

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELL'ELABORATO

Elastosonografia:
principi di funzionamento e applicazioni

Elaborato in:
Ingegneria Clinica

Relatore:
Prof. CLAUDIO LAMBERTI

Presentato da:
GIULIA MARCHIONNI

SESSIONE III
ANNO ACCADEMICO 2012–2013

PAROLE CHIAVE

Elastosonografia

Ecografia

A Yuri, per avermi sostenuto nel raggiungimento di
questo traguardo

Indice

1	Introduzione	1
I	Ecografia	3
2	Ecografia: fondamenti	5
2.1	Elementi di fisica acustica	5
2.2	Struttura fondamentale di un ecografo	7
2.3	Principi di funzionamento	10
2.3.1	Formazione degli echi	10
2.3.2	Risoluzione spaziale dei trasduttori	11
2.3.3	Focalizzazione del fascio	14
2.3.4	Tipologie di visualizzazione	16
2.4	Dall'ecografia all'elastosonografia	19
II	Elastosonografia: Principi Di Funzionamento	23
3	Nozioni preliminari	25
3.1	Meccanica dei materiali	25
3.2	Tipologie di indagine	29
4	Metodo quasi-statico	31
4.1	Modello di tessuto elastico	31
4.2	Dinamica di funzionamento	34
4.3	Stima del delay	38

5	Metodi dinamici	41
5.0.1	Forza di radiazione acustica	41
5.1	Metodi armonici	42
5.1.1	Vibro-acoustography	42
5.1.1.1	Eccitazione del tessuto	43
5.1.1.2	Rilevazione dell'emissione sonora	44
5.1.1.3	Considerazioni	47
5.2	Metodi transienti	47
5.2.1	Elastosonografia transiente monodimensionale (1-D)	47
5.2.1.1	Modalità a trasmissione diretta	48
5.2.1.2	Modalità a riflessione	51
5.2.2	Elastosonografia transiente bidimensionale (2-D)	52
5.2.2.1	Generazione dell'onda trasversale (S-wave)	53
5.2.2.2	Ultrafast ultrasound imaging	55
5.2.2.3	Considerazioni	57
5.2.3	Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)	58
5.2.3.1	Dinamica fondamentale	58
5.2.3.2	Considerazioni	61
5.2.4	Shear Wave Elasticity Imaging (SWEI)	61
5.2.4.1	Dinamica fondamentale	62
5.2.4.2	Stima quantitativa del modulo di Young	63
5.2.4.3	Considerazioni	64
5.2.5	Supersonic Shear Imaging (SSI)	64
5.2.5.1	Mach cone	64
5.2.5.2	Dinamica fondamentale	65
5.2.5.3	Considerazioni	66
III	Elastosonografia: Applicazioni	69
6	Principi di analisi statistica	71
6.1	Accuratezza, specificità, sensibilità	71
6.2	Receiver operating characteristics (ROC)	73
7	Valutazione elastografica delle lesioni della mammella	77
7.1	Analisi delle patologie tumorali	77
7.1.1	Lesioni benigne e maligne	77
7.1.2	Strumenti di valutazione delle lesioni	78

7.1.3	Classificazione delle lesioni: BI-RADS	80
7.2	Elastosonografia quasi-statica e ecografia: confronto	81
7.2.1	Score di elasticità: indagine sul campione	83
7.2.2	BI-RADS e score di elasticità: confronto	85
7.2.3	Considerazioni	86
7.3	Utilizzo congiunto di elastosonografia SSI e ecografia	87
7.3.1	Analisi elastosonografica	88
7.3.2	Test di accuratezza	91
7.3.3	Test di specificità	91
7.3.4	Considerazioni	93
7.4	Vibro-acoustography e mammografia	93
7.4.1	Descrizione del sistema	94
7.4.2	Casi di studio	94
7.4.3	Considerazioni	97
8	Valutazione elastografica del tessuto epatico	99
8.1	Analisi delle epatopatie croniche	99
8.1.1	Fibrosi e cirrosi	99
8.1.2	Strumenti di valutazione del danno epatico	101
8.1.3	Sistemi di classificazione	102
8.2	FibroScan	104
8.2.1	Fibroscan e interpretazione dei risultati	105
8.2.2	Valutazione su pazienti affetti da epatite C	107
8.2.2.1	Primo caso di studio (2003)	107
8.2.2.2	Secondo caso di studio (2005)	110
8.2.2.3	Considerazioni	112
9	Conclusioni	115
	Bibliografia	121

Capitolo 1

Introduzione

L'esame clinico della palpazione manuale dei tessuti è ancora oggi l'indagine preliminare più diffusa per l'identificazione e la diagnosi delle lesioni superficiali. L'esame è infatti in grado di fornire al medico esaminatore una valutazione qualitativa circa le proprietà meccaniche dei tessuti indagati, in particolare per quanto concerne la rigidità. I limiti fondamentali e intrinseci della palpazione sono l'impossibilità di raggiungere i tessuti in profondità, limitando quindi l'analisi agli elementi anatomici superficiali, e la grandezza delle lesioni rilevabili.

L'elastografia si inserisce in tale contesto come strumento diagnostico in grado di valutare le proprietà meccaniche dei tessuti in funzione della profondità, con una risoluzione spaziale non ottenibile attraverso la semplice palpazione. L'ultimo decennio ha visto la nascita di diverse tecniche elastografiche, accomunate dall'utilizzo di dispositivi medici all'avanguardia per la produzione di immagini raffiguranti la distribuzione di rigidità del tessuto in esame.

L'elastosonografia rappresenta la metodologia elastografica attualmente più diffusa, caratterizzata da numerose tecnologie specializzate nell'indagine di diversi elementi anatomici. Il vantaggio fondamentale dell'elastosonografia rispetto ad altre metodiche come l'elastografia a risonanza magnetica o l'elastografia tattile risiede nell'integrazione efficace con la tradizionale indagine ecografica. Alcune tecniche in particolare, come il Supersonic Shear Imaging (SSI), non richiedono alcuna modifica interna della sonda utilizzata in ecografia. L'incremento delle potenzialità diagnostiche si realizza quindi attraverso costi limitati, sia in termini strettamente economici che

di formazione del personale.

L'elaborato si pone l'obiettivo di descrivere e valutare le varianti implementative dell'elastasonografia e la loro efficacia come strumento diagnostico.

La prima parte (parte I) riassume i concetti fondamentali alla base dell'indagine ecografica, fornendo le nozioni teoriche ed un contesto adeguato alla comprensione dell'elastasonografia. Entrambe le indagini sono infatti basate principalmente sull'emissione e ricezione di ultrasuoni.

La parte centrale (parte II) dell'elaborato analizza le principali tecniche elastosonografiche attualmente esistenti. I metodi descritti, a prescindere dal principio di funzionamento specifico, sono accomunati dalla medesima dinamica fondamentale che comprende una eccitazione meccanica del tessuto e l'osservazione della relativa risposta, per fornire una misura qualitativa o quantitativa della rigidità del tessuto in esame.

L'ultima parte (parte III) analizza alcuni casi applicativi di particolare rilevanza, soffermandosi sulla valutazione dal punto di vista statistico del contributo fornito dalla specifica tecnica elastosonografica rispetto alle indagini tradizionali.

Parte I
Ecografia

Capitolo 2

Ecografia: fondamentali

Il capitolo enuncia i concetti fondamentali e i principi di funzionamento alla base dell'esame ecografico, in grado di rilevare tessuti a diversa densità nella regione esaminata. Lo scopo di questa trattazione non vuole essere quello di fornire un quadro completo ed esaustivo dell'argomento, ma piuttosto un tentativo di contestualizzare alcune nozioni che si riveleranno poi fondamentali per la comprensione delle parti centrali della tesi (II e III).

2.1 Elementi di fisica acustica

Il suono rappresenta una vibrazione di natura meccanica che si propaga in un mezzo fisico, più o meno elastico, nella forma di onde di compressione e rarefazione. Il suono è quindi una forma di energia meccanica in quanto determina un movimento di molecole e particelle in un mezzo compiendo lavoro. Il moto delle particelle è locale attorno al loro punto di equilibrio: l'onda comunemente intesa è soltanto l'effetto percepito degli spostamenti locali. Il movimento delle particelle può essere parallelo o ortogonale alla direzione di propagazione dell'onda. Nel primo caso si avrà la produzione di *onde longitudinali* (P-waves) mentre nel secondo caso di *onde trasversali* (Shear waves). In figura 2.1 è mostrato un confronto. Infine è da notare come le onde sonore richiedano un mezzo fisico di supporto (aria, acqua, tessuti umani), distinguendosi in tal modo da altre forme di energia ondulatoria come la radiazione elettromagnetica, in grado di propagarsi anche nel vuoto.

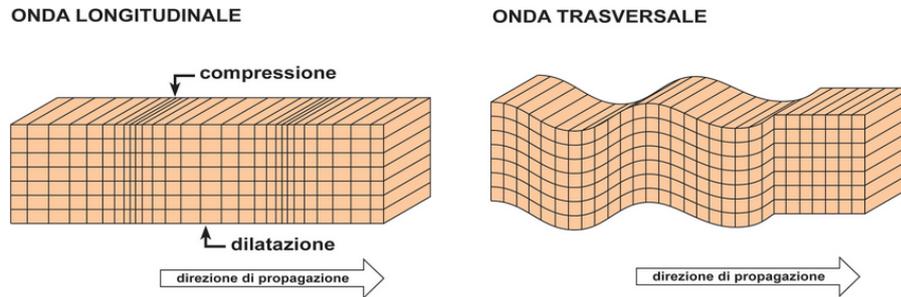


Figura 2.1: Onde longitudinali e trasversali (tratto da [14])

Di seguito vengono elencate alcune grandezze fondamentali che caratterizzano il suono in generale (fig. 2.2).

- *Frequenza* (ν). Numero di oscillazioni compiute nell'unità di tempo. Unità di misura: hertz (Hz), corrispondente ad un ciclo al secondo.
- *Periodo* (T). Durata dell'oscillazione completa. Unità di misura: secondi (s). Il periodo è anche l'inverso della frequenza ($T = \frac{1}{\nu}$).
- *Lunghezza d'onda* (λ). Spazio percorso da un'oscillazione completa nell'intervallo di tempo di un periodo. Unità di misura: metri (m).
- *Velocità di propagazione* (V). Velocità con la quale l'onda si propaga nel mezzo. Unità di misura: metri al secondo ($\frac{m}{s}$). La velocità di propagazione è funzione della densità e della comprimibilità del mezzo in esame. La grandezza può essere espressa come:

$$V = \frac{\lambda}{T} = \lambda \cdot \nu \quad (2.1)$$

- *Intensità* (I). Rapporto tra la potenza trasportata dall'onda e la superficie su cui essa incide. Unità di misura: ($\frac{W}{m^2}$). L'intensità è direttamente proporzionale al massimo spostamento delle molecole rispetto alla posizione di riposo.

Le frequenze udibili dall'orecchio umano variano da un minimo di 16-20Hz ad un massimo di circa 17Khz. Gli *ultrasuoni* corrispondono ad onde la cui frequenza è superiore a 20Khz. In ecografia vengono utilizzate onde

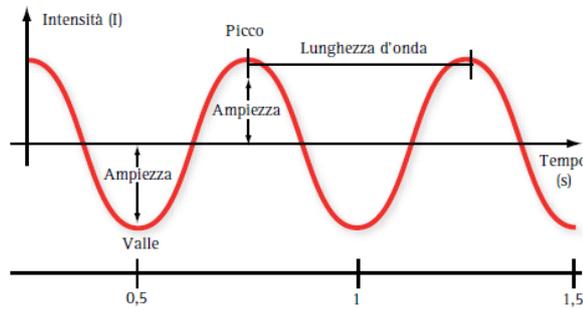


Figura 2.2: Grandezze fondamentali che caratterizzano un'onda (tratto da [3])

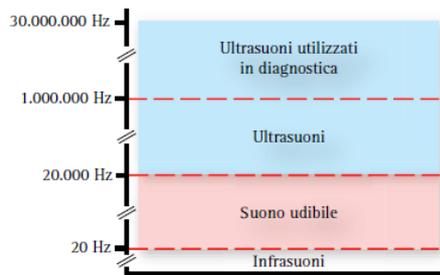


Figura 2.3: Classificazione delle onde sonore (tratto da [3])

appartenenti a questa categoria, solitamente variabili tra 1.5 e 15Mhz (fig. 2.3).

L'*impedenza acustica* (Z) rappresenta una proprietà del mezzo che condiziona fortemente la velocità di propagazione del suono in generale e di conseguenza anche degli ultrasuoni utilizzati in ecografia. Essa è definita come:

$$Z = V \cdot \rho \quad (2.2)$$

Dove V è la velocità di propagazione nel mezzo e ρ la densità del materiale, espressa in $\frac{kg}{m^3}$. Z è quindi espressa in $\frac{kg}{m^2 \cdot s}$.

2.2 Struttura fondamentale di un ecografo

Le apparecchiature ecografiche moderne sono costituite da tre elementi fondamentali: la *sonda* o *trasduttore*, il *sistema centrale di elaborazione* e il

monitor, come mostrato in figura 2.4.



Figura 2.4: Moderna apparecchiatura ecografica (tratto da [3])

La sonda è l'elemento a contatto diretto con il paziente ed è utilizzata per generare e ricevere il segnale ultrasonico. Nello specifico, la corrente alternata di rete (50Hz) viene convertita in ultrasuoni per *effetto piezoelettrico* (spiegazione a breve). La sonda può generare un segnale a ultrasuoni in modo continuo (*emissione continua*) o attraverso brevi impulsi successivi (*emissione pulsata*). La modalità a emissione continua è utilizzata solitamente nelle sonde provviste di un singolo cristallo piezoelettrico, il cui uso è praticamente confinato all'Oftalmologia. L'emissione pulsata al contrario rappresenta lo standard moderno della quasi totalità di applicazioni. Nel resto di questa tesi si farà quindi implicito riferimento a quest'ultima modalità di funzionamento.

I componenti essenziali della sonda sono:

- *Cristalli piezoelettrici*. Elementi che fungono da trasduttori tra segnale elettrico e onda ultrasonica e viceversa. Tale proprietà è nota come piezoelettricità. Una pressione esercitata perpendicolarmente al cristallo genera una differenza di potenziale tra le due facce (fig. 2.5-A). Tale fenomeno è noto come *effetto piezoelettrico diretto*. Allo stesso modo, una differenza di potenziale applicata sulle due facce

opposte del cristallo genera una deformazione meccanica (fig. 2.5-B). Il fenomeno è chiamato *effetto piezoelettrico inverso*.

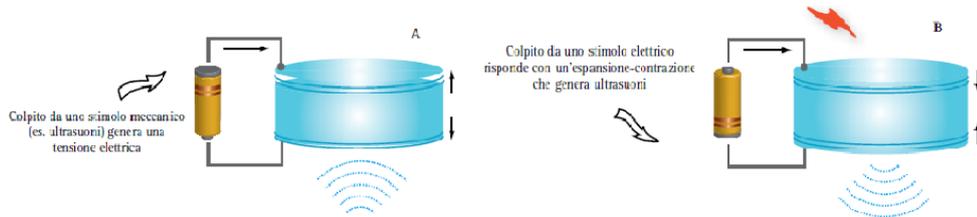


Figura 2.5: Effetto piezoelettrico (tratto da [3])

- *Strato di smorzamento.* Il normale funzionamento della sonda ecografica a emissione pulsata prevede la necessità da parte dei cristalli piezoelettrici di emettere impulsi di brevissima durata. Allo scopo viene utilizzato un generatore di impulsi elettrici alla frequenza desiderata per le onde ultrasoniche. Una durata degli impulsi elettrici troppo breve comporta una mancata risposta equivalente nella vibrazione meccanica del cristallo, portando ad una perdita della risoluzione assiale dell'ecografo, in quanto gli impulsi ultrasonici non hanno un profilo ben definito. Lo strato di smorzamento è quindi inserito dietro ai cristalli per smorzare rapidamente la vibrazione del cristallo eccitato.
- *Strato di accoppiamento.* Un problema rilevante è costituito dalla riflessione di ultrasuoni nell'interfaccia tra cute e trasduttore a causa dell'elevata differenza di impedenza acustica (2.3), impedendo quindi di raggiungere la profondità desiderata. Lo strato di accoppiamento funge da adattatore di impedenza ed è caratterizzato quindi da una impedenza intermedia tra quella relativa alla cute e al trasduttore.

Il sistema centrale di elaborazione comprende due elementi distinti: la sezione dedicata alla trasmissione e quella relativa alla ricezione e trattamento del segnale. Nel primo caso la funzione svolta è quella di creare il fronte d'onda desiderato applicando diversi ritardi ai segnali che andranno ad eccitare i diversi cristalli (*beamforming*). In ricezione dovrà essere applicata una sincronizzazione inversa prima della fase di elaborazione. Un clock interno regola l'intera dinamica dei ritardi.

L'elaborazione comprende le seguenti attività: preamplificazione, compensazione del guadagno, demodulazione, conversione A/D, memorizzazione e conversione in segnale video.

Il monitor consente infine di visualizzare in scala di grigi (ecografia) o a colori (ecoDoppler) il risultato dell'elaborazione. In particolare per l'esame ecografico l'immagine è in scala di grigi e il colore codifica l'intensità dell'eco ricevuto.

2.3 Principi di funzionamento

Nel seguito vengono descritti i diversi principi alla base di un'indagine ecografica. Questa sezione è particolarmente importante in quanto i medesimi concetti restano validi in gran parte anche per l'analisi elastosonografica.

2.3.1 Formazione degli echi

In un tipico esame ecografico gli ultrasuoni emessi dalla sonda attraversano diverse tipologie di tessuto caratterizzate da diverse densità e di conseguenza diversa impedenza. Nei punti di interfaccia tra zone a diversa impedenza si verificano tre fenomeni fondamentali:

- *Riflessione.* Una piccola parte dell'onda viene riflessa con lo stesso angolo incidente e si propaga in direzione della sonda. Il coefficiente di riflessione, definito come rapporto tra energia riflessa e energia incidente dell'onda è dato da:

$$R = \frac{E_r}{E_i} = \left(\frac{Z_1 - Z_2}{Z_1 + Z_2} \right)^2 \quad (2.3)$$

dove Z_1 e Z_2 sono le impedenze relative alle due zone a diversa impedenza. Z_1 è l'impedenza del tessuto più vicino alla sonda. $R=1$ indica che l'energia riflessa è uguale all'energia incidente, ossia che l'onda è completamente riflessa. Al contrario, $R=0$ indica che l'onda non subisce riflessione.

- *Trasmissione.* Una parte dell'onda viene trasmessa e prosegue il suo cammino nel tessuto, ma generalmente con un angolo diverso rispetto a quello incidente. Il coefficiente di trasmissione, definito come

rapporto tra energia trasmessa e energia incidente dell'onda è dato da:

$$\tau = \frac{E_t}{E_i} = \frac{4 \cdot Z_1 \cdot Z_2}{(Z_1 + Z_2)^2} \quad (2.4)$$

Infatti, $\tau=1$ indica che l'energia trasmessa è uguale all'energia incidente, ossia che l'onda è completamente trasmessa. Al contrario, $\tau=0$ indica che l'onda non subisce trasmissione.

- *Rifrazione.* Variazione dell'angolo dell'onda trasmessa rispetto all'onda incidente, secondo la legge di Snell.

L'eco è rappresentato dall'onda riflessa che giunge alla sonda come conseguenza del fenomeno di riflessione. In realtà a causa dell'irregolarità delle interfacce si verifica anche il fenomeno di *diffusione*, caratterizzato da multiple onde riflesse con angoli diversi da quelli di incidenza e a bassa intensità. Ai fini dell'esame diagnostico solo l'onda riflessa rappresenta informazione utile in quanto rilevabile dalla sonda.

I segnali di eco ricevuti saranno caratterizzati da diversa intensità sulla base dei fenomeni sopra descritti. Se l'onda incidente incontra una interfaccia caratterizzata da un'importante variazione di densità, si avrà come risultato un segnale di eco intenso che darà origine ad un forte contrasto nell'immagine finale. A ogni pixel dell'immagine finale è assegnato un valore di luminosità proporzionale all'intensità dell'eco rilevato: echi intensi saranno associati al colore bianco (zona iperecogena), echi intermedi al colore grigio (zona iso-ipoecogena) mentre l'assenza di eco è codificata in nero (anecogeno).

2.3.2 Risoluzione spaziale dei trasduttori

L'immagine ecografica viene costruita utilizzando due informazioni:

- Il tempo di arrivo degli echi determina la profondità della sorgente.
- La posizione degli echi rispetto all'asse determina la posizione laterale nello spazio.

La risoluzione spaziale della sonda è la distanza minima di due sorgenti poste a distanza ravvicinata per cui è possibile discriminarne gli echi prodotti, e pertanto è espressa in mm. Tale risoluzione è determinata dalla

componente assiale e laterale. La risoluzione assiale consente di distinguere scatterers disposti lungo l'asse di propagazione dell'ultrasuono. Se insufficiente, gli echi risulteranno sovrapposti e sarà impossibile distinguere i tempi di arrivo, perdendo quindi qualità nella dimensione longitudinale dell'immagine finale. Allo stesso modo, una scarsa risoluzione laterale non consente di discriminare sorgenti allineate lateralmente e di conseguenza si avrà un degrado nella dimensione trasversale dell'immagine. In figura 2.6 è mostrato un esempio di risoluzione assiale insufficiente.



Figura 2.6: Risoluzione assiale insufficiente (tratto da [3])

La massima risoluzione assiale teorica è determinata dalla lunghezza d'onda (λ) e dal numero di cicli dell'impulso (N_c). Essa non potrà infatti essere superiore alla metà della lunghezza spaziale dell'impulso (SPL) definita come:

$$SPL = \lambda \cdot N_c \quad (2.5)$$

Ne consegue che per aumentare la risoluzione è necessario diminuire il numero di cicli dell'impulso o aumentare la frequenza. Quest'ultima soluzione implica però una maggiore attenuazione nel mezzo diminuendo quindi la profondità di campo (trade-off). La proporzionalità diretta tra frequenza del segnale e attenuazione è implicita nella *legge di Lambert-Beer*:

$$\frac{I_1}{I_0} = e^{-k\lambda \cdot l} \quad (2.6)$$

La legge considera l'attenuazione subita da un'onda nell'attraversamento di un volume di spessore l . Tale attenuazione è data dal rapporto tra I_1 , l'intensità dell'onda uscente dal volume e I_0 , l'intensità dell'onda incidente. La costante k rappresenta il coefficiente di assorbimento ed è proporzionale alla frequenza dell'onda.

