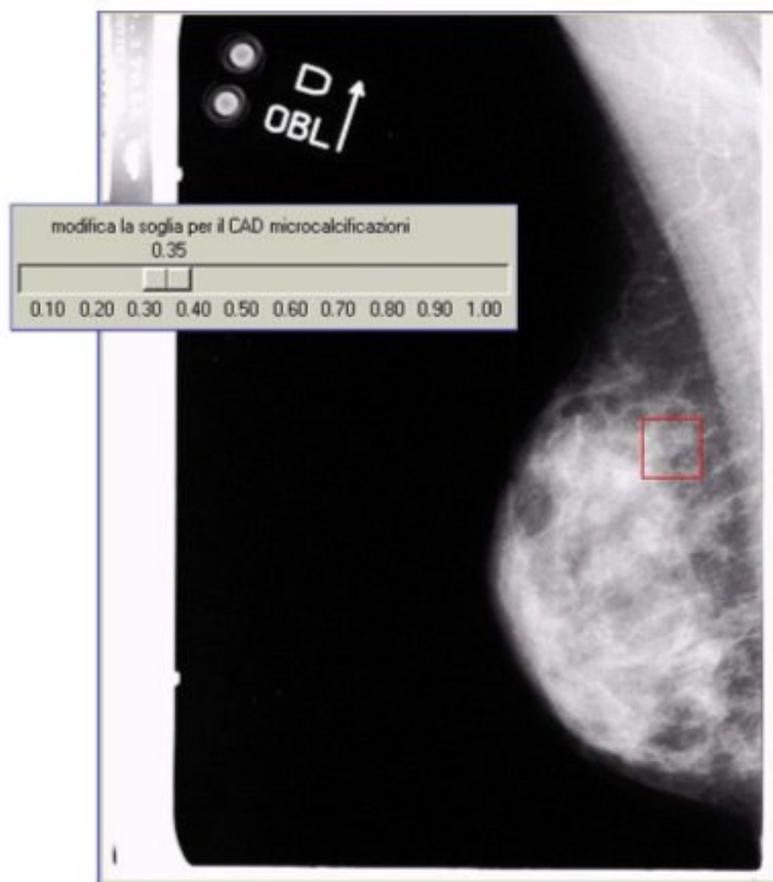


Fig.2.17 - Esempi di ricerca micro e masse

La scelta della soglia è fondamentale per una corretta individuazione delle zone che saranno oggetto di analisi e controlli successivi; una soglia troppo bassa infatti porterebbe il CAD a considerare sospette zone che in realtà hanno una scarsa probabilità di essere sede di lesioni. Un esempio di quanto appena detto è evidenziato in Fig.2.17 dove la mammografia oggetto d'analisi è stata considerata dal radiologo sana. Nell'immagine in questione si vede che il CAD riconosce come malata una zona che in realtà non lo è; ciò è dovuto alla scelta, in fase di analisi, di una soglia abbastanza bassa, pari al 35%. Aumentando la soglia su questa immagine il quadrato rosso scompare.

2.4 Confronto CADx - CALMA

Nel 2002 la FDA ha approvato l'uso dei CAD nei programmi di screening come supporto alla diagnosi del radiologo ed il crescente interesse nel settore del Computer Aided Detection ha portato alla nascita di diverse applicazioni commerciali che si propongono come “secondo lettore” come già accennato nel paragrafo 2.1.2.

Le prestazioni del CAD CALMA sono state confrontate con quelle del CAD SecondLook della CADx come secondi lettori e, per confrontare i risultati con e senza i CAD in questione, è stato creato un dataset composto da 70 immagini di pazienti con cancro (comprovato da biopsia) e 120 immagini di casi benigni (con un follow up di 3 anni). Le immagini sono state raccolte da diversi centri attraverso test sia di screening che clinici. Nelle immagini individuate sono presenti differenti tipi di cluster di microcalcificazioni; tra questi citiamo 24 casi di carcinoma “ductal infiltrating”, 6 casi di “ductal in situ carcinoma” e 2 casi di “tubular infiltrating carcinoma”, nel resto dei casi il tipo del carcinoma non è sta-

to specificato. Tutte le immagini sono state digitalizzate ed analizzate dai 2 CAD; successivamente due radiologi (indicati come da tabella con A e B) con rispettivamente 6 e 2 anni d'esperienza in mammografia, hanno eseguito un'analisi indipendente con e senza il supporto dei due CAD.