La risoluzione laterale è inversamente proporzionale alla larghezza del fascio ultrasonico, che a sua volta è funzione del diametro dei cristalli e della frequenza degli impulsi emessi. A parità di diametro, aumentando la frequenza si riduce la larghezza del fascio, mentre a parità di frequenza la larghezza del fascio è inversamente proporzionale al diametro ([3]). La risoluzione laterale è influenzata inoltre dalla naturale divergenza del fascio ultrasonico a profondità crescente rispetto alla posizione della sonda. Il campo sonoro generato da un trasduttore è infatti suddiviso in due regioni: il campo vicino, o *zona di Fresnel*, e il campo lontano o *zona di Fraunhofer*. Il fascio ultrasonico nel campo vicino ha forma cilindrica ed è caratterizzato dalla massima risoluzione laterale (Fig. 2.7). Nel campo lontano il fascio tende a divergere assumendo una forma ad imbuto e la risoluzione laterale decade fortemente. La lunghezza del campo vicino è pari a:

$$Z_0 = \frac{d^2}{4 \cdot \lambda} \quad (2.7)$$

Dove d è il diametro del cristallo e λ la lunghezza d'onda. L'angolo compreso tra l'asse focale e il fascio divergente nella zona di Fraunhofer è dato da:

$$\sin(\theta) = \frac{1.2 \cdot \lambda}{d} \quad (2.8)$$

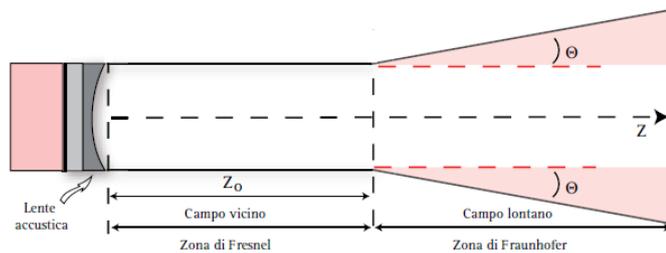


Figura 2.7: Zona di Fresnel e zona di Fraunhofer (tratto da [3])

2.3.3 Focalizzazione del fascio

Onde sonore generate da due sorgenti differenti che si incontrano in una regione dello spazio durante la propagazione danno origine ad un fenomeno noto come *interferenza*. Se entrambe le onde nei punti di incontro sono in fase di compressione o di rarefazione creano la cosiddetta *interferenza costruttiva*. Lo spostamento risultante sarà dato dalla somma algebrica degli spostamenti relativi alle due onde generatrici (il doppio). Al contrario, se nel punto di incontro la prima onda è in fase di compressione mentre la seconda in fase di rarefazione o viceversa si crea una *interferenza distruttiva*, in quando le due onde sono in opposizione di fase e lo spostamento complessivo sarà nullo.

Nei trasduttori multielemento, costituiti cioè da una serie di elementi piezoelettrici allineati, ogni cristallo rappresenta una sorgente di fronte d'onda sferico. Il fascio complessivo ultrasonico genererà un fronte d'onda unico ottenuto per interferenza costruttiva e secondo il principio di Huygens. In sostanza, ogni punto di un fronte d'onda può essere pensato a sua volta come una sorgente di un ulteriore fronte d'onda sferico, come mostrato in figura 2.8. Il principio è di fondamentale importanza per comprendere le tecniche di focalizzazione del fascio.

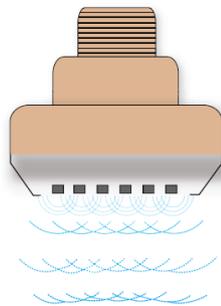


Figura 2.8: Fronte d'onda del fascio ultrasonico (tratto da [3])

Il piano parallelo alla superficie del trasduttore in cui il fascio è caratterizzato dal minimo diametro d è chiamato *piano focale*. Il punto di massima collimazione è chiamato *fuoco* ed è caratterizzato dalla massima intensità acustica. La *distanza focale* è la distanza che intercorre tra il punto focale e il piano del trasduttore, mentre la *zona focale* è delimitata dai punti in cui

il diametro del fascio è il doppio del diametro in corrispondenza del fuoco. La focalizzazione ha l'obiettivo di controllare il restringimento del fascio ultrasonico in corrispondenza della zona focale in modo da incrementare selettivamente la risoluzione laterale. (Fig. 2.9). Questo aspetto è particolarmente rilevante se si considera che in campo lontano il fascio tende naturalmente a divergere, pertanto la focalizzazione è necessaria per indagini in profondità.

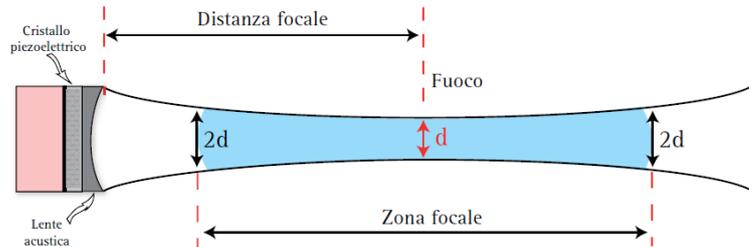


Figura 2.9: Parametri caratteristici nella focalizzazione (tratto da [3])

La focalizzazione è realizzabile in modo meccanico attraverso una lente acustica oppure in modo elettronico controllando i ritardi degli impulsi trasmessi. La seconda soluzione è di gran lunga la più utilizzata in quanto consente una focalizzazione dinamica.

Nella focalizzazione elettronica, il fascio focalizzato è ottenuto attraverso interferenza costruttiva (principio di Huygens) di fronti d'onda generati dai singoli cristalli. Tali fronti non emergono simultaneamente ma sono generati con diverso ritardo, in modo da produrre tramite interferenza un fronte complessivo concavo invece che piano. La figura 2.10 mostra due varianti di focalizzazione caratterizzate da un diverso profilo di ritardo assegnato ai singoli cristalli. In entrambi i casi i cristalli interni vengono sollecitati in ritardo rispetto a quelli esterni. In figura A tale differenza è poco pronunciata e la distanza focale risultante sarà maggiore. In figura B al contrario la differenza è più marcata e la distanza focale è minore.

Il sistema elettronico che regola i ritardi con cui vengono eccitati i cristalli è chiamato *beamformer*. Oltre a regolare la focalizzazione in trasmissione, ha il compito di decodificare l'eco in ricezione effettuando una compensazione della fase, in quanto i segnali ricevuti dai singoli cristalli saranno caratterizzati da piccoli ritardi dovuti alla diversa distanza geometrica per-

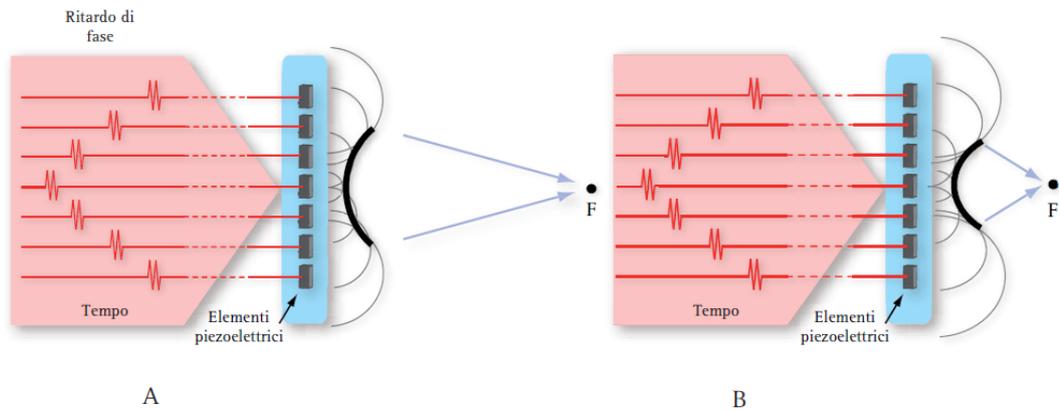


Figura 2.10: Focalizzazione elettronica (tratto da [3])

corsa dal fronte d'onda. Prima di essere sommati come componenti di un singolo segnale di eco dovranno quindi essere opportunamente sincronizzati (Fig. 2.11).

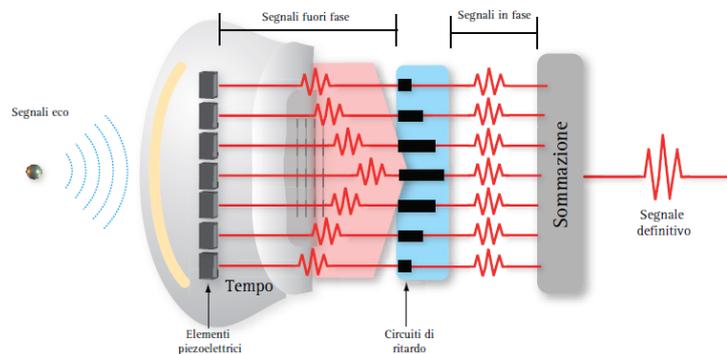


Figura 2.11: Compensazione della fase in ricezione (tratto da [3])

2.3.4 Tipologie di visualizzazione

Le modalità di visualizzazione più comuni in ambito ecografico sono le seguenti:

- *A-mode (Amplitude Modulation)*. Rappresenta la modalità più semplice ma allo stesso tempo più povera di informazione. Il segnale eco è visualizzato in un diagramma tempo/ampiezza, in cui l'asse temporale può essere pensato come la linea di un oscilloscopio. L'ampiezza dei picchi generati è proporzionale all'intensità degli echi ricevuti, mentre la distanza temporale tra diversi picchi rappresenta la distanza spaziale tra le corrispondenti sorgenti degli echi. L'associazione tra le due grandezze è possibile grazie all'informazione di velocità di propagazione degli ultrasuoni nei tessuti pari a 1540 m/s.

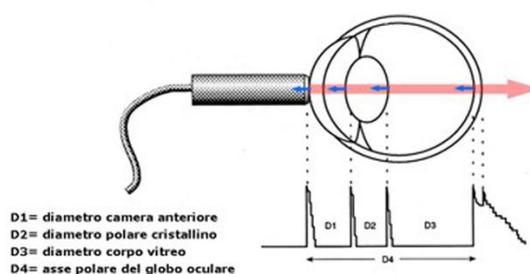


Figura 2.12: A-mode (tratto da [25])

- *B-mode (Brightness Modulation)*. L'informazione è rappresentata attraverso un'immagine bidimensionale costituita da pixel, nella quale la luminosità di ogni pixel è proporzionale all'intensità dell'eco ricevuto (fig.2.13 a sinistra). Le coordinate dell'immagine sono direttamente mappate alla sezione di tessuto analizzata dall'ecografo, infatti tale area è spesso riferita come piano immagine (image plane). Come nel caso A-mode, l'informazione di ritardo dell'eco viene utilizzata per calcolare la profondità della sorgente, e determinare quindi il valore della coordinata immagine parallela all'asse della sonda in cui collocare il riflettore. La tecnica B-mode può infatti essere pensata come una serie di indagini A-mode eseguite in parallelo, una per ogni posizione laterale (cristallo), le quali effettuano la scansione di una riga dell'immagine finale (fig.2.13 a destra).
- *TM-mode o M-mode (Time-Motion mode)*. Analogamente alla tecnica B-Mode l'informazione è rappresentata attraverso un'immagine bidimensionale (fig.2.14 a sinistra) La dimensione spaziale laterale è tut-

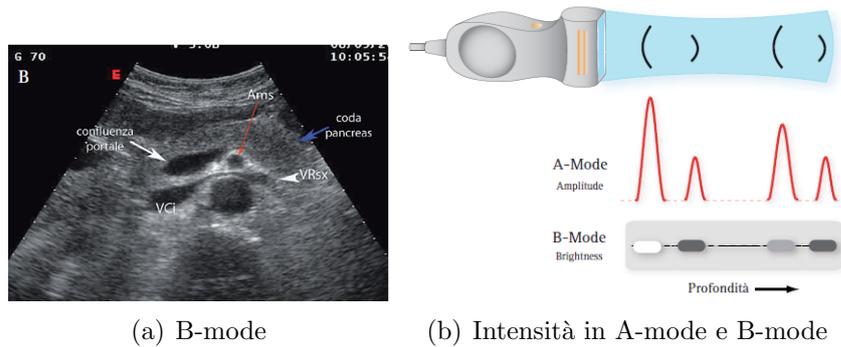
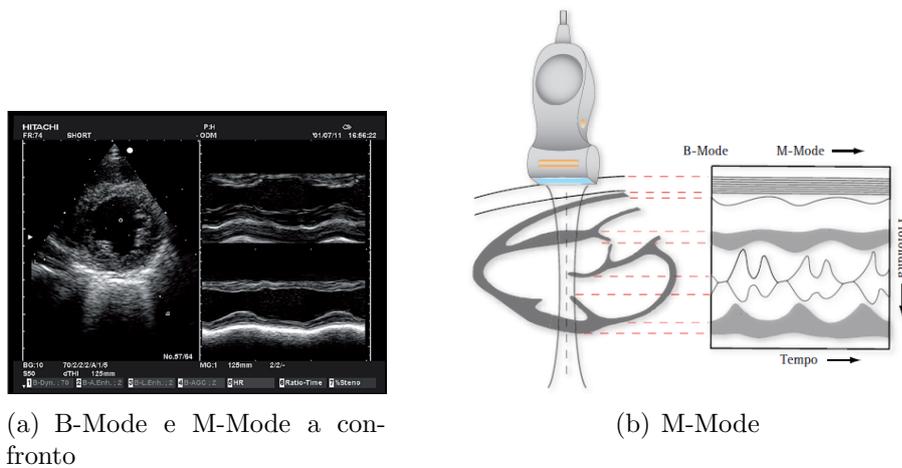


Figura 2.13: B-mode e rappresentazione dell'intensità (tratto da [2])

tavia sostituita dalla dimensione tempo. Ne consegue che l'M-Mode prevede l'acquisizione del segnale eco unicamente lungo una linea del campo di scansione parallela all'asse della sonda (profondità), ma consente di monitorare tale informazione nel tempo (fig.2.14 a destra)



(a) B-Mode e M-Mode a confronto

(b) M-Mode

Figura 2.14: M-Mode (tratto da [2])

La tecnica trova applicazione principalmente in cardiologia, dove la variazione di posizione nel tempo dei riflettori è indicativa delle fasi di sistole e diastole. In tal modo è possibile tenere traccia delle modificazioni strutturali e cinetiche della parete ventricolare. La risoluzione

temporale è generalmente elevata permettendo quindi un'acquisizione in real-time.

L'M-mode trova applicazione anche nel contesto di indagine elastografica, in particolare nell'elastosonografia transiente monodimensionale. Tale aspetto verrà approfondito nella parte II.

2.4 Dall'ecografia all'elastosonografia

L'indagine ecografica produce informazione sulla base delle differenze di densità tra diverse sezioni di tessuto. Un altro tipo di indagine consiste nel considerare la rigidità dei diversi tessuti come fattore discriminante per individuare eventuali anomalie. Le proprietà meccaniche dei tessuti si differenziano infatti sulla base della loro caratteristiche morfologiche e funzionali.

L'*elastografia* è la disciplina medica che estrapola ed analizza le proprietà elastiche dei tessuti biologici esaminati. Esistono tre tecniche principali volte al raggiungimento di tale obiettivo: l'elastografia a risonanza magnetica (Magnetic Resonance Elastography - MRE), l'elastografia tattile e l'elastosonografia.

La MRE è una metodica non invasiva che si avvale di un sistema vibrante posto a contatto con la porzione di tessuto di interesse, il quale induce onde trasversali la cui propagazione è monitorata attraverso la tecnologia intrinseca della risonanza magnetica, per stimare la rigidità del tessuto (Fig. 2.15). La tecnica è utilizzata principalmente per l'analisi del tessuto epatico.

L'elastografia tattile traduce l'informazione percepita attraverso il senso del tatto in una immagine digitale. Nello specifico, la sonda possiede un array di sensori di pressione che cerca di simulare la funzionalità dei polpastrelli. Deformando il tessuto con la sonda, l'array di sensori riceve l'informazione circa la pressione esercitata su di essi (Fig. 2.16).

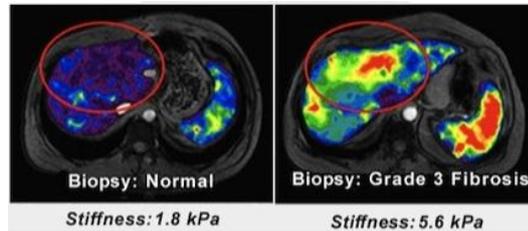


Figura 2.15: Elastografia a risonanza magnetica applicata al fegato (tratto da [29])

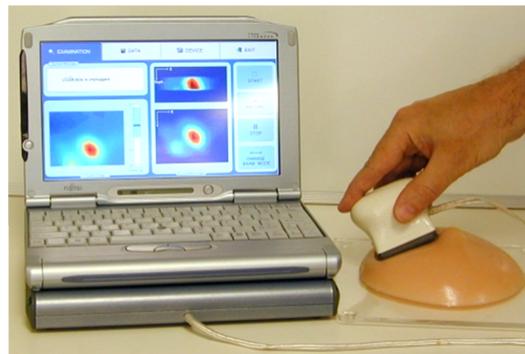


Figura 2.16: Elastografia tattile per l'analisi della mammella (tratto da [1])

La trattazione completa circa l'elastografia a risonanza magnetica e l'elastografia tattile va oltre gli scopi di questa tesi, che si concentra invece sull'elastografia. Quest'ultima tipologia infatti è ad oggi la più diffusa ed utilizzata, sia per i costi limitati che la caratterizzano che per la sua ottima integrazione con la già esistente ecografia.

L'elastografia rappresenta un esame *complementare* alla classica ecografia. Si vogliono intendere in questo senso due concetti fondamentali:

- L'indagine elastografica evidenzia le proprietà elastiche del materiale, andando ad arricchire l'informazione pervenuta attraverso la semplice ecografia.

In particolare, l'elastografia può sostituire la pratica manuale della palpazione, ottenendo anzi migliori risultati grazie alla mag-

giore oggettività dell'esame stesso, che lascia quindi meno spazio a erronee interpretazioni personali. Inoltre è possibile esaminare tessuti non superficiali, come ad esempio il fegato, altrimenti impossibili da raggiungere tramite palpazione.

Si vuole quindi evidenziare come ecografia e elastosonografia rappresentino tecniche necessarie da utilizzare in armonia per giungere ad una diagnosi efficace.

- La tecnologia alla base della metodica per quanto concerne la parte di eccitazione dei tessuti e ricezione della risposta è intrinseca nell'apparecchiatura ecografica nelle tecniche più utilizzate come il SuperSonic Shear Imaging (SSI). Tale considerazione sottende la possibilità di praticare l'indagine elastografica utilizzando la medesima sonda. Sussiste quindi il vantaggio di un considerevole risparmio, sia in termini puramente economici che pratici: non è infatti necessario apprendere l'utilizzo di nuove complicate apparecchiature.

La differenziazione fondamentale rispetto all'ecografia risiede nella tecnica di impiego dal punto di vista dell'utilizzatore e negli algoritmi di elaborazione dei segnali captati dalla sonda. Questi due aspetti si differenziano a loro volta nelle specifiche tecniche utilizzate, esaminate nella parte II della tesi.

Lo scopo dell'elastografia è la stima qualitativa o quantitativa del modulo di Young, parametro fisico che identifica la rigidità di un materiale. Esso infatti ha alcuni importanti vantaggi:

- Discrimina i diversi tessuti sulla base della loro rigidità. Questo aspetto consente una facile distinzione a livello visivo attraverso una rappresentazione grafica. Inoltre, il contrasto tra i diversi tessuti è in generale elevato.
- Permette di rilevare eventuali patologie o generiche anomalie all'interno di uno stesso tessuto, in particolare nei tessuti la cui funzione è strettamente correlata alla struttura.

Parte II

Elastosonografia: Principi Di Funzionamento

Capitolo 3

Nozioni preliminari

L'indagine elastosonografica si propone di valutare l'elasticità dei tessuti utilizzando gli ultrasuoni come strumento fondamentale per raggiungere lo scopo prefissato. Nel corso degli ultimi anni numerose tecniche sono state sviluppate per raggiungere tale obiettivo, raggruppabili in 3 categorie: metodi quasi-statici, metodi armonici e metodi transienti. L'ultima tipologia rappresenta ad oggi la più promettente ed utilizzata e comprende numerose tecniche, pertanto ad essa è dedicata un'ampia sezione nella tesi. Per quanto concerne gli altri due metodi, viene descritta la tecnica principale utilizzata in ognuno di essi. L'importanza del metodo quasi-statico è data dalla sua diffusione grazie alla semplicità che lo caratterizza e rappresenta inoltre un utile studio preliminare per comprendere poi le tecniche più complesse. Il metodo armonico si distingue per le sue peculiarità come l'analisi del campo acustico prodotto dal mezzo ed è tuttora uno strumento in larga misura sperimentale.

Il resto del presente capitolo descrive le nozioni teoriche alla base delle diverse tecniche elastosonografiche.

3.1 Meccanica dei materiali

I metodi per la visualizzazione delle proprietà meccaniche, come l'elasticità, coinvolgono l'eccitazione meccanica del tessuto e l'osservazione della relativa risposta.

Si consideri un elemento infinitesimo di un corpo solido soggetto a una generica forza. Lo sforzo totale (σ) applicato e la conseguente deformazione (ϵ) possono essere descritti attraverso due tensori, noti rispettivamente come *stress tensor* e *strain tensor* (Fig. 3.1).

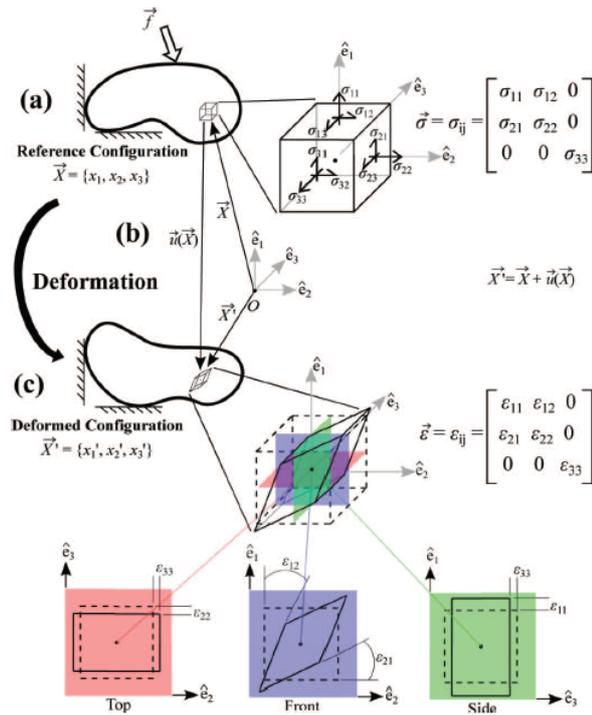


Figura 3.1: Deformazione (tratto da [19])

Considerando un volume cubico infinitesimo, lo stress tensor è costruito come matrice quadrata 3×3 di valori scalari in cui ogni elemento contiene informazione circa il tipo e la posizione dello sforzo sulle diverse facce. Gli elementi sulla diagonale principale corrispondono a sforzo di compressione o trazione, cioè applicato al vettore normale alla superficie, mentre gli altri elementi a sforzo di taglio, cioè applicato tangenzialmente alla superficie. In figura 3.1 alcuni elementi della matrice sono posti uguali a 0 poiché tra tutti gli sforzi di taglio possibili sono considerati solamente (σ_{12}) e (σ_{21}) che causano deformazioni angolari solamente nel piano frontale.

Lo strain tensor è costruito come matrice quadrata 3×3 di valori scalari e

fornisce una misura di deformazione come conseguenza dello sforzo applicato. Nel caso di compressione o trazione la deformazione è espressa come rapporto tra la variazione di lunghezza e la lunghezza originale, mentre nel caso di sforzi di taglio è espressa come il rapporto tra lo spostamento relativo delle superfici a cui è applicato lo sforzo e la loro distanza. Per piccoli spostamenti tuttavia la deformazione da sforzo di taglio può essere calcolata come tangente della variazione dell'angolo.

Lo stress tensor può essere espresso più precisamente come segue:

$$\begin{pmatrix} \sigma_x & \tau_{xy} & \tau_{xz} \\ \tau_{xy} & \sigma_y & \tau_{yz} \\ \tau_{xz} & \tau_{yz} & \sigma_z \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

Nella matrice vengono distinti gli sforzi di compressione/trazione (σ) da quelli di taglio (τ). Allo stesso modo è possibile distinguere le deformazioni dovute a compressione/trazione (ϵ) da quelle dovute a sforzo di taglio (γ).

Per un mezzo caratterizzato da proprietà elastiche di tipo lineare è valida la legge di Hooke per le tensioni normali (3.2) e tangenziali (3.3):

$$\sigma = E \cdot \epsilon \quad (3.2)$$

$$\tau = G \cdot \gamma \quad (3.3)$$

In equazione 3.2, E rappresenta il *modulo di Young* o *modulo di elasticità longitudinale* che fornisce informazioni sulla rigidità del materiale agli sforzi longitudinali. Nello specifico, ad E crescenti corrispondono materiali più rigidi. Analogamente, in equazione 3.3 G è il *modulo di Taglio* o *modulo di elasticità tangenziale* e rappresenta la rigidità del materiale a sforzi di taglio. È importante sottolineare che tali parametri sono caratteristici del materiale e pertanto validi solamente in presenza di una caratteristica lineare nel diagramma sforzo/deformazione, cioè in generale per sforzi contenuti.

I tessuti in prima approssimazione possono essere descritti come solidi elastici e lineari per sforzi non troppo elevati. Si possono inoltre applicare le seguenti assunzioni:

- *omogeneità*: il comportamento meccanico del mezzo è identico in tutti i suoi punti.
- *isotropia*: le proprietà meccaniche non dipendono dalla direzione considerata. In altri termini le proprietà meccaniche sono invarianti per le rotazioni.

A titolo di esempio, un mezzo elastico, omogeneo ed isotropo è un materiale che, a parità di trazione, si allunga della stessa quantità indipendentemente dalla direzione lungo la quale viene applicato lo sforzo ed indipendentemente dal punto di applicazione.

Per materiali elastici, isotropi e omogenei è valida la relazione costitutiva:

$$\hat{\sigma} = \lambda \cdot \text{Tr}(\hat{\epsilon}) \cdot \mathbf{1} + 2 \cdot \mu \cdot \hat{\epsilon} \quad (3.4)$$

Dove λ è il *Primo coefficiente di Lamè* e μ è il *Secondo coefficiente di Lamè* o *modulo di Taglio* (G). I termini $\hat{\sigma}$ e $\hat{\epsilon}$ sono lo stress tensor e lo strain tensor rispettivamente.

Il rapporto di Poisson (Poisson's ratio) è un parametro caratteristico dei materiali che indica il rapporto tra la deformazione laterale (ϵ_{lat}) e assiale (ϵ_{as}) in una presenza di una sollecitazione puramente assiale. Esso è definito come:

$$\nu = -\frac{\epsilon_{lat}}{\epsilon_{as}} \quad (3.5)$$

Sono valide inoltre le seguenti relazioni:

$$E = \frac{\mu \cdot (3 \cdot \lambda + 2 \cdot \mu)}{\lambda + \mu} \quad (3.6)$$

$$\nu = \frac{\lambda}{2 \cdot (\lambda + \mu)} \quad (3.7)$$

Dalle relazioni precedenti è possibile esplicitare il modulo di taglio (μ):

$$\mu = \frac{E}{2 \cdot (1 + \nu)} \quad (3.8)$$

Il modulo di taglio nei tessuti biologici ha un valore molto basso, pertanto dal 3.7 si evince che $\nu=0.5$. Ne consegue che per i tessuti biologici, nell'approssimazione di omogeneità, isotropia e non viscosità vale la seguente relazione:

$$G = \mu = \frac{E}{3} \quad (3.9)$$

Tale relazione indica che le deformazioni di taglio nei tessuti biologici sono generalmente maggiori rispetto alle deformazioni normali. Questa conclusione giustifica l'utilizzo di onde trasversali in diverse tecniche dinamiche transienti di elastosonografia, poiché garantiscono un segnale di acquisizione maggiore.

3.2 Tipologie di indagine

A prescindere dalla particolare tecnica utilizzata sono possibile due tipologie di indagine elastosonografiche:

- *Indagine qualitativa.* Basata sull'analisi delle deformazioni a partire dai dati relativi allo spostamento (displacement) delle sorgenti degli echi. La sorgente della deformazione può essere una compressione manuale della sonda, come nel caso di elastosonografia quasi-statica 3.2, oppure una eccitazione provocata da un fascio ultrasonico, come avviene per la tecnica ARFI (5.2.2.3). In entrambi i casi vengono rilevati gli spostamenti longitudinali attraverso un fascio ultrasonico. Gli ultrasuoni sono infatti caratterizzati da frequenza elevata e nei tessuti molli le onde trasversali vengono attenuate completamente. La deformazione è quindi data, in prima approssimazione, da:

$$\epsilon = \frac{\Delta L}{L_0} = \frac{L - L_0}{L_0} \quad (3.10)$$

Dove ΔL è la variazione di profondità dello scatterer tra due rilevazioni e L_0 la profondità iniziale. La relazione fondamentale utilizzata in tale tipo di analisi è la legge di Hooke per sforzi longitudinali (3.2). La conoscenza della deformazione non consente tuttavia di ricavare in modo analitico il modulo di Young, che rappresenta la grandezza di interesse, in quanto lo sforzo applicato è incognito. Questo aspetto

obbliga a rappresentare il modulo di Young (E) solamente in termini relativi, permettendo quindi una discriminazione in termini di durezza tra zone contigue ma senza conoscerne la reale entità. Allo sforzo (σ) viene solitamente assegnato un valore di convenienza (ad esempio 1). Gli sforzi a livello di ricerca per questo tipo di approccio sono diretti ai metodi di stima quantitativa dello sforzo e di conseguenza del modulo di Young.

Le tecniche che eseguono un'indagine qualitativa sono il metodo quasi-statico (3.2), il Vibro-acoustography (5.1) e l'ARFI (5.2.2.3).

- *Indagine quantitativa.* Basata sullo studio della propagazione delle onde trasversali nel mezzo. Come già anticipato tali onde sono caratterizzate da bassa frequenza ($<200\text{Hz}$) per controllare l'attenuazione e consentire quindi la loro propagazione nei tessuti. Le onde trasversali possono essere indotte sfruttando il fenomeno della forza di radiazione acustica (5) come nella tecnica SWEI (5.2.3.2) o SSI (5.22) oppure generate esternamente attraverso un dispositivo vibrante, come nelle tecniche di elastosonografia transiente 1-D e 2-D (5.2).

Questa tipologia di indagine è quantitativa poiché dalla conoscenza della velocità di propagazione è possibile risalire al modulo di taglio (G) e di conseguenza al modulo di Young attraverso la relazione 3.9. Infatti, la velocità delle onde trasversali è data da:

$$v_{trasv} = \sqrt{\frac{G}{\rho}} \quad (3.11)$$

Il problema centrale è quindi rappresentato dalla stima della velocità di propagazione sulla base degli spostamenti delle sorgenti degli echi.

Capitolo 4

Metodo quasi-statico

L'elastografia a ultrasuoni quasi-statica prevede l'applicazione di una pressione costante della sonda sulla superficie del tessuto in esame. Il principio alla base della metodologia è l'analisi della deformazione e spostamento del tessuto sollecitato al fine di studiare l'elasticità del tessuto stesso. L'obiettivo si realizza tramite misurazioni eseguite prima e dopo la compressione, con lo scopo di analizzare la *deformazione (strain)* del mezzo. Tale grandezza infatti non è rilevabile tramite le usuali tecniche ecografiche, le quali non consentono di indagare fenomeni di deformazione ma solamente aspetti puramente statici legati alla densità del materiale.

4.1 Modello di tessuto elastico

Come già anticipato, l'elastografia quasi-statica richiede una fase di pressione della sonda sulla superficie da esaminare. Questo fenomeno può essere modellato attraverso alcune astrazioni per facilitare l'analisi e la comprensione dell'intera metodologia.

Un porzione di tessuto caratterizzata da un certo modulo di Young (E) può essere modellata come una molla avente una ben precisa costante elastica (k). In particolare, un generico tessuto può essere rappresentato attraverso N molle di lunghezza l disposte in serie ([16]).

Si consideri un tessuto uniforme dal punto di vista elastico, nel quale le molle sono caratterizzate dalla medesima costante elastica. Applicando una forza F a una estremità del sistema si può notare un accorciamento totale pari a $2 \cdot \Delta l$, mentre per ogni molla si ha una lunghezza finale di

$l - 2/3 \cdot \Delta l$. Definendo la deformazione come $(\Delta l)/l$ si ha per ogni molla una deformazione di $(2/3 \cdot \Delta l)/l$. Si può notare (fig. 4.1) come la deformazione (strain) rimane costante in funzione della profondità (depth) dal punto di applicazione della forza.

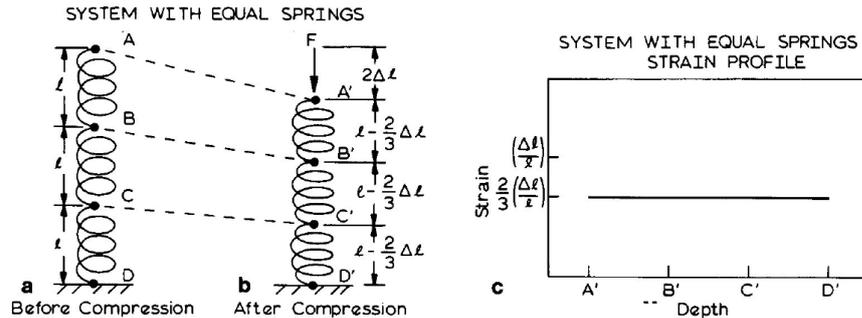


Figura 4.1: Modello di tessuto uniforme (tratto da [16])

Si consideri ora un tessuto non uniforme, la cui parte centrale ha rigidità molto maggiore rispetto alle zone circostanti. Il relativo modello è simile a quello visto precedentemente ma con la molla centrale di costante elastica teoricamente infinita. In questo caso l'accorciamento compressivo si distribuisce solamente sulle due molle poste agli estremi, le quali saranno deformate di una quantità pari a $l - \Delta l$. Si può quindi osservare come il profilo di deformazione non sia più costante, ma presenti un dislivello in corrispondenza della profondità relativa alla molla centrale (fig. 4.2).

Risulta evidente che il profilo di deformazione è differente nelle due situazioni analizzate, nonostante il medesimo accorciamento applicato (displacement). In particolare sono possibili le seguenti considerazioni:

- Supponendo nota la compressione iniziale ($2 \cdot \Delta l$ nell'esempio) e delle lunghezze iniziali e finali delle singole molle è possibile stimare *qualitativamente* il profilo di elasticità. Misure quantitative non sono realizzabili, in quanto non è possibile valutare i parametri che regolano le deformazioni delle molle. In un contesto reale tale situazione corrisponde a una valutazione relativa dell'elasticità dei diversi tessuti.

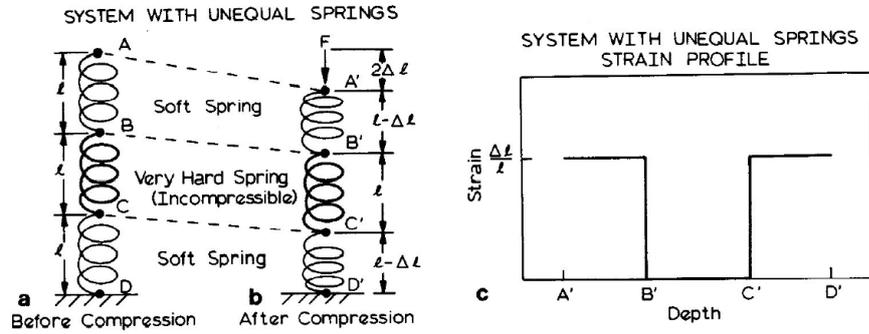


Figura 4.2: Modello di tessuto non-uniforme con componente rigida centrale (tratto da [16])

- Supponendo nota la forza F è possibile stimare la costante elastica (k) delle diverse molle. La soluzione analitica al problema consente quindi di ricavare una stima *quantitativa* del profilo di elasticità.

L'elastoscopia quasi-statica tratta principalmente il primo dei due casi analizzati. Come primo risultato si avrà quindi un profilo di deformazione ottenuto attraverso misurazioni di deformazione, tralasciando la risoluzione analitica del problema che richiederebbe la conoscenza esatta della forza applicata.

E' necessario inoltre sottolineare come il modello sopra descritto rappresenti una approssimazione monodimensionale della reale dinamica.

4.2 Dinamica di funzionamento

Il funzionamento dell'elastografia quasi-statica è schematizzata in figura 4.3.

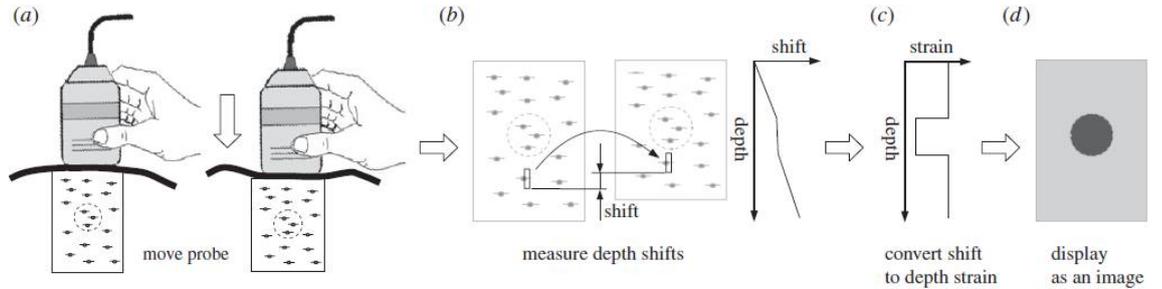


Figura 4.3: Dinamica di Funzionamento Elastografia Quasi-Statica (tratto da [11])

La procedura si compone delle seguenti fasi:

1. Acquisizione del segnale di eco del tessuto da parte del trasduttore della sonda prima della compressione.

Questa fase, dal punto di vista puramente operativo, è identica all'ecografia tradizionale. Solitamente infatti l'immagine ecografica standard viene acquisita per poi sovrapporre, ove necessario, l'indagine elastografica.

Dal punto di vista del funzionamento vengono rilevati gli echi prodotti dai tessuti caratterizzati da diversa densità. E' inoltre possibile valutare la distanza tra due discontinuità del tessuto, come ad esempio le distanze relative agli estremi di un nodulo. Astruendo dal caso specifico, si misureranno le distanze dei punti di discontinuità sulla base dei ritardi negli echi ricevuti [17]. Fig. 4.4.

Si considerino a titolo di esempio due echi ricevuti in sequenza. Il loro tempo di ritardo, misurato dall'istante di emissione del segnale dalla sonda, può essere espresso come:

$$T_a = \frac{2}{c} \cdot d_a \quad (4.1)$$

$$T_b = \frac{2}{c} \cdot d_b \quad (4.2)$$

Dove d_a e d_b sono le distanze dalla sonda dei punti sorgente degli echi, lungo la direzione assiale, e c è la velocità del segnale ultrasonico nel mezzo. Si vuole quindi ricavare la distanza tra i due punti. Essa può essere espressa come:

$$\Delta d = d_b - d_a = \frac{c}{2} \cdot (T_b - T_a) \quad (4.3)$$

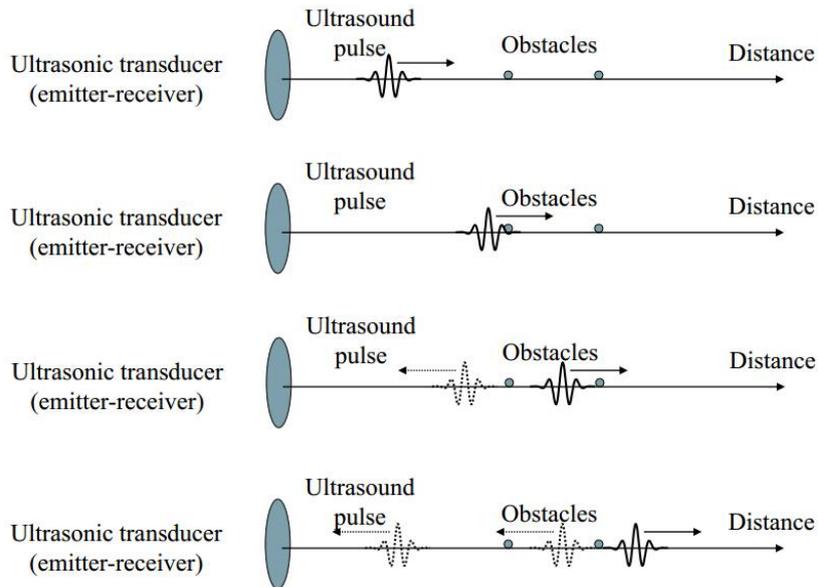


Figura 4.4: Echi prodotti nella fase di pre-compressione (tratto da [17])

2. Pressione della sonda sulla superficie da esaminare da parte dell'utilizzatore. Vengono quindi rilevati nuovamente gli echi prodotti dal tessuto soggetto a deformazione. Essi subiranno sia un ritardo temporale che una modifica dell'involuppo rispetto al segnale precedentemente acquisito, a causa dello spostamento dei punti di scattering.

In questa fase è necessario valutare il *delay* subito dal segnale in seguito alla compressione rispetto a quello rilevato precedentemente. E' necessario considerare che il delay non è costante e che in linea teorica è necessaria una valutazione il più puntuale possibile per questioni di

precisione. Inoltre, è fondamentale considerare un termine di compensazione, dovuto allo spostamento relativo della sonda rispetto all'elemento riflettente. Infatti il delay deve essere valutato considerando unicamente lo spostamento interno per essere considerato significativo. Se la sonda effettua una compressione pari a dz , il termine di compensazione temporale che andrà a ritardare il tempo rilevato sarà pari a:

$$\Delta t = \frac{2 \cdot dz}{c} \quad (4.4)$$

Nella trattazione che segue il termine di compensazione non verrà considerato, in quanto incluso nella fase di elaborazione.

Esistono diverse tecniche di matching: la più utilizzata è basata sulla massimizzazione (locale) della funzione di cross-correlazione.

$$C(t) = \frac{1}{T} \int_T x1(\tau) \cdot x2(t + \tau) d\tau \quad (4.5)$$

Tale attività, data la sua complessità e importanza, verrà trattata nel dettaglio in una sezione dedicata (4.2). Questa fase produrrà quindi una sequenza di valori di delay associati al segnale in esame.

3. Valutazione degli spostamenti locali delle sorgenti degli echi e in seguito delle deformazioni (strain) sulla base delle informazioni acquisite nelle fasi precedenti. Considerando una singola informazione di delay (τ), è possibile ricavare lo spostamento del corrispondente punto di scattering (displacement) attraverso la relazione:

$$u = \tau \cdot \frac{c}{2} \quad (4.6)$$

La deformazione (strain) può essere quindi ricavata mettendo in relazione spostamenti contigui. Infatti, essa è definita come:

$$\epsilon = \frac{\Delta L}{L_0} = \frac{L - L_0}{L_0} \quad (4.7)$$

Nel contesto in esame, ΔL rappresenta la variazione di distanza tra due punti di scattering, cioè la differenza dei relativi displacement, e

L_0 quella iniziale. Quindi:

$$\epsilon = \frac{\Delta u}{L_0} = \frac{u_b - u_a}{\Delta d} = \frac{\tau_b \cdot \frac{c}{2} - \tau_a \cdot \frac{c}{2}}{\frac{c}{2} \cdot (T_b - T_a)} = \frac{\tau_b - \tau_a}{\Delta T} \quad (4.8)$$

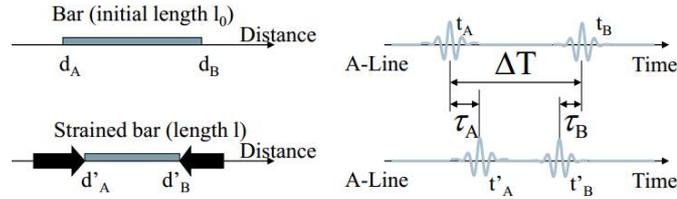


Figura 4.5: Valutazione della deformazione tra due punti di scattering (tratto da [17])

4. L'ultima fase prevede la visualizzazione dei risultati ottenuti. La descrizione sopra indicata è relativa ad una semplificazione monodimensionale del problema, adatta quindi ad una visualizzazione in A-mode. Risultati più significativi possono essere ottenuti attraverso una indagine in B-mode, in cui l'analisi è eseguita in parallelo sui diversi trasduttori della sonda, replicando di fatto l'indagine A-mode su aree contigue. Tale processo consente quindi di ottenere un'immagine bidimensionale dell'informazione voluta, nota come *elastogramma*.

L'immagine è ottenuta assegnando diversi valori di illuminazione ai diversi pixel in funzione dei valori della grandezza da rappresentare. La scelta di optare per una immagine in scala di grigi oppure a colori dipende unicamente dal mapping stabilito. L'informazione rappresentata può essere direttamente la deformazione (strain) oppure il modulo elastico (E).

Un aspetto importante da sottolineare è la possibilità di eseguire la tecnica sopra descritta in *real-time*. Infatti, il processo di lettura dei segnali, stima del delay e calcolo della deformazione può essere eseguito continuamente analizzando di volta di volta diverse porzioni del segnale ricevuto. Questo aspetto risulterà più chiaro nella sezione 4.2.

4.3 Stima del delay

Una fase cruciale del processo elastosonografico quasi-statico consiste nella stima del delay subito dal segnale in seguito alla compressione superficiale del tessuto. Svariate tecniche sono state sviluppate negli ultimi decenni, con l'obiettivo comune di massimizzare un predefinito parametro di similarità. La stima attraverso l'utilizzo della funzione di cross-correlazione dei segnali di interesse rappresenta tuttora la metodologia più adottata per la sua efficacia e semplicità (2).

Si considerino i due segnali ricevuti dalla sonda prima della compressione e dopo la compressione, rispettivamente $x_1(t)$ e $x_2(t)$. L'obiettivo è trovare il tempo τ_{max} per cui la funzione di cross-correlazione risulta massima, ossia nel quale si verifica la massima similarità tra i due segnali. Fig. 4.6.

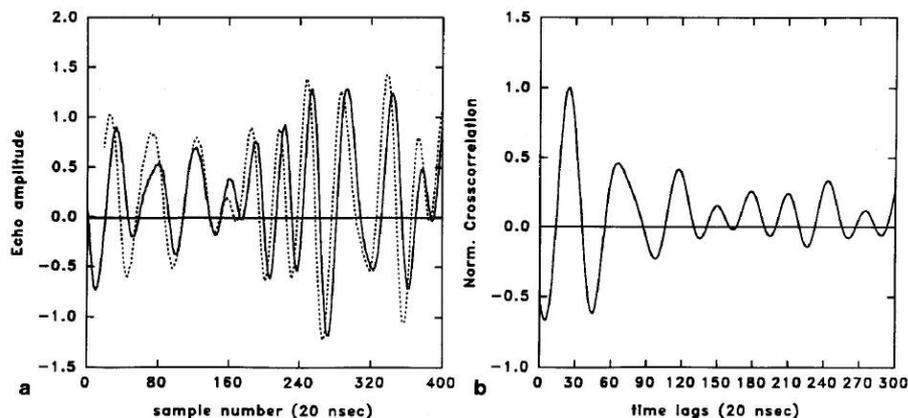


Figura 4.6: Funzione di cross-correlazione (tratto da [16])

Nell'esempio in figura 4.6, τ_{max} risulta essere circa 25ns. Ciò significa che il segnale post-compressione ha subito tale ritardo.