Come si vede dalla Fig.2.18, viene riportato un incremento della sensibilità sino all' 11.5% quando SeconLook è usato e fino al 15.6% nel caso di uso del CAD CALMA. Osservando invece la specificità, viene riportato un decremento sino al 3.4% con il SeconLook e sino al 3.3% con CALMA.

E' da notare che nessun decremento in specificità è stato riportato per il radiologo A (il più esperto tra i due) quando CALMA è usato come secondo lettore.

Sensibilità	Radiologo	Radiologo + SeconLook™	Radiologo + CAD CALMA
	A	82.8%	94.3%
B	71.5%	82.9%	87.1%
Specificità	Radiologo	Radiologo + SeconLook™	Radiologo + CAD CALMA
	A	87.5%	84.2%
B	74.2%	70.8%	70.9%

Fig.2.18 – Confronto di sensibilità e specificità CADx vs CALMA

Per una trattazione completa, in Fig.2.19 sono specificate le variazioni di sensitività e specificità tramite il parametro A_z che rappresenta l'area sotto la curva ROC (un sistema risulterà tanto migliore quanto più grande sarà l'area sottesa dalla curva).

I risultati mostrati mostrano la validità del CAD CALMA, costituendo un importante punto di partenza per ulteriori sviluppi del sistema stesso.

	Alone	With CADx	With CALMA
A	0.85	0.89	0.91
B	0.73	0.77	0.79

Fig.2.19 - Valori A_z

2.5 GRID e CAD mammografico: il progetto GPCALMA

Di recente si stanno studiando possibili interazioni tra applicazioni di CAD mammografico con il supporto di infrastrutture organizzate con architettura di tipo GRID.

Tale architettura si basa sul concetto di Virtual Organization (VO) in cui un gruppo di utenti, distribuiti geograficamente e con uno scopo comune, condividono le risorse a loro disposizione. La rete GRID permette quindi di unire le capacità di calcolo degli elaboratori collegati ad essa risultando di notevole aiuto in tutti quei casi in cui sia necessaria una notevole potenza di calcolo o un sistema di archiviazione distribuito.

Proprio sotto quest'ultimo aspetto, la GRID potrebbe essere il giusto completamento del progetto CALMA se si pensa che le immagini mammografiche sono generate dai diversi ospedali in modo distribuito sul territorio e che il quantitativo di memoria per l'archiviazione di questi dati in Italia in caso di screening a livello nazionale è stimato intorno ai 200 TByte l'anno. Tale cifra sale sino a 1 PByte l'anno se si estende la collezione di mammografie al territorio europeo, perciò risulta evidente che l'ammontare di dati generati da un programma di screening è così grande da non poter essere trattato da un singolo centro informatico.

L'uso di una piattaforma GRID permetterebbe quindi di accedere a tutto il database distribuito di immagini stando comodamente seduti nel proprio studio, limitando il trasferimento di informazioni.

A testimonianza del crescente interesse in questa architettura di rete, sono nati nel 2002 due progetti paralleli:

- **GPCALMA** (Grid Platform for CALMA), progetto italiano finanziato dall'INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare) per gli anni 2002-2004;
- **MAMMOGRID** (European federated mammogram database implemented on a GRID structure): progetto finanziato dall'Unione Europea nell'ambito del V programma quadro per gli anni 2002-2005.

Per comprendere meglio la struttura dell'architettura GRID bisogna innanzitutto fare una distinzione tra i nodi che la costituiscono. Avremo dei:

- siti di rilevamento (atti a collezionare dati per il database),
- siti diagnostici (punti di accesso da cui i radiologi possono interrogare/analizzare l'intero database distribuito),

- o siti di storage (in cui le immagini ed i “metadata” vengono immagazzinati nei Data & Metadata Catalogue)

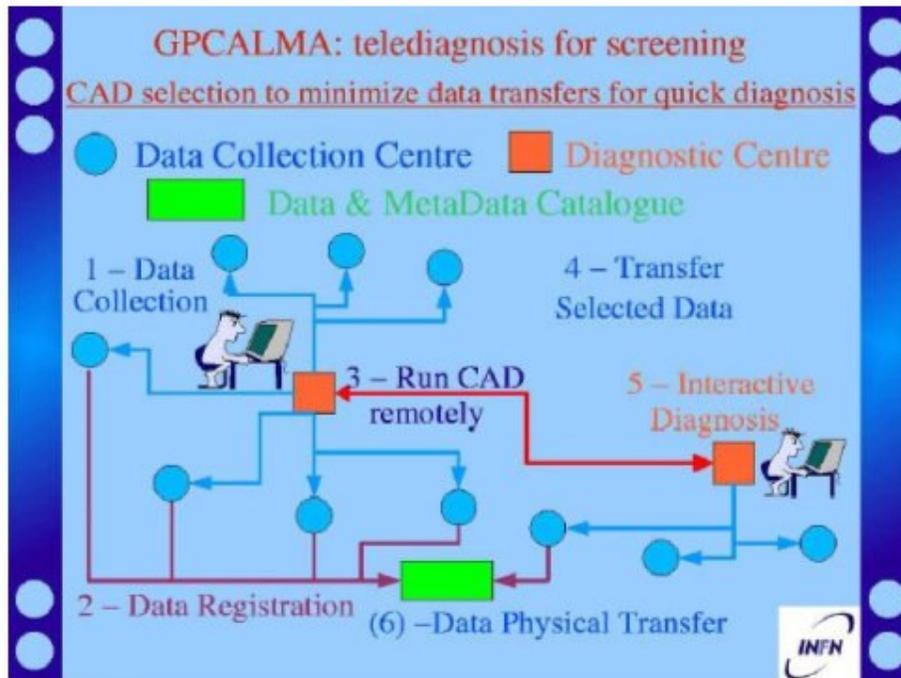


Fig.2.20 - Organizzazione dei siti su GRID

Il progetto **GPCALMA** è stato proposto nel 2001 e prevede che in ogni ospedale le immagini digitali siano immagazzinate e registrate nel database locale. I dati descrittivi delle mammografie saranno ugualmente memorizzati nel database e potranno essere usati per definire un campione di input per studi epidemiologici di qualsiasi tipo. In quest’ottica (in cui l’intero database è a disposizione on-line), non è necessario trasferire i dati oggetto di studio da un sito all’altro; l’unica cosa a viaggiare sulla rete è l’algoritmo per l’analisi delle immagini che viene automaticamente spedito al sito remoto dove sono immagazzinate le immagini in questione senza doverle spostare sul sito del radiologo. Ciò permette di

evitare inutili perdite di tempo per trasferimenti limitando il traffico sulla rete. Operando in questo modo può essere creata una selezione preliminare di immagini di cui quelle con una probabilità maggiore di contenere una patologia potranno essere trasferite per prime al sito di diagnosi. La possibilità di avere l'intero database a disposizione del radiologo fornisce diversi vantaggi:

- gli algoritmi possono essere addestrati su un insieme di dati molto più grande con un aumento delle prestazioni sia in specificità che sensibilità;
- si può usare il CAD come selettore in tempo reale di immagini con alta probabilità di lesione (i radiologi sono in grado di dare maggior priorità a tali immagini con una notevole riduzione del ritardo tra acquisizione dati e diagnosi);
- i dati associati alle immagini e immagazzinati nel sistema distribuito possono essere disponibili per la scelta di un input per studi epidemiologici e per l'addestramento di giovani radiologi.

Il progetto **MAMMOGRID**, parallelamente, propone l'uso dell'infrastruttura GRID per la creazione di un database di immagini mammografiche su scala europea. Proprio a causa della grande estensione territoriale e della notevole mole di dati da trattare, nascono problemi principalmente legati ai seguenti fattori:

- **variabilità delle immagini** (dovuta alle differenze nel processo di acquisizione usato nei diversi centri europei e al diverso software);
- **variabilità della popolazione** (a causa dei differenti criteri usati localmente per lo screening e per il trattamento del cancro).