Gli spostamenti delle zone di tessuto responsabili della generazione degli echi non sono uniformi per l'intero materiale, in quanto l'oggetto in esame non è un corpo perfettamente rigido. Per tale motivo, i ritardi osservati nel segnale post-compressione saranno variabili nel tempo, in funzione di tali spostamenti. Risulta quindi necessario effettuare delle stime locali del

delay per non degradare le prestazioni del sistema introducendo un errore troppo elevato. La funzione di cross-correlazione considera un tempo T per i segnali in esame, noto anche come *finestra di integrazione*. Per il motivo sopra menzionato questo tempo deve essere opportunamente dimensionato.

Per quanto concerne il dimensionamento della finestra di integrazione, alcune importanti considerazioni possono essere fatte [26]:

- Se la deformazione del tessuto è molto elevata, i segnali pre-compressione e post-compressione risulteranno altamente decorrelati, in quanto il delay è variabile nel tempo. Questo aspetto implica la necessità di ridurre la finestra di integrazione per minimizzare l'errore. Fig.4.7.

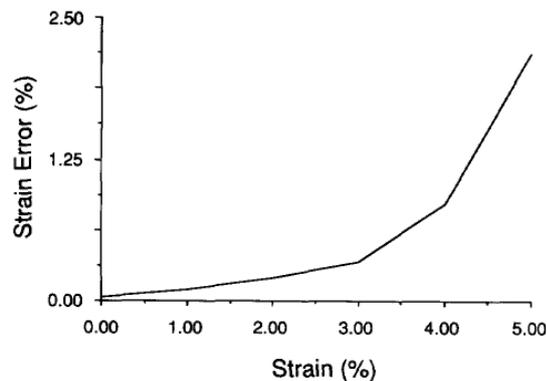


Figura 4.7: Errore (deviazione standard) in funzione della deformazione stimata (tratto da [26])

- Se la deformazione del tessuto è bassa, i due segnali presenteranno un alto grado di correlazione. In questo caso è preferibile una finestra di integrazione elevata, in quanto l'errore è maggiormente causato dal rapporto segnale-rumore e non dalla decorrelazione dei segnali.

Queste considerazioni sono riassunte nella figura 4.8.

Per elevati valori di deformazione è preferibile una finestra minore, mentre per bassi valori di deformazione è preferibile una finestra maggiore. Questo trade-off porta inevitabilmente a dimensionare la finestra attraverso un compromesso ottimale, solitamente nell'ordine di decine di microsecondi.

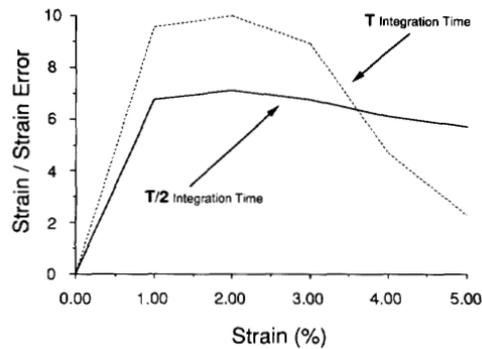


Figura 4.8: SNR in funzione della deformazione stimata per diverse finestre di integrazione (tratto da [26])

Tecniche più avanzate prevedono invece l'utilizzo di una finestra di grandezza variabile.

Le finestre di integrazione considerate sono chiaramente legate alla profondità del tessuto in cui l'eco è originato, pertanto procedendo con l'analisi delle finestre nel tempo si ha una valutazione della deformazione del tessuto per profondità crescente. In generale finestre di grandezza minore portano una maggiore risoluzione spaziale in quanto si aumenta il numero di punti in cui la deformazione è valutata. Per aumentare il numero di punti di stima due tecniche fondamentali sono utilizzate:

- Utilizzo di finestre con un certo grado di sovrapposizione. Il numero di punti di stima è conseguenza del maggior numero di finestre richieste. Questa tecnica utilizza reale informazione proveniente dai segnali acquisiti.
- Interpolazione tra i delay acquisiti. Utilizzando questa tecnica non viene aggiunta informazione, ma viene fornita una stima del delay esistente tra i diversi valori di delay effettivamente calcolati attraverso la funzione di cross-correlazione.

Capitolo 5

Metodi dinamici

Il capitolo descrive i principali metodi dinamici di elastosonografia sviluppati negli ultimi anni, con particolare riferimento alle tecniche di tipo transiente. La descrizione del fenomeno fisico della forza di radiazione acustica rappresenta una premessa dovuta in quanto largamente sfruttato sia nelle metodologie di tipo armonico che in quelle transienti.

5.0.1 Forza di radiazione acustica

La forza di radiazione acustica è un fenomeno associato alla propagazione delle onde acustiche nei mezzi attenuanti [35], ed è dovuta ad un cambiamento della densità di energia dell'onda stessa. L'attenuazione in generale è dipendente da assorbimento, riflessione e scattering ed è dipendente dalla frequenza. Nei tessuti molli tuttavia è dominata dall'assorbimento del mezzo. Per frequenze al di sopra di una certa soglia il tessuto non riesce ad assecondare le variazioni di pressione che si susseguono troppo rapidamente. Il moto delle particelle del tessuto non segue quindi il profilo originale dell'onda, portando ad un deposito di energia nel mezzo e al trasferimento di una certa entità di quantità di moto, fenomeno che implica a sua volta il riscaldamento del tessuto e la generazione di una forza. Tale forza a sua volta genera degli spostamenti nell'area circostante, nella forma di onde trasversali la cui velocità di propagazione è molto minore rispetto agli ultrasuoni.

La forza prodotta da un'onda piana che incide su un oggetto di forma

arbitraria che provoca sia assorbimento che riflessione/scattering è data da:

$$\mathbf{F} = \mathbf{d}_r \cdot E \cdot S \quad (5.1)$$

S è l'area proiettata dell'oggetto e E la densità di energia. \mathbf{d}_r è il coefficiente di assorbimento, direttamente proporzionale alla potenza assorbita (Π_a) e a quella dovuta a riflessione/scattering (Π_s). Se l'oggetto riflette totalmente la potenza incidente tramite riflessione pura o scattering casuale $\mathbf{d}_r = 2 \cdot \Pi_s$. Se l'oggetto ha dimensione minore della lunghezza d'onda e si comporta quindi come uno scatterer di Rayleigh, allora lo scattering si verifica in tutte le direzioni e $\mathbf{d}_r = \Pi_s \cdot \Pi_a$. Nel caso più generale in cui si verificano entrambi i fenomeni di assorbimento e riflessione/scattering, la potenza dispersa per assorbimento è in generale superiore pertanto in prima approssimazione $\mathbf{d}_r = \Pi_a$.

Considerando unicamente l'attenuazione dovuta ad assorbimento, è possibile ottenere una forma semplificata della forza:

$$\vec{F} = \frac{2 \cdot \alpha \cdot \vec{I}}{c_L} \quad (5.2)$$

dove α rappresenta il coefficiente di assorbimento, c_L è la velocità di propagazione longitudinale dell'onda ultrasonica e \vec{I} è la media temporale dell'intensità dell'onda in un dato punto dello spazio.

E' possibile classificare la forza di radiazione acustica dal punto di vista concettuale in *forza di radiazione statica*, in cui un'onda continua a frequenza fissata produce una forza costante (ARFI), e *forza di radiazione dinamica*, in cui l'ampiezza dell'onda è modulata in modo da produrre una forza variabile nel tempo (Vibro-acoustography).

Per approfondimenti dettagliati sulla forza di radiazione acustica si fa riferimento a [19] e [5].

5.1 Metodi armonici

5.1.1 Vibro-acoustography

La metodologia Vibro-acoustography si basa sul principio della forza di radiazione acustica (5), fenomeno sfruttato anche in altre tecniche quali ARFI

(5.2.2.3) e SSI (5.2.4.3). Tuttavia, il singolo fascio ultrasonico di natura impulsiva utilizzato nelle tecniche citate è sostituito da una coppia di onde sinusoidali ultrasoniche continue trasmesse simultaneamente, focalizzate nel medesimo punto e a frequenza leggermente differente. Tale eccitazione provoca una vibrazione del tessuto in esame ad una frequenza intermedia rispetto a quelle incidenti. E' possibile quindi rilevare la suddetta vibrazione attraverso un idrofono per dedurre le proprietà meccaniche del tessuto relativamente all'area focale. Per produrre una intera immagine relativa ad una sezione di tessuto l'analisi viene ripetuta punto per punto, spostando il punto focale delle due onde sorgenti.

Nel seguito viene fornita una descrizione dettagliata degli aspetti salienti che caratterizzano la metodologia.

5.1.1.1 Eccitazione del tessuto

Si suppongano le onde sinusoidali sorgenti focalizzate nel medesimo punto del tessuto e aventi frequenza ω_1 e $\omega_2 = \omega_1 + \Delta\omega$. Dalle formule di prostaferesi, la loro somma sarà pertanto data da:

$$\cos(\omega_1 t) + \cos(\omega_2 t) = 2 \cdot \cos\left(\frac{\omega_2 + \omega_1}{2} t\right) \cdot \cos\left(\frac{\omega_2 - \omega_1}{2} t\right) \quad (5.3)$$

Nel caso in cui $\Delta\omega$ sia molto piccolo rispetto alle pulsazioni in esame, relativo cioè a una differenza minore dell'1%, l'onda risultante può essere espressa come una sinusoide avente come pulsazione la media delle due sorgenti $\omega = \frac{\omega_2 + \omega_1}{2}$ e involuppo sinusoidale con pulsazione $\Omega = \frac{\Delta\omega}{2} = \frac{\omega_1 - \omega_2}{2}$. Si verifica quindi il noto fenomeno del *battimento* (beating), che ha esattamente la forma di una modulazione di ampiezza (AM). Ne consegue che la metodica vibro-acoustography può teoricamente essere realizzata anche attraverso una reale modulazione AM, in cui ω e Ω sono le pulsazioni di portante e modulante rispettivamente. Quest'ultima opzione risulta tuttavia sconveniente, in quanto la modulazione non avviene in una regione limitata dello spazio. Fig. 5.1.

Per applicazioni tipiche, le onde sorgenti ultrasoniche hanno una frequenza tipica compresa tra i 2 e i 5 Mhz mentre la loro differenza è di 10-70 Khz.

Le due onde sorgenti possono essere prodotte in diversi modi. La tecnica originale utilizzata dai creatori della metodologia ([27]) prevede l'utilizzo di due trasduttori coassiali e cofocali, costituiti da un elemento centrale a

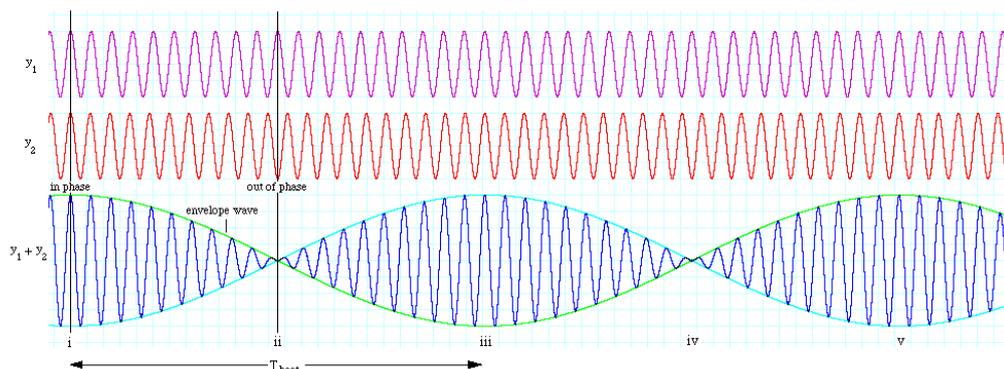


Figura 5.1: Onda modulata utilizzata come sorgente nella tecnica Vibroacoustography (tratto da [33])

forma di disco e un elemento anulare. I fasci prodotti dai due trasduttori si intersecano nel punto focale, pertanto la modulazione del segnale avviene soltanto in un intorno di tale punto.

La densità di energia variabile in modo sinusoidale produce a sua volta una forza oscillante, che può essere approssimata nel punto focale a distanza r come:

$$F(r, t) = \frac{S \cdot d}{2 \cdot \rho \cdot c^2} \cdot p1(r) \cdot p2(r) \cdot \cos(\Delta\omega t + \Delta\phi(r)) \quad (5.4)$$

Dove d rappresenta il coefficiente di attenuazione dovuto a fenomeni di assorbimento e riflessione, S è l'area della superficie proiettata, ρ è la densità del mezzo e c la velocità di propagazione dell'ultrasuono. $p1(r)$ e $p2(r)$ sono i valori di pressione delle onde sorgenti a distanza r (ampiezza) e $\Delta\phi(r)$ la relativa differenza di fase. La forza oscilla con pulsazione $\Delta\omega = \omega_2 - \omega_1$.

5.1.1.2 Rilevazione dell'emissione sonora

La vibrazione indotta nel tessuto in esame attraverso la forza oscillante genera un campo sonoro (onda di compressione), che dovrà essere opportunamente analizzato per dedurre le proprietà meccaniche del materiale. Tale emissione è infatti conseguenza diretta della deformazione ciclica dell'oggetto e giustifica quindi l'utilizzo di una forza variabile nel tempo. L'ascolto avviene per mezzo di un *idrofono*, un particolare microfono la cui impedenza

acustica è tarata per misurazioni in ambiente liquido, più denso dell'aria. L'analisi avviene nel dominio delle frequenze. Un esempio intuitivo del funzionamento è rappresentato in figura 5.2.

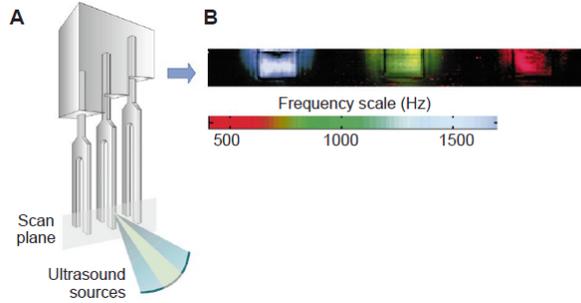


Figura 5.2: Esempio intuitivo della dinamica di funzionamento (tratto da [27])

La figura mostra 3 diapason identici caratterizzati dal medesimo coefficiente di attenuazione d ma con differente frequenza di risonanza in acqua, rispettivamente 407 Hz, 809 Hz e 1709 Hz. L'analisi è effettuata punto per punto. Per ogni punto viene variata la differenza di frequenza delle onde sorgenti e pertanto la frequenza di oscillazione della forza di radiazione, in un range sufficiente a coprire le frequenze di risonanza. Lo spettro colorato sulla destra mostra come il segnale percepito dall'idrofono sia amplificato in corrispondenza delle diverse risonanze, mantenendo inoltre la coerenza spaziale di scansione.

L'ampiezza dello spettro relativo al segnale ricevuto dall'idrofono, in seguito alla stimolazione del tessuto attraverso una forza oscillante di frequenza $\Delta\omega$ può essere espresso come:

$$A(\Delta\omega) = a \cdot H(\Delta\omega) \cdot Q(\Delta\omega) \cdot F \quad (5.5)$$

Dove a è una costante, $Q(\Delta\omega)$ rappresenta la risposta in frequenza dell'area focale dovuta alle proprietà meccaniche del tessuto e quindi anche all'elasticità, mentre $H(\Delta\omega)$ è lo spettro relativo alla risposta all'impulso del mezzo di propagazione, comprensivo di eventuali riflessioni. $H(\Delta\omega)$ può essere supposto noto e anche invariante se viene mantenuta fissa la mutua

distanza trasduttore-idrofono, ad esempio spostando l'oggetto in esame. Misurando $A(\Delta\omega)$ è quindi teoricamente possibile ottenere l'incognita $Q(\Delta\omega)$.

Un esempio di applicazione della tecnica in ambito medico è mostrato in figura 5.3.

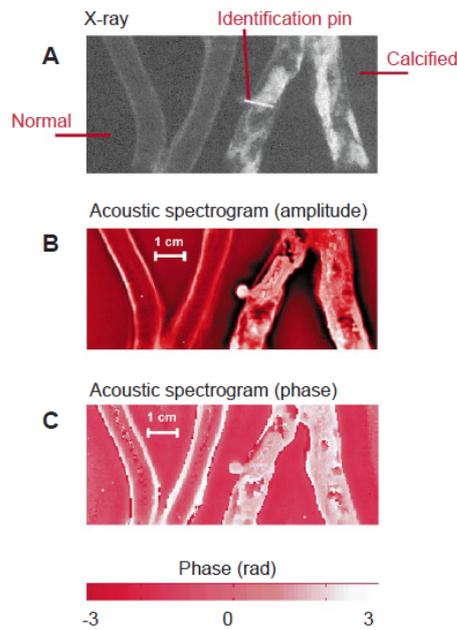


Figura 5.3: Tecnica Vibro-acoustography applicata all'analisi di arterie (tratto da [27])

L'immagine A mostra il risultato di un'analisi a raggi X, sia per arterie sane (sinistra) che arterie calcificate (destra). Le immagini B e C mostrano rispettivamente il modulo e la fase del segnale complesso registrato dall'idrofono. Si può notare come entrambe le informazioni si rivelino utili alla discriminazione delle zone calcificate. In termini analitici tali differenze sono imputabili alla variazione dei termini presenti nell'equazione 5.1.1.2, in particolare le proprietà meccaniche (es. elasticità) insite nel parametro $Q(\Delta\omega)$ e le proprietà di riflessione e assorbimento (d).

5.1.1.3 Considerazioni

La tecnica Vibro-acoustography rappresenta una peculiarità nel panorama delle tecniche elastosonografiche, sia per quanto concerne l'utilizzo di due onde ultrasoniche sorgenti che per il metodo di lettura tramite idrofono.

Il maggiore vantaggio risiede nell'alta sensibilità del sistema. Vibrazioni indotte dalla forza di radiazione che causano una deformazione ciclica di 100nm ad una differenza di frequenza di 10kHz producono un'intensità del campo sonoro di circa $3 \cdot 10^{-3} \frac{W}{cm^2}$. Un idrofono medio ha una sensibilità di $3 \cdot 10^{-15} \frac{W}{cm^2}$.

Le maggiori problematiche risiedono nel significato del segnale rilevato, che racchiude al suo interno informazioni riguardanti diverse proprietà fisiche differenti, tra le quali densità, elasticità, riflessione e assorbimento, ma anche non linearità del mezzo. Ne consegue che la metodologia viene utilizzata principalmente per indagini qualitative, anche se misure quantitative sono possibili cercando soluzioni al problema inverso. Quest'ultimo aspetto è tuttora in fase di ricerca.

Un altro problema è rappresentato dai lunghi tempi di acquisizione a causa dell'analisi punto per punto, limitando il campo di applicazione. Numerosi studi sono diretti in questo senso.

5.2 Metodi transienti

5.2.1 Elastosonografia transiente monodimensionale (1-D)

La tecnica prevede l'utilizzo di un pistone capace di generare onde trasversali (Shear waves) a bassa frequenza, tipicamente in un range compreso tra 10Hz e 500Hz. L'idea di base consiste nel registrare l'andamento dell'onda nel mezzo attraverso il profilo degli spostamenti locali da essa provocato. Tale operazione viene eseguita attraverso un trasduttore ultrasonico che opera da lettore di echi per la stima dei ritardi, nelle modalità già viste precedentemente (cross-correlazione).

Il trasduttore opera ad una frequenza molto maggiore, generando un'onda ultrasonica alla frequenza tipica di 5Mhz. La lettura dovrà essere eseguita in tempo reale durante la propagazione dell'onda trasversale: questo processo è reso possibile dalla diversa velocità di propagazione dei due tipi di onde

nei tessuti. Nello specifico, le onde trasversali (50Hz) hanno una velocità tipica di 1-10 m/s nei tessuti molli, mentre le onde longitudinali (5Mhz) hanno una velocità di 1500 m/s. Inoltre è importante sottolineare che tale lettura in tempo reale richiede un frame-rate di acquisizione pari ad almeno 1000 frame al secondo da parte del trasduttore.

I dati acquisiti nel processo consentiranno quindi di ricavare l'andamento di velocità dell'onda trasversale e di conseguenza stimare quantitativamente il modulo di Young grazie alla stretta relazione esistente tra le due grandezze. Di seguito vengono presentate le due modalità principali di acquisizione elaborate negli ultimi anni.

5.2.1.1 Modalità a trasmissione diretta

Il sistema di acquisizione è mostrato in figura 5.4. Onde trasversali a bassa frequenza e di breve durata (alcuni ms) sono generate da un vibratore posto ad una estremità del tessuto da analizzare. All'altra estremità è posto il trasduttore che funge da lettore di informazioni, analizzando le differenze negli echi prodotti durante il passaggio dell'onda.

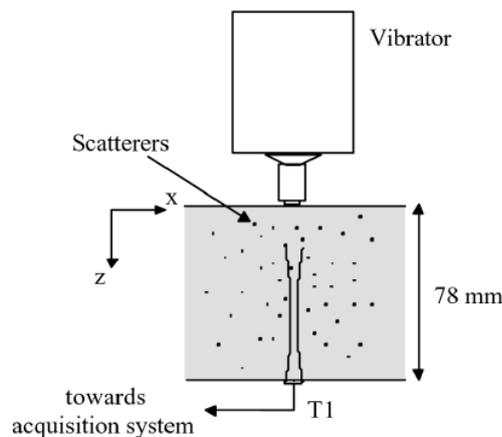


Figura 5.4: Sistema di acquisizione utilizzato nella modalità a trasmissione diretta (tratto da [22])

Quando un impulso viene applicato a un solido elastico isotropo diversi tipi di onde sono generate, tra le quali un'onda di superficie nota come onda

di Rayleigh, un'onda di compressione (longitudinale) e una di taglio (trasversale). Tali onde sono facilmente distinguibili grazie alla loro velocità di propagazione molto differente nel mezzo. Immaginando di tracciare un grafico tempo/profondità in cui l'informazione rappresentata è lo scorrimento di particelle causato dalle diverse onde, si può immediatamente distinguere il diverso profilo tracciato. In figura 5.5, P rappresenta l'onda longitudinale mentre S quella trasversale. Si può notare come l'onda P sia molto veloce, tanto che in un mezzo di profondità 60mm la transizione appare praticamente istantanea [31].

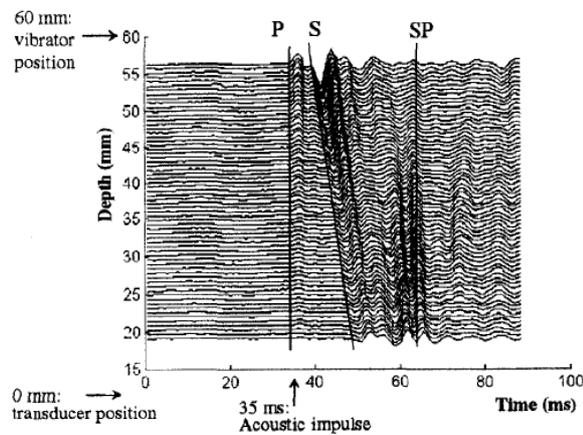


Figura 5.5: Profilo tracciato dalle diverse tipologie di onda (tratto da [31])

La metodologia richiede il tracciamento del profilo relativo all'onda trasversale. Tale operazione è effettuata misurando lo spostamento (displacement) tramite il trasduttore a ultrasuoni e producendo come risultato una immagine in M-mode della grandezza (Fig. 5.8). Ogni A-line catturata dal trasduttore andrà a costituire una “riga verticale” di informazione. Infatti, i segnali utilizzati per la stima del delay sono suddivisi in un certo numero di finestre di integrazione, e di conseguenza la profondità di tessuto da analizzare presenta la medesima suddivisione (righe visibili dell'immagine). Ripetendo questo processo nel tempo, coerentemente con la propagazione dell'onda a bassa frequenza, si costruisce l'intero profilo di spostamento.

Il trasduttore è in grado di rilevare unicamente i segnali di eco relativi all'asse del trasduttore stesso e di conseguenza i soli displacement assia-

li. Fortunatamente questa apparente limitazione non costituisce un reale problema in quanto [22] (Fig. 5.6):

- La limitata profondità di tessuto in esame non consente un'approssimazione delle onde in campo lontano come onde piane puramente trasversali, pertanto è presente una componente longitudinale.
- L'area del vibratore è una superficie estesa e non un teorico punto materiale. Considerando tale area come composta da sorgenti puntiformi si possono sfruttare principi di simmetria, generando contributi unicamente longitudinali sull'asse del trasduttore.

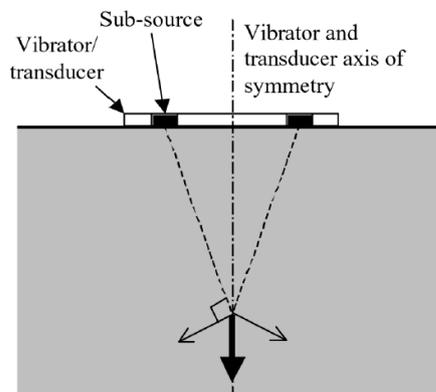


Figura 5.6: Somma dei contributi nella propagazione dell'onda trasversale (tratto da [22])

Intuitivamente la velocità di propagazione dell'onda può essere ricavata analizzando il profilo tracciato nel grafico tempo/profondità (fig. 5.5). Se il tessuto è perfettamente omogeneo è immediato ricavare la velocità a partire dal tempo impiegato dall'onda per attraversare l'intero tessuto. In una situazione reale la velocità di propagazione è variabile, pertanto è necessario stimare le variazioni di fase rispetto alle variazioni di profondità. Dalle stime puntuali così ottenute è possibile utilizzare una regressione lineare. La conoscenza della velocità dell'onda consente di stimare quantitativamente il modulo di Young per la "fetta" di tessuto in esame. Un'indagine completa può essere ottenuta variando la posizione di trasmettitore e ricevitore.

5.2.1.2 Modalità a riflessione

La modalità a trasmissione diretta necessita l'accesso a entrambi i lati del tessuto in esame. Questo vincolo è particolarmente sconveniente in situazioni reali di diagnosi su paziente. Una soluzione al problema consiste nell'integrazione del trasduttore ultrasonico e del vibratore nella sonda. Fig. 5.7.

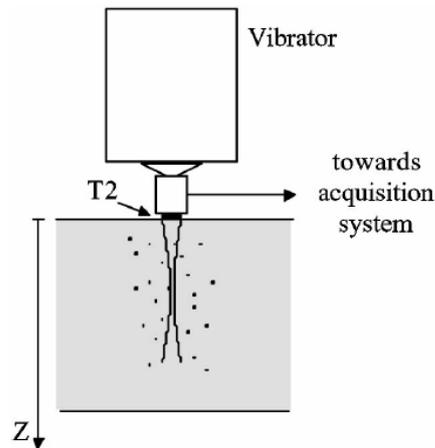


Figura 5.7: Sistema di acquisizione utilizzato nella modalità a riflessione (tratto da [22])

Si introduce tuttavia una problematica non trascurabile: il movimento del trasduttore utilizzato per la lettura. Lo spostamento diviene quindi relativo e una forma di compensazione è necessaria. Il problema è descritto dalla seguente relazione:

$$d(z, t) = \delta(z, t) - D(t) \quad (5.6)$$

Dove $d(z, t)$ è lo spostamento misurato di una fetta del tessuto, $\delta(z, t)$ è lo spostamento assoluto indotto dalle onde trasversali e $D(t)$ è il displacement assoluto del vibratore. Le variabili z e t rappresentano rispettivamente la profondità e il tempo. Il vibratore è posizionato a $z=0$. Il metodo migliore per la compensazione è la valutazione del termine $D(t)$. Dato che $\delta(z, t)$ è stimato utilizzando la tecnica di cross-correlazione, lo spostamento $d(z, t)$ può essere ottenuto per differenza.

Un esempio di tecnica utilizzata per la valutazione di $D(t)$ è la stima del delay relativo ad un eco di riferimento, la cui sorgente è costituita da una interfaccia indeformabile posta ad una certa profondità nota. Per tale motivo la tecnica è chiamata *motionless interface relative displacement (MIRD)*. Le variazioni del delay non saranno perciò dovuti ad una deformazione del tessuto ma bensì agli spostamenti del trasduttore. Il delay può essere quindi stimato attraverso cross-correlazione, utilizzando una finestra di integrazione in corrispondenza della profondità in cui è situata l'interfaccia.

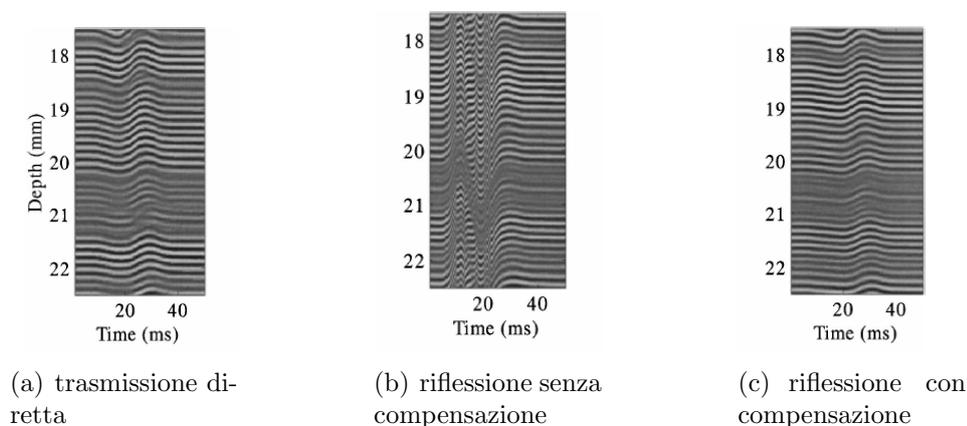


Figura 5.8: Immagine M-mode della propagazione dell'onda trasversale (tratto da [22])

5.2.2 Elastosonografia transiente bidimensionale (2-D)

L'elastosonografia transiente monodimensionale consente di analizzare unicamente una "fetta di tessuto in asse con il trasduttore ultrasonico, approssimabile a un cilindro con diametro molto limitato. Tale vincolo è dovuto al fatto che le deformazioni longitudinali sussistono solo nell'asse per ragioni di simmetria. La tecnica non è quindi adatta ad alcuni contesti applicativi, ad esempio nel caso in cui risulti necessario indagare una vasta area di tessuto. I limiti descritti vengono superati con la tecnica 2-D che consente di analizzare una sezione bidimensionale del mezzo senza la necessità di riconfigurare il sistema di scansione ([24]). La dinamica fondamentale rimane invariata:

un'onda trasversale a carattere impulsivo e a bassa frequenza attraversa il tessuto provocando spostamenti che sono rilevati sfruttando un fascio ultrasonico. Due importanti novità sono tuttavia introdotte:

- L'onda trasversale, in corrispondenza del piano dell'immagine, cioè nella sezione tipica di un classico ecografo, presenta un fronte d'onda quasi lineare.
- L'acquisizione degli spostamenti locali si realizza attraverso la tecnica *Ultrafast ultrasound imaging*, che consente di analizzare l'intera area bidimensionale (frame) fino a 10000 volte al secondo.

Nel seguito vengono analizzati nel dettaglio i principi esposti.

5.2.2.1 Generazione dell'onda trasversale (S-wave)

Contrariamente a quanto accade nell'elastosonografia transiente monodimensionale, il sistema vibrante è composto da due barre (rods) poste simmetricamente rispetto al trasduttore ultrasonico. Fig. 5.9.

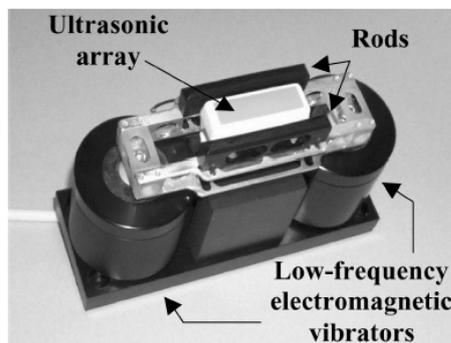


Figura 5.9: Sistema vibrante (tratto da [24])

Ogni barra genera un'onda trasversale il cui pattern di radiazione presenta due lobi con una certa angolazione rispetto alla direzione longitudinale. Nello specifico, il pattern mostra un massimo energetico in corrispondenza di $+35^\circ$ e -35° rispetto alla direzione del piano dell'immagine. Gli elementi vibranti sono posizionati in modo da sovrapporre i lobi nell'area dell'immagine, come mostrato in figura 5.10.

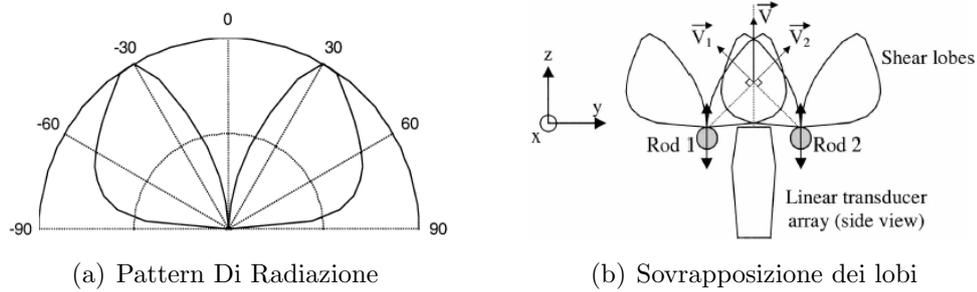


Figura 5.10: Distribuzione energetica (tratto da [24])

Il risultato dell'interferenza generata è la produzione di un fronte d'onda quasi lineare nell'area dell'immagine, ottenuto come intersezione dei fronti d'onda cilindrici relativi alle due barre. Questo fenomeno implica a sua volta una deformazione puramente longitudinale provocata sul piano di interesse durante la propagazione dell'onda: tale area costituisce una situazione limite in cui l'onda complessiva si comporta come un'onda polarizzata longitudinalmente. Fig. 5.11.

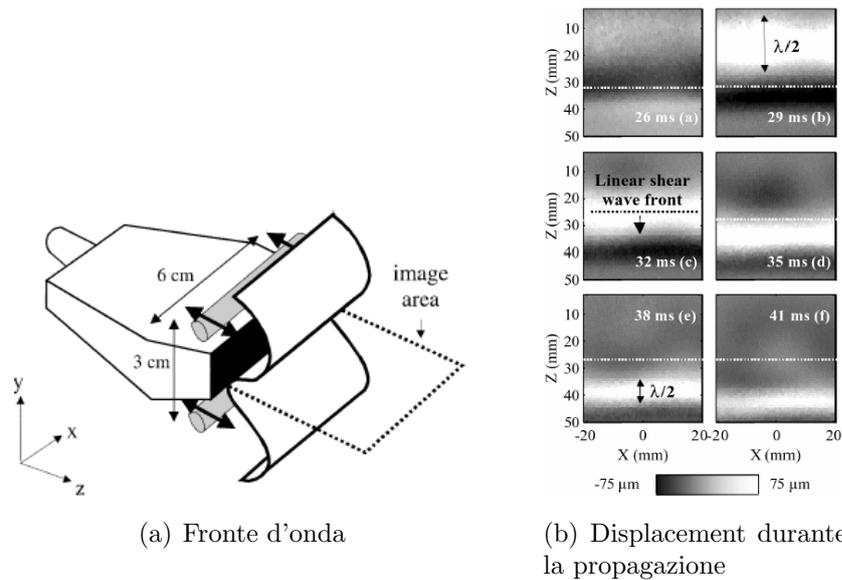


Figura 5.11: Onda generata dal sistema vibrante (tratto da [24])

In definitiva l'onda generata consente di produrre una deformazione lon-

gitudinale su un'area relativamente estesa invece che un cilindro di diametro ridotto.

5.2.2.2 Ultrafast ultrasound imaging

La tecnica consente di rilevare le deformazioni prodotte sull'intera area di interesse attraverso la generazione di una singola onda piana a ultrasuoni, al contrario del metodo tradizionale che prevede l'utilizzo di diversi fasci ultrasonici focalizzati in sequenza.

Il vantaggio di tale metodologia è intuitivo: viene ridotto drasticamente il tempo di scansione di una singola immagine, permettendo quindi di aumentare notevolmente il frame-rate per l'analisi in tempo reale. In riferimento al contesto in esame, tale tecnologia risulta abilitante data la necessità di fotografare gli spostamenti di tessuto provocati dalla propagazione dell'onda descritta nella sezione 5.2.2, quindi con un frame rate di alcune migliaia di frame al secondo. Fig. 5.12.

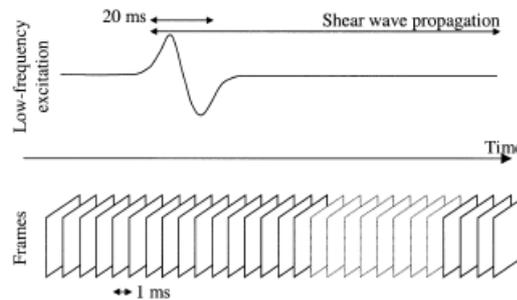


Figura 5.12: Frame Rate caratteristico dell'elastosonografia transiente 2D (tratto da [24])

L'evoluzione tecnologica è sintetizzata in figura 5.13.

La tecnica tradizionale prevede una sequenza di impulsi di lettura generati in sequenza, attivando opportunamente i cristalli piezoelettrici dell'array emettitore per focalizzare il fascio. Nello specifico, i cristalli sono attivati con diverso ritardo per generare il fronte d'onda desiderato. La tecnica ultrafast ultrasound imaging al contrario prevede l'attivazione di tutti i cristalli con impulsi aventi la stessa fase. In questo modo viene generata

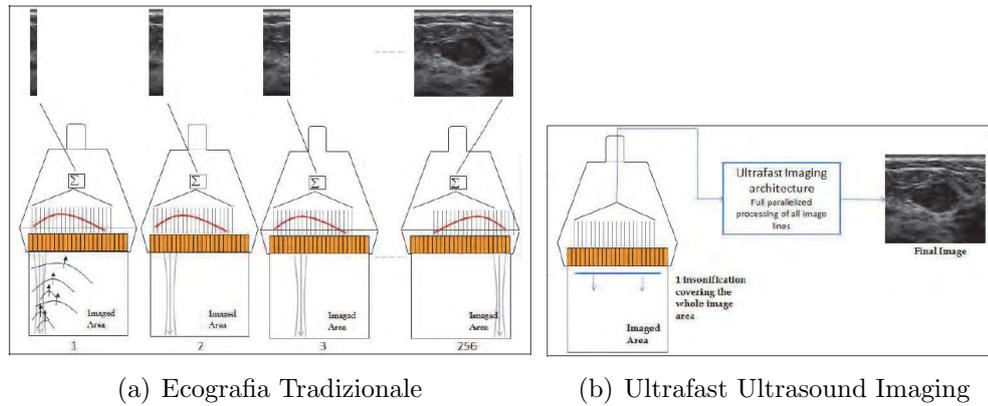


Figura 5.13: Confronto della tecnica UII con l'ecografia tradizionale (tratto da [18])

un'onda piana che si propaga nel mezzo.

Il numero di scansioni è limitato unicamente dal tempo di propagazione dell'onda quasi piana fino alla profondità desiderata, oltre al tempo necessario per l'ascolto degli echi. A titolo di esempio, si consideri una superficie da scansionare con profondità 7.5cm . La velocità di propagazione delle onde ultrasoniche nei tessuti è di 1500m/s , pertanto il tempo di andata e ritorno sarà di $100\mu\text{s}$. Il limite di lettura teorico è quindi di 10000 frame/sec .

Durante ogni singola scansione gli echi generati saranno nella forma di onde sferiche, che si propagheranno fino al trasduttore (back-scattered signals). Ogni singolo cristallo possiede una propria memoria dedicata per il segnale di ritorno. Una singola lettura non fornisce alcuna informazione di spostamento, consentendo unicamente di ricavare la profondità delle sorgenti degli echi. Tuttavia, considerando letture successive, è possibile ad ogni lettura fare riferimento a quella precedente come base per la valutazione degli spostamenti. Il risultato è un'analisi dell'evoluzione temporale degli spostamenti stessi. Fig. 5.14.

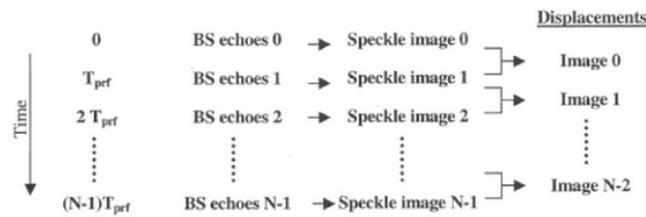


Figura 5.14: Valutazione nel tempo degli spostamenti nell'area di interesse (tratto da [23])

5.2.2.3 Considerazioni

L'intera dinamica, coerentemente con quanto esposto nelle sezioni precedenti, è riassunta in figura 5.15. L'onda a bassa frequenza ($< 200Hz$) emessa dalle barre vibranti si propaga nel mezzo. Durante la propagazione, il trasduttore ultrasonico emette onde piane per la lettura degli echi, utilizzando la tecnica dell'ultrafast imaging.

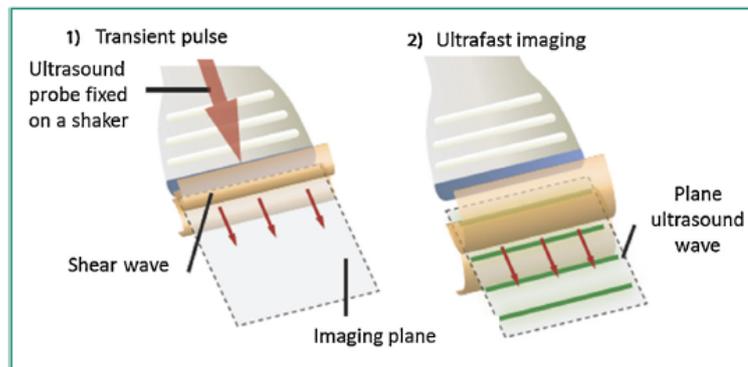


Figura 5.15: Dinamica dell'elastografia transiente bidimensionale (tratto da [15])

Il metodo consente sia valutazioni qualitative che quantitative. Misure qualitative includono la generazione di una immagine rappresentante la deformazione (strain) o il modulo di Young in termini relativi. Misure quantitative sono possibili stimando la velocità di propagazione dell'onda

trasversale, ad esempio attraverso la soluzione dell'equazione di Helmholtz.

L'elastosonografia transiente bidimensionale richiede tuttavia la modifica della sonda ecografica per includere i vibratori a bassa frequenza. L'apparato risulta pesante, ingombrante e di difficile utilizzo pratico, pertanto a tale tecnica viene solitamente preferita la metodologia Supersonic Shear Imaging che non richiede la modifica della sonda.

5.2.3 Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)

Il fenomeno fisico alla base della tecnica ARFI è la generazione di una forza di radiazione acustica (5) attraverso un fascio di ultrasuoni focalizzato. Nello specifico, quando tale forza è applicata nella regione focale del fascio ultrasonico per un tempo di applicazione minimo, vengono generate onde trasversali che si propagano dall'epicentro dell'eccitazione verso l'esterno generando degli spostamenti.

Il trasduttore ultrasonico alterna quindi il suo funzionamento tra fasi di radiazione e fasi di lettura dei displacement generati. Queste informazioni permetteranno quindi di produrre un'analisi qualitativa dell'elasticità del tessuto. L'analisi avviene per punti, pertanto una scansione completa richiede una traslazione del fascio.

5.2.3.1 Dinamica fondamentale

La dinamica di funzionamento consiste nella quantificazione della variazione della deformazione assiale del tessuto in funzione del tempo nella regione di interesse.

L'analisi coinvolge una regione molto limitata del tessuto, chiamata regione di eccitazione (ROE). In tale regione infatti gli spostamenti generati sono di elevata intensità rispetto all'area circostante e agli spostamenti laterali successivi provocati dalla propagazione dell'onda trasversale.

Il volume e la geometria dei tessuti eccitati varia considerevolmente con l'attenuazione locale, come dimostra l'equazione della forza di radiazione (5.2). Se il mezzo è molto attenuante la forza generata avrà intensità apprezzabile e di conseguenza un volume maggiore di tessuto sarà eccitato. Al contrario, se l'attenuazione è limitata l'eccitazione coinvolgerà un volume minore di

tessuto nei pressi della regione focale e sarà di minore entità.

La sequenza di impulsi necessaria ad ottenere tale risultato è la seguente:

1. Impulso ad ultrasuoni convenzionale per ricavare informazioni sulla conformazione a riposo del tessuto, valutando gli echi ricevuti. Nello specifico viene analizzata la futura regione di eccitazione (ROE).
2. Impulso focalizzato ad alta intensità (pushing pulse) necessario a causare la deformazione locale del tessuto attraverso la forza di radiazione acustica.
3. Sequenza di impulsi di lettura degli spostamenti. Un singolo impulso permette di rilevare il dislocamento assiale del tessuto attraverso cross-correlazione con il segnale di riferimento. Molteplici impulsi sono necessari per valutare l'andamento della deformazione nel tempo. Tali impulsi possono essere focalizzati nel medesimo punto del pushing pulse o nella sua prossimità in un range tipico di 0.2mm - 0.7mm, per rimanere confinati all'interno del ROE.

L'analisi della deformazione nel tempo attraverso l'utilizzo di molteplici impulsi di lettura consente di ricavare diverse informazioni, come il massimo spostamento del tessuto nel punto, il tempo necessario al raggiungimento del picco e il conseguente transiente per tornare ad una situazione di riposo. (Fig. 5.16). Lo studio dei transitori consente di derivare una stima della rigidità del tessuto e di effettuare quindi un'analisi semi-quantitativa. Solitamente le indagini quantitative sono delegate a tecniche più appropriate, come lo SWEI (5.2.3.2) e l'SSI (5.22), mentre è preferibile una visualizzazione qualitativa che catturi le deformazioni in un tempo breve e immediatamente successivo all'eccitazione in modo da non perdere risoluzione e preservare l'accuratezza dei dettagli strutturali.

La generazione delle immagini richiede di ripetere l'analisi per diverse posizioni laterali come accade nell'ecografia tradizionale. La sequenza di impulsi sopra descritta può infatti essere pensata come una valutazione di tipo A-mode ripetuta nel tempo per una singola posizione laterale. La generazione di una sequenza di immagini in stile B-mode è quindi ottenuta ripetendo la medesima valutazione per diverse posizioni laterali, ottenendo quindi un profilo bidimensionale che varia nel tempo. Nella figura Fig.