MAMMOGRID fornisce quindi l'opportunità di condurre un'analisi ed uno studio statistico in base alle differenti influenze delle caratteristiche geografiche,

culturali, ambientali e temporali sullo sviluppo del carcinoma, in modo da generare:

- un vasto database distribuito;
- un numero di esempi di possibili condizioni che sia statisticamente significativo;
- un miglioramento della qualità delle immagini e delle diagnosi;
- un'interfaccia trasparente all'utente per l'accesso alla moltitudine di database eterogenei;
- l'analisi di immagini remote;
- la collaborazione tra medici di strutture diverse nell'effettuare diagnosi (telediagnosi);
- il training di giovani radiologi attraverso l'accesso in remoto a un database molto esteso e annotato;
- controlli di qualità nei programmi di screening mediante SMF (Standard Mammogram Form).



Fig.2.21 – Paesi partecipanti al progetto MAMMOGRID

Precedentemente si è accennato ad un problema intrinseco nel progetto MAMMOGRID relativo alla variabilità delle immagini dovuta alle differenze nel processo di acquisizione e nel software usato nei diversi centri. Tale variabilità rende la lettura delle mammografie più difficile e può causare false letture; inoltre i parametri hardware utilizzati per l'acquisizione (KVp, materiale dell'anodo del tubo a raggi X e tipo di filtrazione) possono mascherare dei problemi anatomici di maggior interesse. Per farvi fronte si fa uso degli algoritmi SMF (tecnologia proprietaria della Mirada) che permettono una rappresentazione standardizzata delle mammografie (calcolata a partire dall'intensità delle immagini su pellicola o digitali e dalla conoscenza dei parametri utilizzati per la loro acquisizione) realizzando una "normalizzazione" e rendendo possibile, quindi, un confronto migliore tra le immagini del database. L'algoritmo SMF modella la fisica dei raggi-X nel processo della formazione dell'immagine permettendo di variare "virtualmente" parametri quali il voltaggio del tubo usato per l'analisi, i valori dell'esposizione, il gradiente della pellicola etc., e la risultante immagine SMF rappresenterà la registrazione dell'intensità del tessuto non adiposo della mammella. Poiché tale immagine è realizzata analizzando le caratteristiche intrinseche della mammella, la rappresentazione che viene fornita risulta essere indipendente dai macchinari usati e/o dai parametri hardware usati per l'acquisizione. Nelle figure seguenti sono rappresentati esempi di confronti tra immagini trattate con algoritmi SMF e la procedura schematica per la loro realizzazione.