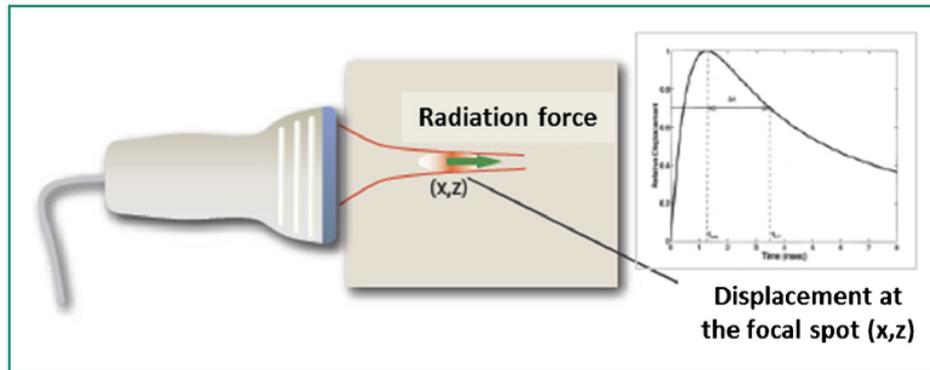


Figura 5.16: Eccitazione (ROE) e analisi del transitorio (tratto da [15])

5.17 è mostrata una sequenza di immagini ARFI sperimentali in cui è possibile identificare due lesioni sferiche di diametro 3mm caratterizzate da rigidità molto maggiore del tessuto circostante. Le immagini catturano la rigidità della regione di interesse (ROI) combinando opportunamente le singole analisi effettuate sulle diverse regioni di eccitazione (ROE) tipicamente nell'ordine del decimo di millimetro. E' possibile notare come il contrasto è massimo dopo 0.3s dall'istante di eccitazione e decresce nel tempo in quanto il tessuto torna alla posizione di riposo.

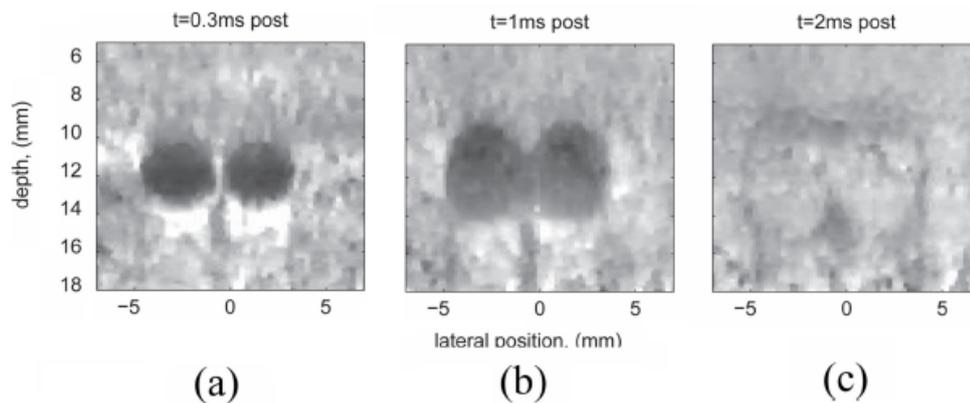


Figura 5.17: Sequenza di immagini ottenute attraverso la tecnica ARFI (tratto da [21])

La valutazione degli spostamenti è effettuata come già descritto in precedenza attraverso la valutazione del delay tramite cross-correlazione tra il segnale di riferimento e quello ottenuto dopo l'eccitazione. Gli spostamenti relativi alla tecnica ARFI sono di minima entità, tipicamente nell'ordine di $20 \mu m$. I problemi di decorrelazione dovuti ad ampie deformazioni descritti nella sezione 4.2 non sono quindi rilevanti. Tuttavia, spostamenti così ridotti in termini assoluti implicano la necessità di una risoluzione assiale notevole, e quindi l'utilizzo di fasci ultrasonici di lettura con una apertura nella zona focale molto stretta.

5.2.3.2 Considerazioni

La tecnica ARFI permette di effettuare un'indagine qualitativa la quale è preferibile nelle situazioni in cui la risoluzione spaziale rappresenta un parametro critico, per esempio nei contesti in cui la visualizzazione di strutture anatomiche è di fondamentale importanza (identificazione di lesioni). La focalizzazione del fascio sia in fase di eccitazione che in fase di lettura consente infatti da un lato la generazione di spostamenti locali di entità considerevole e dall'altro una lettura di tali spostamenti con una risoluzione elevata.

5.2.4 Shear Wave Elasticity Imaging (SWEI)

La metodologia SWEI utilizza il medesimo principio della tecnica ARFI, sia per l'eccitazione del tessuto che la lettura delle deformazioni. Tuttavia sussistono alcune differenze operative:

- Nella tecnica ARFI l'analisi avviene localmente alla regione di eccitazione (ROE), e la generazione di una immagine richiede la ripetizione di tale analisi per diverse posizioni. I fasci di eccitazione e lettura sono quindi in linea di massima sovrapposti. Nello SWEI al contrario, si ha una singola eccitazione e vengono analizzati gli spostamenti provocati dalla propagazione dell'onda trasversale, al di fuori cioè della ROE. Il fascio di eccitazione rimane fisso, mentre quello di lettura segue la propagazione. Solitamente una singola eccitazione fornisce informazione circa un'area pari a $2cm \times 2cm$. Il concetto è chiarito dall'immagine in figura 5.18.

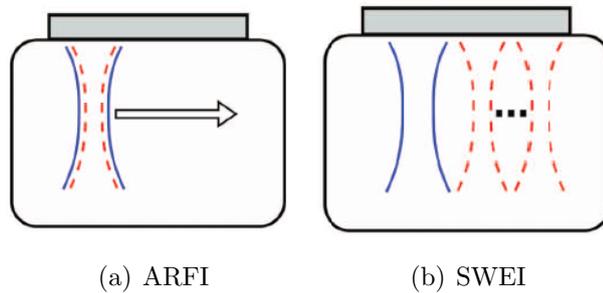


Figura 5.18: Confronto operativo delle tecniche ARFI e SWEI (tratto da [19])

- Nella tecnica ARFI lo scopo è fornire una misura qualitativa della rigidità del tessuto per discriminare le diverse aree. Il fattore critico è pertanto la precisione (risoluzione) nella rilevazione. La tecnica SWEI al contrario ha lo scopo di seguire la propagazione dell'onda per effettuare una stima quantitativa della velocità e di conseguenza della rigidità. Tale approccio richiede una fase di elaborazione dei dati molto laboriosa che generalmente implica una minore risoluzione.

5.2.4.1 Dinamica fondamentale

L'analisi SWEI è riassunta in figura 5.19.

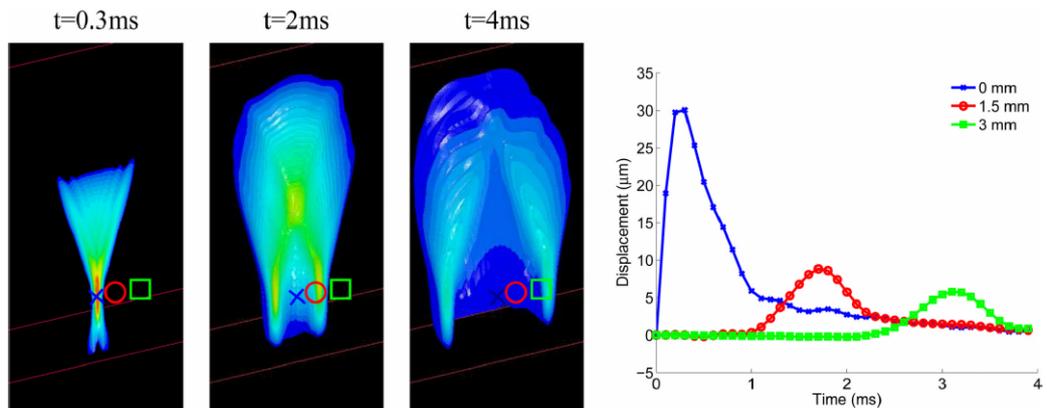


Figura 5.19: Analisi SWEI (tratto da [21])

L'esempio mostra una simulazione dello spostamento assiale in un tessuto elastico omogeneo e isotropo. Un impulso focalizzato (rapporto focale $F/1.3$) di breve durata ($50 \mu s$) è utilizzato per l'eccitazione. In riferimento alle immagini sulla sinistra, il trasduttore ultrasonico è posizionato in cima con il punto focale al centro del piano (X blu).

Le immagini fotografano quindi la propagazione dell'onda trasversale generata in tre istanti differenti (0.3 ms, 2ms e 4ms) a partire dall'istante di eccitazione. Sulla destra è mostrato lo spostamento in funzione del tempo per tre ben precise distanze laterali dal punto focale, come mostrato nella legenda. Valori positivi indicano che lo spostamento è avvenuto nella direzione di propagazione dell'onda supersonica di eccitazione, quindi verso il basso in riferimento alle immagini. Intuitivamente infatti nelle onde trasversali lo spostamento delle particelle è ortogonale alla direzione di propagazione.

Si può notare come il maggiore displacement ($30 \mu s$) si ha in corrispondenza del fuoco (X blu), circa 0.4ms dopo l'istante di eccitazione. Con il passare del tempo l'onda trasversale viene fortemente attenuata, come evidenziato dai due picchi ad ampiezza molto minore per le altre due distanze laterali in esame.

5.2.4.2 Stima quantitativa del modulo di Young

La stima quantitativa della rigidità del tessuto può essere effettuata con diverse modalità. Storicamente il primo approccio prevedeva l'inversione dell'equazione di Helmholtz che descrive la propagazione dell'onda in funzione degli spostamenti. Noti i displacement è infatti possibile risalire al modulo di taglio e di conseguenza al modulo di Young (3.1). Tale approccio si è rivelato tuttavia troppo sensibile al rumore a causa della doppia differenziazione richiesta.

Un approccio moderno richiede la stima del tempo di volo (*time of flight*) dell'onda. L'analisi inizia con la stima dei profili degli spostamenti in funzione del tempo per diverse posizioni laterali. In figura 5.20-a è mostrato un esempio di propagazione su un mezzo caratterizzato da un modulo di taglio pari a 1.33kPa. Vengono quindi analizzati i tempi necessari all'onda per raggiungere una certa distanza dalla regione di eccitazione attraverso il calcolo del tempo di picco (time to peak - TTP), ossia il tempo a partire dall'istante di eccitazione in cui si verifica il picco di intensità in ogni posizione laterale.

Tale picco corrisponde infatti al passaggio dell'onda (5.20-b). Dall'insieme di punti distanza laterale-ritardo è possibile stimare la velocità dell'onda, e da questa il modulo di taglio attraverso la relazione 3.11 (5.20-c). Il modulo di Young è quindi dato dalla relazione 3.9.

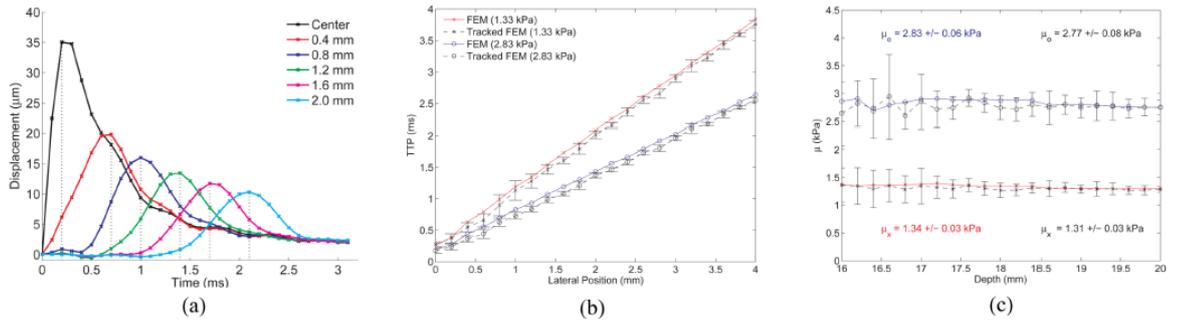


Figura 5.20: Stima quantitativa del modulo di taglio (tratto da [21])

5.2.4.3 Considerazioni

La tecnica SWEI consente di effettuare un'indagine quantitativa preferibile nelle situazioni in cui misure di rigidità sono di fondamentale importanza, come ad esempio nella valutazione di fibrosi epatica avanzata e nella differenziazione tra lesione benigna o maligna.

Le prestazioni sono tuttavia inferiori in termini di risoluzione se comparate alla tecnica ARFI, in quanto le onde trasversali tendono ad attenuarsi velocemente e quindi il rapporto segnale rumore è generalmente basso, inificiando le prestazioni degli algoritmi di ricostruzione.

5.2.5 Supersonic Shear Imaging (SSI)

La metodologia combina il principio della forza di radiazione acustica alla base della tecnica ARFI per la generazione delle perturbazioni e l'Ultrafast Ultrasound Imaging (UII) per la lettura degli spostamenti prodotti.

5.2.5.1 Mach cone

Il punto focale del fascio ultrasonico utilizzato per indurre le onde trasversali non rimane fisso durante l'analisi, ma si sposta nell'asse longitudinale a

diverse profondità. Nello specifico il punto focale può essere pensato come la sorgente della futura onda trasversale che viene tralata a grande velocità, al limite a velocità supersonica. Dato che l'aggiornamento della posizione della sorgente è più veloce della propagazione delle onde trasversali nei diversi punti viene prodotto l'effetto *Mach Cone*. Il fronte d'onda complessivo è infatti dato dall'interferenza costruttiva dei singoli fronti d'onda delle onde trasversali. Considerando il fenomeno da entrambi i lati rispetto all'asse del fuoco si avrà quindi il profilo di un cono. Fig. 5.21.

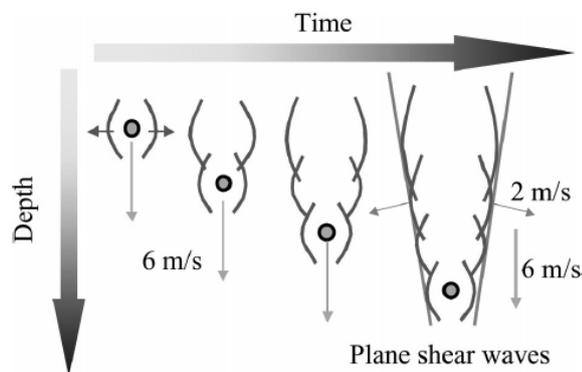


Figura 5.21: Effetto Mach Cone prodotto dallo spostamento supersonico del punto focale (tratto da [20])

L'apertura del cono dipende dal rapporto tra la velocità del punto sorgente e la velocità di propagazione del fronte d'onda (Mach Number). In figura 5.21 è mostrato un esempio di Mach 3. In applicazioni reali la velocità del punto sorgente può essere molto superiore.

5.2.5.2 Dinamica fondamentale

L'acquisizione si compone di tre fasi:

1. Acquisizione di una immagine della sezione di interesse come riferimento. L'informazione contenuta in tale immagine sarà relativa alle distanze delle sorgenti degli echi e verrà utilizzata per il calcolo degli spostamenti.

2. Perturbazione del mezzo attraverso una sequenza di impulsi a differente profondità, coerentemente con il principio esposto nella sezione 5.2.5. Ogni impulso ha durata tipica di $100\mu s$. Tra due impulsi consecutivi è possibile acquisire una sequenza di immagini attraverso la tecnica Ultrasound Ultrafast Imaging (5.2.2.1) per monitorare l'attivazione del fronte d'onda. La frequenza di acquisizione tipica è di $3000Hz$ (3000 frame al secondo).
3. Acquisizione di una sequenza di immagini relative alla propagazione dell'onda trasversale.

Il trasduttore ultrasonico è in grado di passare quasi istantaneamente tra le modalità di perturbazione e lettura, infatti la durata del processo complessivo è inferiore a qualche decina di millisecondi.

L'intera dinamica, coerentemente con quanto appena esposto, è riassunta in figura 5.22.

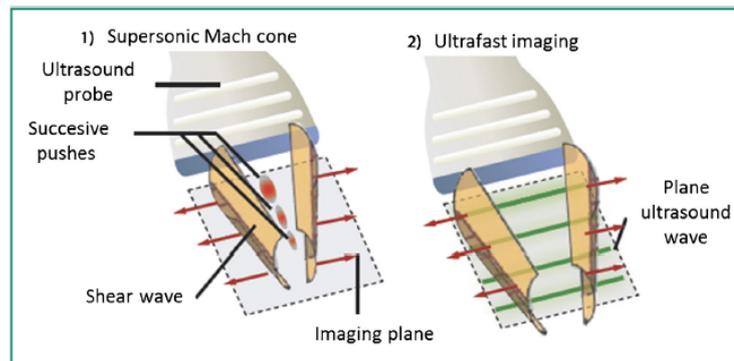


Figura 5.22: Dinamica della tecnica Supersonic Shear Imaging (tratto da [15])

5.2.5.3 Considerazioni

La metodologia risulta eccellente per indagini quantitative. L'acquisizione dei dati relativi alla propagazione dell'onda trasversale è molto rapida, inferiore ai 30ms. Come già descritto in precedenza, tale analisi è sufficiente per una stima quantitativa del modulo di Young a partire dalla velocità

dell'onda.

I bassi tempi di acquisizione sono inoltre essenziali per una trascurabile sensibilità del sistema ai movimenti del paziente, rendendo possibile le diagnosi in tempo reale e *in vivo*.

Infine, la tecnica richiede l'utilizzo della classica sonda ecografica senza aggiunta di altri apparati, con notevoli vantaggi sia economici che pratici.

Parte III

Elastosonografia: Applicazioni

Capitolo 6

Principi di analisi statistica

Il capitolo descrive alcuni concetti preliminari di statistica necessari alla comprensione delle analisi numeriche effettuate nella valutazione dei benefici diagnostici apportati dall'elastasonografia in diversi ambiti.

6.1 Accuratezza, specificità, sensibilità

Gli individui sottoposti a test in una popolazione possono essere suddivisi in quattro categorie, come mostrato in figura 6.1.

		valore vero		totale
		p	n	
predizione risultato	p'	Vero Positivo	Falso Positivo	P'
	n'	Falso Negativo	Vero Negativo	N'
totale		P	N	

Figura 6.1: Categorizzazione degli individui sottoposti a test diagnostico (tratto da [36])

La classificazione è basata su due parametri: l'effettivo stato dell'individuo (positivo o negativo), e la predizione che viene fatta attraverso il test

in esame. Lo stato effettivo può essere noto in partenza oppure verificato attraverso il test provvisto della più alta attendibilità, noto come *gold standard*, solitamente rappresentato dal reperto istologico.

Un individuo noto come positivo alla malattia (p) e la cui predizione è anch'essa positiva (p') sarà classificato come *Vero Positivo (VP)*. Il medesimo ragionamento è applicato alle altre categorie.

Un parametro fondamentale per la valutazione della bontà di un test diagnostico è *l'accuratezza*, definita come:

$$ACC = \frac{VeriPositivi + VeriNegativi}{M} \quad (6.1)$$

Dove M rappresenta l'intera popolazione in esame, costituita cioè dalla somma Veri Positivi+Veri Negativi+Falsi Positivi+Falsi Negativi. Ne consegue che un test ideale in grado di discriminare perfettamente la popolazione sana dalla popolazione malata senza errori predittivi avrà accuratezza pari a 1, in quanto priva di Falsi Positivi o Negativi.

La *Sensibilità* misura la capacità del test di individuare i soggetti veri positivi, ossia di discriminare come positivi al test gli individui effettivamente malati. Pertanto essa è definita come:

$$SE = \frac{VeriPositivi}{VeriPositivi + FalsiNegativi} \quad (6.2)$$

Un test con sensibilità pari a 1 è in grado di discriminare correttamente tutti i soggetti effettivamente positivi, in quanto non vi sono individui positivi per i quali il test in esame ha fornito esito negativo.

La *Specificità* misura la capacità del test di individuare i soggetti veri negativi, ossia di discriminare come negativi al test gli individui effettivamente sani. Pertanto essa è definita come:

$$SP = \frac{VeriNegativi}{VeriNegativi + FalsiPositivi} \quad (6.3)$$

Un test con specificità pari a 1 è in grado di discriminare correttamente tutti i soggetti effettivamente negativi, in quanto non vi sono individui negativi per i quali il test in esame ha fornito esito positivo.

6.2 Receiver operating characteristics (ROC)

I parametri descritti nella sezione 6 presuppongono la conoscenza del valore di *cutoff* qualitativo o quantitativo fornito dal test, ossia quel valore che permette di effettuare la predizione tra esito positivo oppure esito negativo. Generalmente tale valore non è noto a priori, pertanto è necessaria un'analisi più complessa basata unicamente sui dati forniti dal test e sulla reale condizione della popolazione.

Una tecnica per misurare l'accuratezza di un test senza la conoscenza del valore di *cutoff* consiste nella creazione della *curva ROC* (Receiver Operating Characteristics) allo scopo di effettuare la misura *AUC* (Area Under The Curve). La curva ROC è costruita su un piano cartesiano bidimensionale in cui gli assi rappresentano *Sensibilità* (proporzione veri positivi) e *1-Specificità* (proporzione falsi positivi).

Per costruire la curva si considerano i valori forniti dal test in esame, siano essi di natura qualitativa o quantitativa. Se il test fornisce valori numerici è necessario scegliere valori rappresentativi, ad esempio con passo regolare. A turno, ogni valore prescelto è supposto come valore di soglia (cut-off), ossia discriminante tra esito positivo o esito negativo. Si esegue quindi l'analisi Sensibilità/Specificità, producendo come risultato un punto nel grafico. Il processo è quindi ripetuto per gli altri valori rappresentativi. Unendo i punti si ottiene come risultato una spezzata come in figura 6.2. La curva può essere quindi ottenuta attraverso una semplice interpolazione.

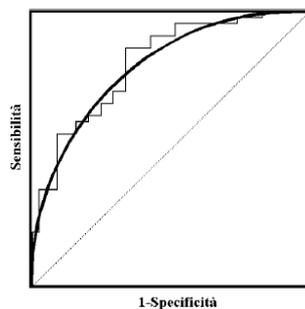


Figura 6.2: Esempio di curva ROC (tratto da [10])

Il valore AUC corrisponde all'area sottesa dalla curva, e rappresenta una misura di accuratezza del test. Nello specifico indica la probabilità che il

risultato del test effettuato su un individuo noto positivo e scelto casualmente sia superiore al risultato su un individuo noto negativo anch'esso scelto casualmente. Si consideri infatti un test ideale in grado di discriminare perfettamente individui positivi e negativi, cioè massima accuratezza. In questo caso si ottiene una curva ROC come l'immagine a sinistra in figura 6.3, corrisponde a un valore $AUC=1$. In questo caso i valori del test relativi alle due classi non presenteranno sovrapposizioni. Al contrario, un test perfettamente inutile in cui Sensibilità e Specificità sono costantemente pari a 0.5 (capacità discriminante nulla) genera una curva ROC come l'immagine a destra, corrispondente a un valore $AUC=0.5$.

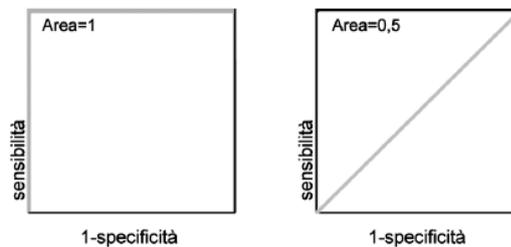


Figura 6.3: Casi limite curva ROC (tratto da [12])

Per interpretare i valori AUC è possibile fare riferimento alla classificazione proposta da Swets [32]:

- $AUC = 0.5$. Test non informativo.
- $0.5 < AUC \leq 0.7$ Test poco accurato.
- $0.7 < AUC \leq 0.9$ Test moderatamente accurato.
- $0.9 < AUC < 1.0$ Test altamente accurato.
- $AUC = 1$ Test perfetto.

Attraverso la curva ROC è infine possibile identificare il valore di cut-off migliore, cioè il valore del test che massimizza la differenza tra le proporzioni di veri positivi e falsi positivi, ottenuto cioè attraverso la formula:

$$Best_CO = Max\{Sensibilità - (1 - Specificità)\} \quad (6.4)$$

Bisogna considerare che il valore AUC, pur rappresentando un indice di accuratezza, non corrisponde al valore ottenuto attraverso la formula 6.1 sebbene esista coerenza e proporzionalità diretta tra di essi.

Capitolo 7

Valutazione elastografica delle lesioni della mammella

Il presente capitolo si pone l'obiettivo di valutare i benefici dell'indagine elastosonografica nell'identificazione e discriminazione delle patologie della mammella.

La prima parte del capitolo descrive brevemente le patologie più rilevanti, i sistemi utilizzati per la diagnostica e il sistema BI-RADS di classificazione storicamente utilizzato.

Nella seconda parte del capitolo vengono quindi analizzati i principali risultati raggiunti, sia rispetto alle metodiche tradizionali che nel confronto tra diverse tecniche elastosonografiche. Viene posto un particolare accento sulla tecnica vibro-acoustography associata alla mammografia, tuttora in fase sperimentale.

7.1 Analisi delle patologie tumorali

7.1.1 Lesioni benigne e maligne

Le lesioni alla mammella si presentano, a prescindere dalla tipologia specifica, come masse (tumori) caratterizzate da struttura e tipologia di tessuto che differiscono dal parenchima circostante. Esse si distinguono in due categorie fondamentali: *lesioni benigne*, le quali comprimono i tessuti circostanti senza comprometterli, e *lesioni maligne*, critiche per la vita del paziente in quanto i tessuti sani vicino al tumore vengono infiltrati e le relative cellule

distrette.

Le lesioni benigne si distinguono a loro volta in due classi:

- *Mastopatia fibrocistica*, caratterizzata da minute e numerose formazioni cistiche circondate da tessuto fibrotico.
- *Iperplasia epiteliale duttale e lobulare*, caratterizzata da una crescita in eccesso nel numero delle cellule epiteliali ma con natura benigna. La lesione viene denominata duttale o lobulare se si verifica a livello dei dotti o dei lobuli rispettivamente. Esempi di lesione appartenenti a tale categoria sono fibroadenomi, tumore filloide, adenosi e papilloma intraduttale.

Tipicamente le lesioni benigne devono essere periodicamente controllate in quanto possono degenerare in tumori maligni. Se tali lesioni evolvono nelle caratteristiche morfologiche e strutturali è consigliabile l'agoaspirazione ed eventuale rimozione in funzione dei risultati citologici.

Le principali lesioni maligne si distinguono in:

- *Carcinoma della mammella*. Neoplasia di natura maligna più comune nella mammella. Rappresenta la causa di morte più frequente nella donna per tumori maligni. Esistono numerose tipologie di carcinoma, sia non-infiltranti come il carcinoma lobulare in situ, che infiltranti come il carcinoma duttale o lobulare infiltrante.
- *Malattia di Paget*, caratterizzata da un'alterazione della pelle del capezzolo, molto simile ad un eczema alla vista, ma in realtà causata da un tumore duttale infiltrante.

Il carcinoma è sicuramente la forma di tumore maligno più insidiosa e pertanto gli sforzi diagnostici sono orientati principalmente in questo senso, compresa l'elastasonografia.

7.1.2 Strumenti di valutazione delle lesioni

La corretta identificazione delle lesioni attraverso una diagnosi precoce consente da un lato di ottenere alte percentuali di guarigione dei pazienti e

dall'altro offre la garanzia di interventi sempre meno mutilanti e invasivi, evitando inoltre il ricorso alla chemioterapia.

Esistono diversi esami diagnostici, non necessariamente mutualmente esclusivi:

- *Autoesame*. Palpazione eseguita dall'individuo su se stesso senza l'ausilio di medici per individuare eventuali lesioni. Ancora oggi molte donne non si sottopongono a controlli regolari alla mammella utili per intercettare la malattia in fase asintomatica. Questo problema è dovuto principalmente ad una insufficiente divulgazione informativa e di conseguenza ad una cultura generale non appropriata. Pertanto la maggior parte dei tumori viene tuttora scoperta in seguito al riscontro da parte della paziente, il quale rileva elementi sospetti e inusuali. L'esecuzione periodica dell'autoesame è in ogni caso raccomandata, soprattutto nel contesto attuale, per procedere con il corretto iter diagnostico.
- *Visita senologica*. Esame di base in senologia clinica, eseguito da professionisti di grande esperienza. Prevede la palpazione manuale della mammella per scoprire eventuali lesioni e la relativa entità. La visita senologica presenta dei limiti intrinseci, in particolare nel riconoscimento delle lesioni tumorali di dimensioni limitate e nell'identificazione della natura della lesione stessa. L'esame clinico viene quindi solitamente integrato da altri test complementari di natura strumentale.
- *Mammografia*. La mammografia è, fra le indagini attualmente disponibili, quella che consente di individuare il maggior numero di tumori in fase iniziale. L'esame, pur presentando un'elevata sensibilità in generale, è basato sulla radiazione a raggi X ed è pertanto caratterizzato da problematiche legate a densità e volume del tessuto mammario, il quale può nascondere eventuali lesioni. La mammografia deve quindi essere ripetuta periodicamente e costantemente. La mammografia è un esame praticamente privo di rischi, in quanto viene eseguito con apparecchi dedicati in grado di emettere dosi di radiazioni molto contenute.
- *Ecografia*. L'ecografia è utilizzata principalmente come esame complementare alla visita senologica ed alla mammografia, in particolare nelle

situazioni dubbie nel referto mammografico a causa di un seno troppo denso. Associata alla mammografia, ne incrementa la sensibilità sia su lesioni palpabili che non palpabili.

- *Risonanza magnetica*. La risonanza magnetica non è proponibile come primo esame di diagnostica senologica, ma solo come tecnica da impiegarsi ad integrazione di mammografia ed ecografia in situazioni di particolare complessità o importanza, a causa dei costi elevati.

7.1.3 Classificazione delle lesioni: BI-RADS

Il sistema BI-RADS (Breast Imaging-Reporting And Data System) consente di classificare attraverso opportuni codici ogni tipo di lesione riscontrabile nella mammella. Il processo di classificazione avviene per opera del medico sulla base di una serie di caratteristiche (features) riscontrate durante l'indagine. Il criterio è indipendente dal particolare esame diagnostico, sia esso mammografia, risonanza magnetica o ecografia-elastografia, imponendo quindi una forma di standardizzazione.

BI-RADS suddivide le lesioni in 6 categorie:

- **Categoria 0.** L'indagine non ha prodotto informazione sufficiente per formulare una valutazione. Ulteriori esami diagnostici sono quindi necessari.
- **Categoria 1.** *Lesione assente* (Esame negativo).
- **Categoria 2.** *Lesione benigna*. Appartengono a questa categoria cisti, linfonodi intramammari o fibroadenomi che non hanno subito variazioni negli ultimi 2-3 anni. Le lesioni dovranno essere controllate annualmente per monitorare eventuali evoluzioni.
- **Categoria 3.** *Lesione probabilmente benigna*. La categoria comprende le lesioni che hanno una probabilità compresa tra lo 0% e il 2% di rivelarsi maligne. Ad esempio, evidenze storiche hanno evidenziato come alcune tipologie di lesioni di forma ovale, con margini circoscritti e orientazione parallela siano per lo più fibroadenomi, ma sussiste comunque un rischio inferiore al 2% di malignità. La gestione di questo tipo di lesioni richiede controlli a cadenza semestrale.

- **Categoria 4.** *Lesione sospetta.* Appartengono alla categoria lesioni che non presentano una forma immediatamente riconoscibile di malignità ma sufficientemente sospette. La probabilità di malignità è compresa tra il 2% e il 95%. Le lesioni classificate in categoria 4 presentano un significativo grado di variabilità, per cui è necessaria una ulteriore specializzazione:
 - **Categoria 4a.** *Lesione lievemente sospetta.* Probabilità di malignità è compresa tra il 2% e il 10%.
 - **Categoria 4b.** *Lesione moderatamente sospetta.* probabilità di malignità è compresa tra il 10% e il 50%.
 - **Categoria 4c.** *Lesione altamente sospetta.* probabilità di malignità è compresa tra il 50% e il 95%.

Ogni lesione classificata in categoria 4, a prescindere dalla sottocategoria, deve essere sottoposta ad analisi del tessuto (agoaspirazione o biopsia).

- **Categoria 5.** *Lesione probabilmente maligna.* La categoria comprende le lesioni che hanno una probabilità superiore al 95% di rivelarsi maligne.

7.2 Elastosonografia quasi-statica e ecografia: confronto

I benefici a livello diagnostico apportati dall'elastosonografia quasi-statica sono stati valutati tramite un esperimento mirato al confronto tra le performance ottenibili attraverso la classificazione BI-RADS per mezzo di indagine ecografica tradizionale e quelle ottenibili dalla sola elastografia. Non viene quindi valutato il beneficio relativo ad un utilizzo congiunto, come invece accade nell'esperimento descritto nella sezione 7.2.3, ma piuttosto la valutazione è basata su un confronto diretto.

L'analisi è stata effettuata all'ospedale universitario di Tsukuba su un campione di 111 donne, in un periodo compreso tra il 22 Marzo 2012 e il 26 Settembre 2013. [4]. Per ogni lesione esaminata, sono forniti due tipologie di classificazione: la valutazione BI-RADS standard e lo *score di elasticità*

di *Matsumura* (Fig. 7.1). Le performance relative a queste due tipologie di classificazione saranno quindi confrontate, conoscendo la reale caratterizzazione della lesione attraverso esame citologico.

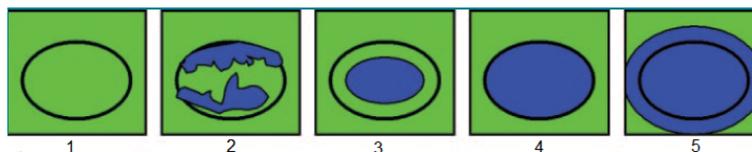


Figura 7.1: Score di elasticità (tratto da [4])

Lo score di elasticità rappresenta una variante del BI-RADS, in cui l'unico parametro valutato per la classificazione è l'elasticità qualitativa. In figura 7.1 le aree blu rappresentano le zone rigide. Si può notare come la classificazione dipende sia dall'entità delle rigidità che dalla loro distribuzione spaziale nella regione ipoecogena o ai bordi. Lo score varia da un minimo di 1 a un massimo di 5.

La valutazione BI-RADS è stata effettuata da personale con esperienza certificata attraverso normale indagine ecografica tramite sistema HDI 5000 della Philips Medical Systems. Per l'indagine elastografica è stato utilizzato il sistema EUB-6500 della Hitachi Medical con le stesse modalità.

Per quanto concerne l'elastosonografia, l'utilizzo della tecnica quasi-statica richiede una pressione moderata da parte dell'operatore per evitare la non linearità dell'andamento sforzo/deformazione.

La stima del delay necessaria per il calcolo delle deformazioni avviene per mezzo della tecnica CAM (combined autocorrelation method) basata sulle stime di fase della funzione di cross-correlazione valutata sui segnali in banda base. Il principio fondamentale è tuttavia analogo a quello analizzato precedentemente: la stima dei ritardi consente di ricavare le deformazioni sfruttando la conoscenza della velocità di propagazione dell'onda ultrasonica nel mezzo.

L'analisi quasi-statica permette unicamente una valutazione qualitativa. Nel contesto in esame viene visualizzata la deformazione (strain) associando 8 bit di informazione ad ogni pixel per un totale di 256 colori rappresentabili. Alla massima deformazione (minima rigidità) viene associato il colore

rosso, mentre alla minima deformazione (massima rigidità) viene associato il colore blu. Da notare che la scala dei colori è invertita rispetto all'analisi SSI (7.2.3) in quanto le grandezze rappresentate sono differenti e inversamente proporzionali.

In figura 7.2 è mostrato un esempio di fibroadenoma classificato BI-RADS 3. Il relativo score di elasticità è 2, infatti l'elastsonografia quasi-statica rivela un pattern a mosaico di verde e blu. In figura 7.3 è invece mostrato un esempio di carcinoma duttale invasivo classificato BI-RADS 5. Il relativo score di elasticità è 4. L'elastsonografia rivela come l'intera regione ipoecogena sia di colore blu.

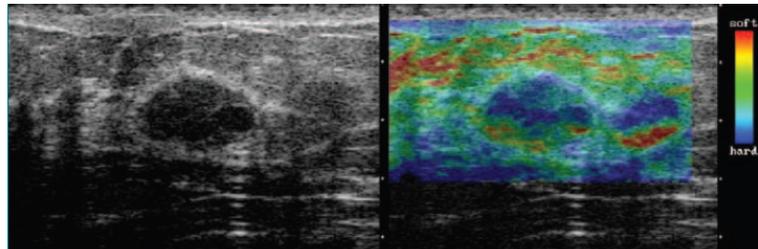


Figura 7.2: Elastosonografia quasi-statica di fibroadenoma (tratto da [4])

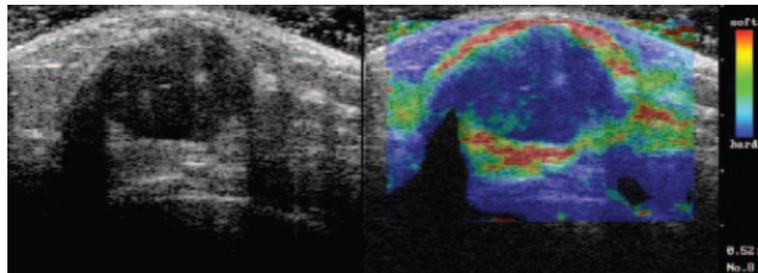


Figura 7.3: Elastosonografia quasi-statica di carcinoma duttale invasivo (tratto da [4])

7.2.1 Score di elasticità: indagine sul campione

L'analisi biptica ha mostrato come delle 111 lesioni esaminate, 52 siano risultate maligne mentre 59 benigne (7.4).

Pathologic Diagnosis	No. of Lesions
Malignant lesions	52 (46.8)
Invasive ductal carcinoma	
Nonscirrhous	32 (28.8)
Scirrhous*	10 (9.0)
Ductal carcinoma in situ	9 (8.1)
Mucinous carcinoma	1 (0.9)
Benign lesions	59 (53.2)
ANDI†	24 (21.6)
Fibroadenoma	16 (14.4)
Intraductal papilloma	13 (11.7)
Complex cyst	2 (1.8)
Benign phyllodes tumor‡	2 (1.8)
Lobular carcinoma in situ	1 (0.9)
Granuloma	1 (0.9)

Figura 7.4: Tipologia delle lesioni individuata attraverso biopsia (tratto da [4])

L'attribuzione di uno score di elasticità ad ogni lesione permette alcune considerazioni preliminari. In primo luogo è possibile osservare come le lesioni maligne presentino uno score medio nettamente superiore a quello relativo alle lesioni benigne (Fig.7.5).

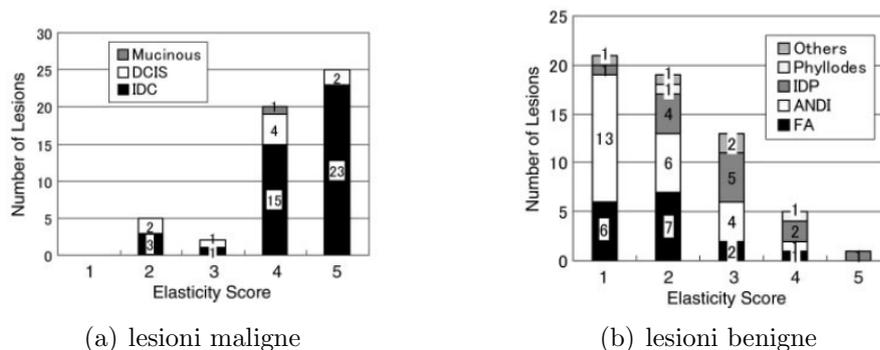


Figura 7.5: Distribuzione dello score di elasticità (tratto da [4])

Figura 7.5-a mostra come gran parte delle lesioni maligne siano caratterizzate da uno score pari a 4 o 5. Lo score medio è infatti 4.2, con una deviazione standard pari a 0.9. Figura 7.5-b mostra invece la distribuzione che caratterizza le lesioni benigne, con uno score medio di 2.1 e deviazione standard 1.0.

L'analisi evidenzia fin da subito come il test di Matsumura sia in grado di

effettuare una discriminazione tra lesioni benigne e maligne. E' possibile inoltre notare come il punto di cut-off, relativamente ad una misura di accuratezza, sia posizionato tra lo score 3 e 4.

Lo score di elasticità si rivela insensibile alla dimensione della lesione, come dimostra la figura 7.6.

Mean Elasticity Score according to Lesion Diameter		
Diameter (mm)*	Malignant	Benign
4-10	3.9 ± 1.7 (9)	1.9 ± 0.9 (28)
11-20	4.4 ± 0.8 (27)	2.3 ± 1.2 (26)
21-30	4.2 ± 1.0 (16)	2.4 ± 0.6 (5)

Figura 7.6: Score di elasticità per diverse dimensioni della lesione (tratto da [4])

La dimensione della lesione è stata determinata attraverso l'indagine ecografica in B-mode. E' possibile notare come, per ogni fascia di diametro, il valore medio dello score sia significativamente maggiore per le lesioni maligne rispetto alle lesioni benigne. Il risultato conferma la validità del test diagnostico.

7.2.2 BI-RADS e score di elasticità: confronto

L'analisi comparativa tra le due tipologie di classificazione è riassunta in tabella 7.7

Cutoff Point*	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
Elasticity score			
Between 1 and 2	100 (52/52)	35.6 (21/59)	65.8 (73/111)
Between 2 and 3	90.4 (47/52)	67.8 (40/59)	78.4 (87/111)
Between 3 and 4	86.5 (45/52)	89.8 (53/59)	88.3 (98/111)
Between 4 and 5	48.1 (25/52)	98.3 (58/59)	74.8 (83/111)
Conventional US category†			
Between 1 and 2	100 (52/52)	0 (0/59)	46.8 (52/111)
Between 2 and 3	100 (52/52)	23.7 (14/59)	59.5 (66/111)
Between 3 and 4	96.2 (50/52)	62.7 (37/59)	78.4 (87/111)
Between 4 and 5	71.2 (37/52)	96.6 (57/59)	84.7 (94/111)

Figura 7.7: Confronto tra classificazione BI-RADS e Score di elasticità per diversi punti di cut-off (tratto da [4])

Per entrambi i test sono stati considerati tutti i possibili punti di cut-off e per ognuno di essi sono stati calcolati i parametri di sensibilità, specificità e accuratezza (III). Il cut-off che ottimizza l'accuratezza è differente nei due casi: per lo score di elasticità è posizionato tra le categorie 3 e 4, mentre per il BI-RADS tra le categorie 4 e 5. In riferimento a tale configurazione, si può notare come l'accuratezza del test di Matsumura sia superiore del **3.6%**, la sensibilità superiore del **15.3%** mentre la specificità inferiore del **6.8%**. Le performance di accuratezza molto simili sono evidenziate anche dalle curve ROC in figura 7.8, le quali implicano valori di AUC per lo score di elasticità (elastografia) e classificazione BI-RADS (ecografia tradizionale) rispettivamente pari a **0.9185** e **0.9153**.

Il cerchio rosso in figura 7.8 evidenzia i migliori punti di cut-off risultanti dall'analisi ROC, coerenti con le considerazioni effettuate sui dati in tabella 7.7.

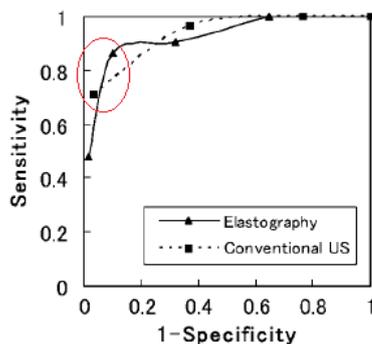


Figura 7.8: Curve ROC per la classificazione BI-RADS e lo score di elasticità (tratto da [4])

7.2.3 Considerazioni

Lo studio evidenzia come l'elastosonografia quasi-statica possa essere utilizzata con successo per la diagnosi delle lesioni alla mammella, data la differenza significativa nel valore medio dello score di elasticità per quanto concerne le lesioni maligne e benigne. Inoltre, questa capacità discriminatoria risulta insensibile alla dimensione della lesione, per diametri non superiori ai 3cm.

Le performance di accuratezza delle due tecniche sono paragonabili, considerando i punti di cut-off ottimali in questo senso. La sensibilità dell'indagine elastografica risulta superiore del **15.3%** rispetto alla controparte, evidenziando quindi un numero minore di falsi negativi. Al contrario, la specificità risulta inferiore del **6.8%**.

Sebbene quindi le performance globali siano molto simili, il sistema basato sullo score di elasticità risulta molto più semplice e pertanto preferibile rispetto al sistema BI-RADS relativo all'ecografia tradizionale, dove il risultato della classificazione è funzione di un insieme complesso di parametri quali la dimensione, la forma, i margini e la vascolarizzazione (doppler). In questo modo è necessaria una minore esperienza dell'esaminatore per ottenere le medesime performance diagnostiche.

7.3 Utilizzo congiunto di elastosonografia SSI e ecografia

I benefici a livello diagnostico apportati dall'elastosonografia attraverso la tecnica Supersonic Shear Imaging (SSI) sono stati valutati tramite un esperimento condotto nel 2012 noto come *BE1 Multinational Study of 939 Masses* [34].

Sono state selezionate donne aventi un'età compresa tra 21 e 94 anni, con una media di 52 anni. La classificazione BI-RADS iniziale è stata effettuata da operatori selezionati sulla base di una vasta e certificata esperienza e tramite indagine ecografica tradizionale B-mode. Per ogni lesione viene quindi valutata l'effettiva malignità attraverso biopsia. I risultati vengono nascosti agli operatori che dovranno in seguito effettuare indagini elastiche sulle stesse masse. In figura 7.9 è riportato uno schema riassuntivo di tale analisi.

Scopo della successiva analisi è quindi quello di verificare i benefici in termini di classificazione apportati dall'utilizzo congiunto di ecografia e elastosonografia, valutando nello specifico come le singole proprietà dell'indagine elastografica possano beneficiare il sistema BI-RADS.

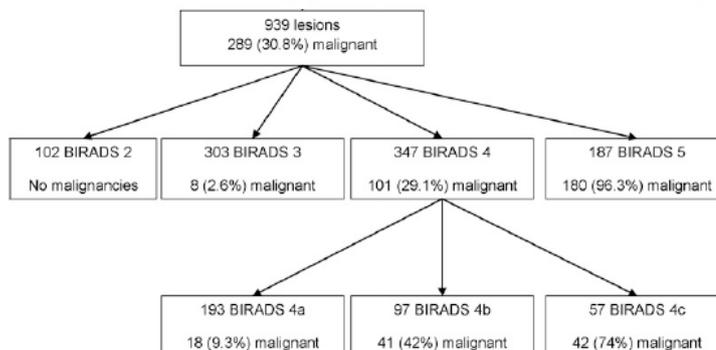


Figura 7.9: Classificazione BI-RADS e distribuzione delle lesioni maligne (tratto da [34])

7.3.1 Analisi elastosonografica

L'analisi elastosonografica delle lesioni è stata effettuata utilizzando il sistema *Aixplorer*, brevettato dalla compagnia francese Supersonic Imagine. Le immagini elastografiche sono visualizzate come un layer semi-trasparente colorato sovrapposto all'immagine ecografica in scala di grigi. Nello specifico, la scala di valori osservabili del modulo di Young è stata suddivisa in range di uguale ampiezza, a ognuno dei quali è assegnato un colore o gradiente di colori rappresentativo. L'immagine colorata è quindi creata sfruttando questa associazione (vedi tabella 7.10).