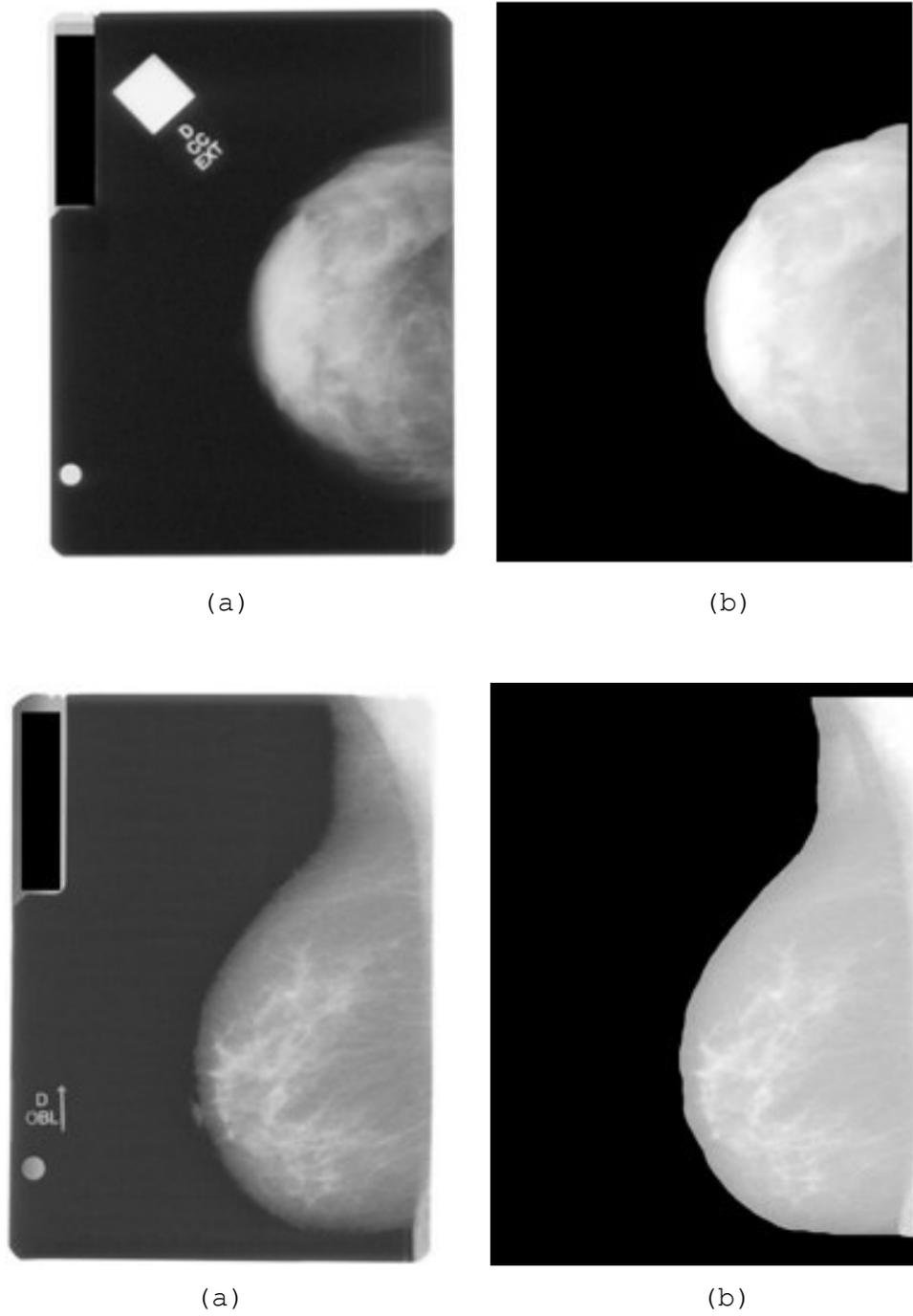


Fig.2.22 - Confronto tra immagini originali (a) e immagini trattate con algoritmo SMF (b)

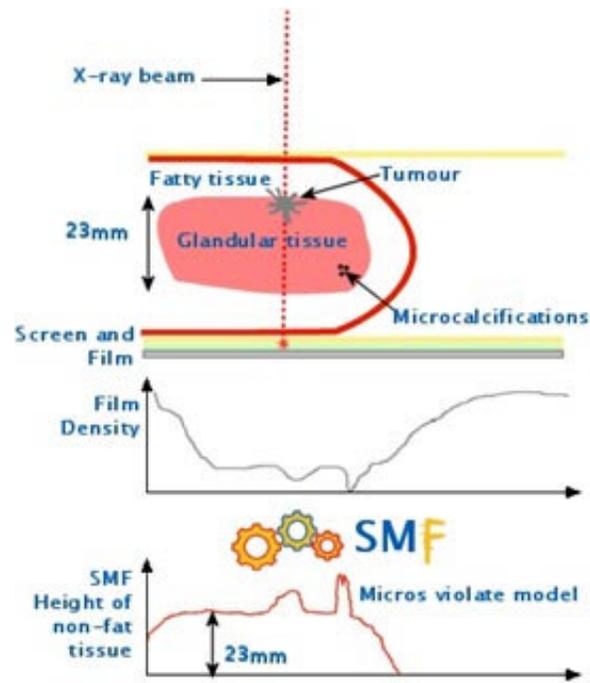


Fig.2.23 - Schema di funzionamento tecnico SMF