Per ogni massa in esame una serie di caratteristiche (features) sia qualitative che quantitative sono state esaminate, tra le quali *forma*, *omogeneità*, *modulo di Young* (massimo, minimo e medio) e *colore*. In fase di analisi di un'immagine elastografica da parte di un operatore, il valore della feature-colore- è determinato dal colore corrispondente alla massima durezza percepito nella lesione o nel tessuto circostante.

Da questa analisi preliminare è già possibile formulare alcune importanti considerazioni.

Esiste una forte coerenza nella forma rilevata attraverso semplice ecografia e elastosonografia, infatti le due diagnosi concordano su 839 di 939 masse (89.4%). I casi discordanti possono essere particolarmente significativi. Infatti, lesioni apparentemente ovali in ecografia possono risultare in realtà

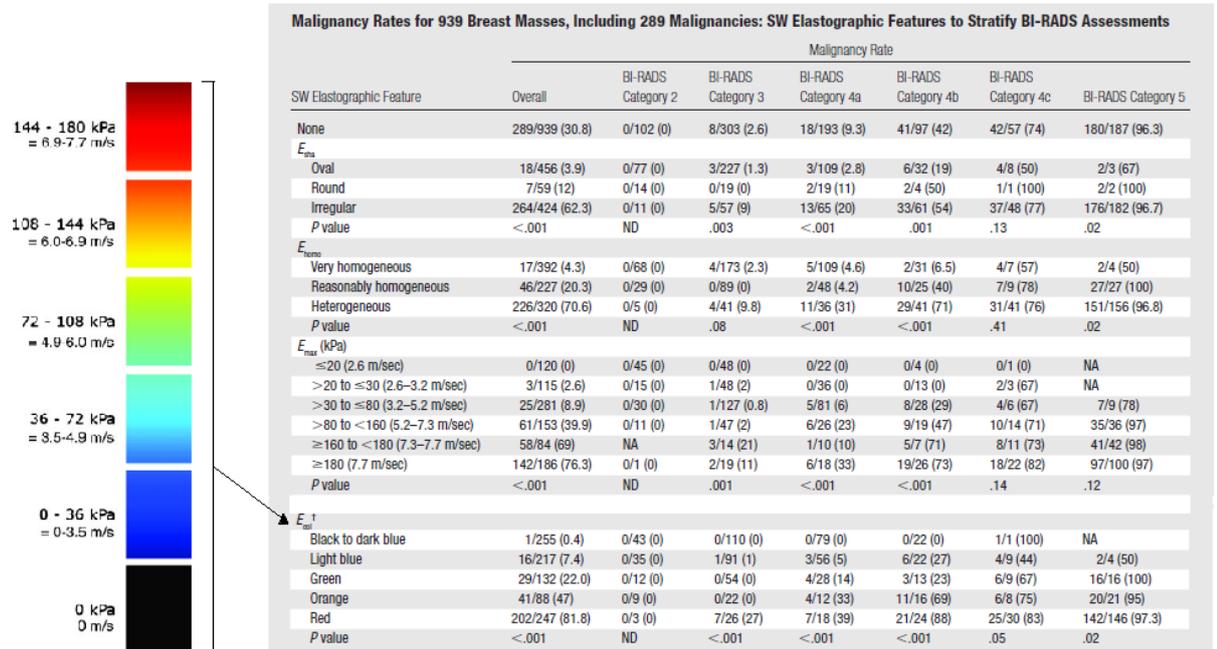


Figura 7.10: Organizzazione dei dati relativi all'indagine elastografica (tratto da [34])

fortemente irregolari nell'immagine elastografica. L'immagine a sinistra in figura 7.11 ne mostra un esempio. Una lesione apparentemente ovale e omogenea, inizialmente classificata come BI-RADS 3, risulta in realtà irregolare, con durezza variabile sia all'interno che all'esterno della lesione stessa. Le zone rosse indicano regioni particolarmente rigide (max 180kPa) mentre le zone blu indicano le aree dove il modulo di Young è minimo (20kPa). La biopsia ha infine rivelato un carcinoma duttale infiltrante di grado III, confermando i sospetti.

L'immagine a destra in figura 7.11 mostra la situazione duale, effettivamente riscontrata. Una lesione inizialmente classificata come BI-RADS 4a si rivela morbida e omogenea all'indagine elastografica (codice blu scuro). La lesione viene pertanto riclassificata come BI-RADS 3. La biopsia confermerà il carattere benigno della lesione, identificandola come fibroadenoma.

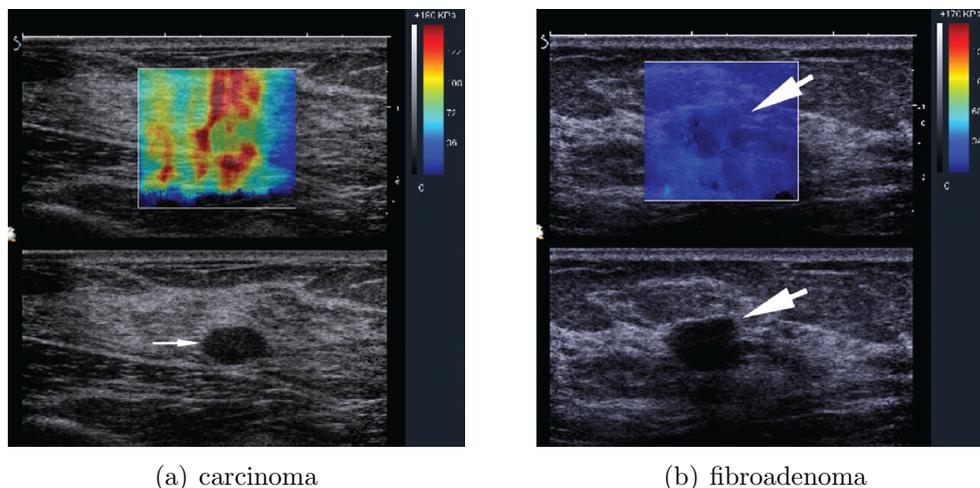


Figura 7.11: Classificazione corretta grazie all'indagine elastografica (tratto da [34])

In generale forme ovali nell'immagine elastografica favoriscono una diagnosi benigna: di 456 lesioni ovali solo 18 (3.9%) sono risultate maligne, mentre di 424 lesioni irregolari ben 264 sono positive (62.3%).

Come prevedibile, lesioni benigne presentano valori di E_{max} generalmente inferiori alle lesioni maligne. Nel primo caso si ha infatti uno scarto interquartile (IQR) compreso tra 23 kPa e 80 kPa, con un valore mediano di 41 kPa. Per lesioni maligne lo scarto interquartile è compreso tra 136 kPa e 180 kPa, con valore mediano di 179 kPa. Per valori di E_{max} inferiori a 20 kPa non è stato registrato nessun caso di malignità. Come mostrato in tabella 7.10, per valori crescenti di E_{max} la percentuale di lesioni maligne all'interno di uno stesso range cresce a sua volta.

La caratteristica E_{col} è correlata direttamente a E_{max} , pertanto risulta significativa nel determinare la natura delle lesioni. Nessuna delle 189 lesioni inizialmente classificate come BI-RADS 3 o 4a e con caratteristica di colore Blu Scuro/Nero rilevata nell'elastografia è risultata maligna. Al contrario, ben 7 di 26 lesioni (27%) classificate come BI-RADS 3 ma con caratteristica di colore rosso sono risultate maligne.

7.3.2 Test di accuratezza

La classificazione BI-RADS pura ha evidenziato un'accuratezza stimata attraverso la misura AUC (III) pari a **0.940**. Il dato indica che la classificazione BI-RADS nel 94% dei casi assegna ad una lesione maligna selezionata casualmente una categoria superiore ad una lesione benigna.

Lo scopo dell'analisi è verificare come impattano le feature elastografiche nella classificazione tra benignità e malignità, ossia quanto risultano informative tali caratteristiche. Il processo prevede l'utilizzo di un modello di regressione logistica multiplo, costruito allo scopo di calcolare il potere discriminante dell'uso simultaneo della variabile qualitativa BI-RADS e di una o più variabili relative alle feature elastografiche (forma, colore, modulo di Young). Nel modello la variabile dipendente binaria sarà la qualità benigna o maligna della lesione, mentre le variabili indipendenti le categorie BI-RADS e i valori delle caratteristiche elastografiche. Per ogni configurazione del modello viene quindi testata l'accuratezza nella classificazione attraverso la curva ROC.

Il primo risultato significativo è un incremento del parametro AUC nei casi in cui è stata aggiunta una sola variabile elastografica al modello, mentre utilizzi simultanei di due o più variabili non hanno prodotto miglioramenti apprezzabili. La feature qualitativa di colore (Ecol) è risultata la più performante, generando un valore di AUC pari a **0.971** con un miglioramento del 3,1%. Anche la feature quantitativa Emax ha prodotto risultati notevoli seppur inferiori a Ecol, portando AUC ad un valore pari a **0.962**.

7.3.3 Test di specificità

La determinazione del valore di specificità richiede la specifica del valore di cut-off utilizzato (III). Nel contesto in esame esso è posizionato tra BI-RADS 3 e 4a. In tal modo le lesioni classificate nelle categorie 2 e 3 sono considerate benigne, mentre quelle relative alle classi 4 e 5 sono considerate maligne. La scelta è giustificata dal trattamento differente che subiscono le lesioni appartenenti alle categorie di confine 3 e 4a. Mentre la categoria 3 prevede un semplice controllo a cadenza semestrale, la categoria 4a per motivi precauzionali richiede un'indagine invasiva (agoaspirato o biopsia). La speranza riposta nell'analisi è quindi la possibilità di ridurre il numero di inutili trattamenti invasivi attraverso un aumento della specificità.

La classificazione BI-RADS pura ha evidenziato una specificità pari al **61.1%**. Le lesioni benigne (negative) predette correttamente sono infatti 397, date dalla somma delle lesioni benigne di categoria 2 e 3 che si sono rivelate effettivamente tali ($102+303-8=397$). Il numero di lesioni benigne è 650, pertanto:

$$SP = \frac{397}{650} = 0.611 = 61.1\% \quad (7.1)$$

L'analisi prevede una serie di riclassificazioni BI-RADS delle lesioni, aggiungendo per ogni test le informazioni provenienti da una singola feature elastografica. La nuova distribuzione delle lesioni nelle categorie BI-RADS viene quindi sottoposta nuovamente ad analisi statistica di specificità.

La feature qualitativa di colore (Ecol) è risultata la più significativa nel determinare le variazioni di classificazione BI-RADS. Le informazioni aggiuntive hanno infatti permesso di individuare 26 lesioni di categoria 3 di colore rosso, 79 lesioni di categoria 4a di colore nero/blu scuro e 56 lesioni di categoria 4a di colore blu chiaro. La riconfigurazione prevede lo spostamento di tali lesioni seguendo uno dei seguenti approcci:

- **approccio conservativo.** Non vengono considerate le lesioni di colore blu chiaro. Le 26 lesioni di colore rosso vengono spostate nella categoria 4a, mentre le 79 lesioni di colore nero/blu scuro vengono spostate nella categoria 3.
- **approccio aggressivo.** Vengono considerate tutte le lesioni. Le 26 lesioni di colore rosso vengono spostate nella categoria 4a, mentre le 135 lesioni di colore nero/blu scuro o blu chiaro vengono spostate nella categoria 3.

L'analisi istologica ha rivelato che 7 delle 26 lesioni di colore rosso e 3 delle 56 lesioni di colore blu chiaro sono maligne, mentre le 79 lesioni di colore nero/blu scuro sono benigne. Grazie a questi dati è quindi possibile ripetere i test di specificità per entrambi gli approcci:

- **approccio conservativo.** Le lesioni predette negative iniziali sono 405. In seguito agli spostamenti divengono $405-26+79=458$. Le lesioni vere negative sono quindi 457, dato che delle 8 lesioni maligne iniziali in categoria 3, 7 sono state spostate in categoria 4a. La specificità è quindi pari a $457/650=0.703=70.3\%$.

- **approccio aggressivo.** Le lesioni predette negative iniziali sono 405. In seguito agli spostamenti divengono $405-26+79+56=514$. Le lesioni vere negative sono quindi 510, ripetendo le stesse considerazioni del punto precedente. La specificità è quindi pari a $510/650=0.785=78.5\%$.

7.3.4 Considerazioni

L'analisi statistica effettuata permette di formulare alcune importanti considerazioni. L'aggiunta di informazione relativa all'analisi elastografica con metodologia Supersonic Shear Imaging (SSI) consente di migliorare la specificità e l'accuratezza nell'analisi delle lesioni mammarie.

In particolare, l'informazione più significativa da associare all'analisi ecografica di base risulta essere la feature -colore- che rappresenta qualitativamente il modulo di Young. Le lesioni di forma regolare e circoscritte che nella semplice indagine ecografica risulterebbero benigne possono essere riconosciute sospette tramite l'indagine elastografica e trattate opportunamente. Analogamente lesioni lievemente sospette possono rivelarsi benigne e spostate di categoria. Il processo permette quindi di incrementare la specificità dal 61.1% al 78.5% (approccio aggressivo) avendo un punto di cut-off tra le categorie BI-RADS 3 e 4a. Questo aspetto è particolarmente rilevante in quanto consente di ridurre significativamente il numero di indagini invasive negli esami diagnostici.

Infine, si è visto come la feature colore usata in congiunzione con la classificazione BI-RADS sia altamente informativa ai fini dell'accuratezza, aumentando il potere discriminante da un valore iniziale di $AUC=0.940$ (94%) a $AUC=0.971$ (97.1%).

7.4 Vibro-acoustography e mammografia

La mammografia rappresenta tuttora l'indagine fondamentale per la rilevazione delle lesioni alla mammella. L'esame prevede l'utilizzo di radiazioni a raggi X a bassa intensità, solitamente intorno ai 0.7mSv. L'ecografia tradizionale in B-mode viene storicamente utilizzata come strumento aggiuntivo per fornire un'analisi completa, in quanto consente di aumentare la sensibilità complessiva e ridurre quindi il numero di falsi negativi. Tuttavia, per alcune patologie maligne anche molto diffuse come il carcinoma duttale in situ, l'esame ecografico non apporta alcun beneficio rispetto alla semplice

mammografia. La tecnica Vibro-acoustography, la cui realizzazione concreta in-vivo risale al 2008 nell'analisi delle microcalcificazioni nelle arterie, ha trovato recente applicazione anche in questo settore.

7.4.1 Descrizione del sistema

Il sistema di Vibro-acoustography sperimentale ([6]) viene utilizzato in associazione alla mammografia (MammoTest system), come mostrato in figura 7.12. Le immagini così ottenute attraverso entrambi i sistemi diagnostici possono essere immediatamente confrontate in quanto catturano la stessa sezione.

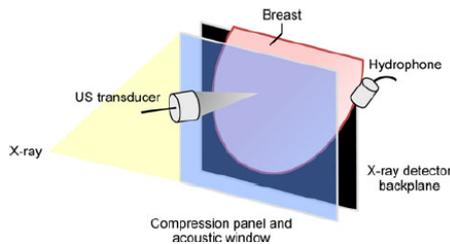


Figura 7.12: Sistema sperimentale di Vibro-acoustography (tratto da [6])

La mammella è quindi posizionata tra un pannello posteriore, che include il sensore di raggi X, e un pannello anteriore che esercita una lieve pressione per assicurare una posizione stabile. Il pannello anteriore contiene una membrana di lattice trasparente ai fasci ultrasonici. I raggi X e il trasduttore ultrasonico sono posizionati davanti a tale pannello, mentre l'idrofono è posto al lato della mammella per ricevere l'emissione acustica.

La mammella è scansionata con passo di 0.2mm in ogni direzione, e la risoluzione finale dell'immagine data dalla larghezza del fascio ultrasonico è pari a 0.7mm.

7.4.2 Casi di studio

Di seguito vengono presentati alcuni casi selezionati particolarmente significativi ottenuti con il sistema descritto in sezione 7.4.

Il caso in figura 7.13 mostra un paziente con diversi fibroadenomi in entrambe le mammelle. Nello specifico, le figure A e B mostrano un fibroadenoma non calcificato ottenuto attraverso mammografia e vibro-acoustography rispettivamente. Le figure C e D mostrano invece un fibroadenoma di 2cm calcificato, ben circoscritto e visibile.

Il caso dimostra chiaramente come il vibro-acoustography consente di rilevare fibroadenomi sia calcificati che non calcificati.

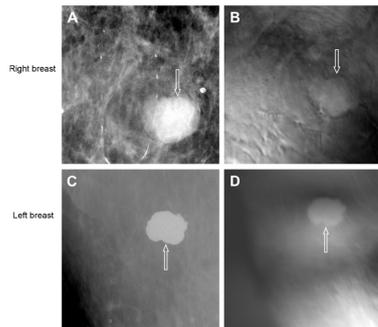


Figura 7.13: Fibroadenoma non-calcificato (A,B) e calcificato (C,D) - (tratto da [6])

Il caso in figura 7.14 mostra un paziente affetto da carcinoma duttale invasivo alla mammella destra. La mammografia sulla sinistra identifica un incremento della densità del tessuto in alcune zone circoscritte, in particolare quella indicata dalla freccia in figura. L'immagine ottenuta tramite vibro-acoustography rivela una massa ad architettura stellata catturata ad una profondità di 2cm dalla pelle.

Il caso dimostra chiaramente come il vibro-acoustography consente di rilevare le distorsioni dell'architettura della mammella.

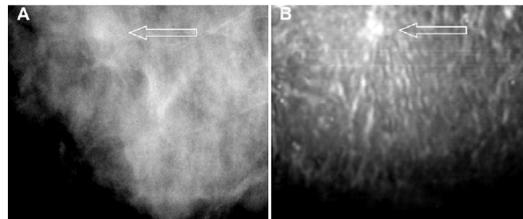


Figura 7.14: Carcinoma duttale invasivo (tratto da [6])

Il caso in figura 7.15 mostra una massa non rilevabile dalla mammografia a causa della estrema densità del parenchima (figura A). La freccia mostra il punto in cui il nodulo dovrebbe essere visibile. La figura B rappresenta un'immagine acquisita tramite risonanza magnetica. Le figure C e D mostrano la lesione catturata a 2.5cm e 3cm di profondità rispettivamente. Il caso dimostra chiaramente come il vibro-acoustography consente di rilevare lesioni non visibili dalla mammografia.

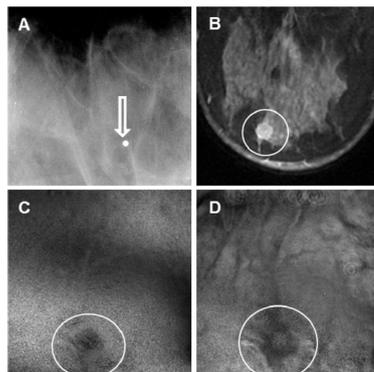


Figura 7.15: Massa in parenchima iperdenso (tratto da [6])

Il caso in figura 7.16 mostra un carcinoma lobulare infiltrante di primo grado. La massa ha dimensioni notevoli, indicativamente pari a 8.5 x 3.3 x 5.4 cm, e presenta irregolarità di carattere maligno. La mammografia (figura A) mostra infatti una vasta area distorta a livello architetturale. La risonanza magnetica (figura B) mostra l'entità della lesione in riferimento all'intera mammella. L'indagine Vibro-acoustography (figura C) mostra una porzione del carcinoma che copre l'intera area immagine. La tecnica infatti prevede un'area massima di 5 x 5 e non è quindi sufficiente a rilevare l'intera lesione.

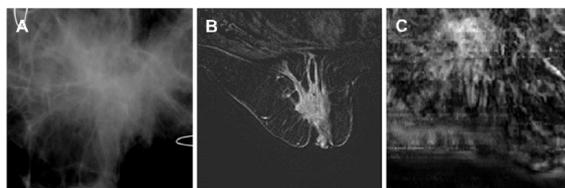


Figura 7.16: Carcinoma lobulare infiltrante di primo grado (tratto da [6])

Il caso dimostra chiaramente come il vibro-acoustography consente di rilevare le lesioni cancerose alla mammella.

7.4.3 Considerazioni

Lo studio ha dimostrato come la tecnica vibro-acoustography sia in grado di rilevare le lesioni alla mammella. Gli esaminatori sono infatti riusciti a localizzare la lesione nell'immagine risultante dall'analisi vibro-acoustography nella quasi totalità dei casi esaminati, risultando talvolta più efficace del referto mammografico.

La tecnica presenta il vantaggio fondamentale di rilevare lesioni non visibili con la mammografia a causa dell'eccessiva densità del tessuto mammario. Allo stesso tempo, non presenta la problematica degli artefatti tipici della rilevazioni degli echi, come accade nell'ecografia tradizionale o nelle altre tecniche ultrasonografiche.

Trattandosi di una tecnica tuttora sperimentale non sono ancora disponibili dati statistici quantitativi che ne confermino l'efficacia. Inoltre, l'affermazione della metodologia come strumento diagnostico richiede un sistema più comodo di quello descritto, ingombrante e di difficile utilizzo pratico. I primi risultati risultano tuttavia promettenti.

Capitolo 8

Valutazione elastografica del tessuto epatico

Il presente capitolo si pone l'obiettivo di valutare i benefici dell'indagine elastosonografica nell'identificazione e discriminazione delle patologie del fegato.

La *fibrosi epatica* rappresenta il minimo comune denominatore nella maggior parte delle patologie croniche epatiche e rappresenta pertanto un fattore determinante nell'analisi differenziale. La prima parte del capitolo descrive brevemente il processo di fibrosi epatica e i sistemi di classificazione storicamente utilizzati sulla base di tale fenomeno.

La relazione diretta esistente tra entità di fibrosi e rigidità del tessuto epatico rende possibile l'utilizzo di diverse tecniche elastosonografiche, delle quali la più nota è sicuramente l'elastosonografia transiente monodimensionale (1-D) commercializzata con il nome di *FibroScan* dalla compagnia francese EchoSens. Nella seconda parte del capitolo vengono quindi analizzati i principali risultati raggiunti rispetto alle metodiche tradizionali.

8.1 Analisi delle epatopatie croniche

8.1.1 Fibrosi e cirrosi

La *fibrosi epatica* rappresenta la caratteristica principale delle patologie croniche epatiche più rilevanti, quali l'epatite B cronica, l'epatite C cronica, l'epatopatia alcolica e la steatopatia non alcolica (NASH). Tali patologie

evolvono nel loro stadio terminale in *cirrosi epatica*, che rappresenta il quadro ultimo di compromissione del fegato.

Il processo che porta alla manifestazione di fibrosi ha inizio con uno stimolo di carattere lesivo, come un'infezione virale (epatite B o C) o un eccessivo consumo di alcool (epatopatia alcolica). Inizialmente si assiste ad una risposta infiammatoria importante e ad un limitato deposito di matrice extracellulare, in quanto il fegato è in grado di rigenerarsi sostituendo le cellule necrotiche. La persistenza dello stimolo inibisce tuttavia la capacità rigenerativa delle cellule epatiche (epatociti), pertanto il parenchima epatico viene progressivamente sostituito da matrice extracellulare di natura fibrosa (tessuto cicatriziale), costituito in larga misura da collagene, undulina, fibronectina, laminina, elastina, acido ialuronico e proteoglicani. Analizzando quindi l'intera dinamica, si assiste ad un aumento nella quantità e composizione della matrice extracellulare, che negli stadi avanzati risulta circa sei volte superiore al normale. L'accumulo è dovuto ad un aumento della sintesi e ad una corrispondente riduzione della degradazione.

La progressione verso la cirrosi, come stadio ultimo di proliferazione della fibrosi, avviene mediamente in un periodo di 15-20 anni. Tale fase è associata a prospettive di sopravvivenza molto basse e solitamente l'unica terapia efficace è rappresentata dal trapianto di fegato.

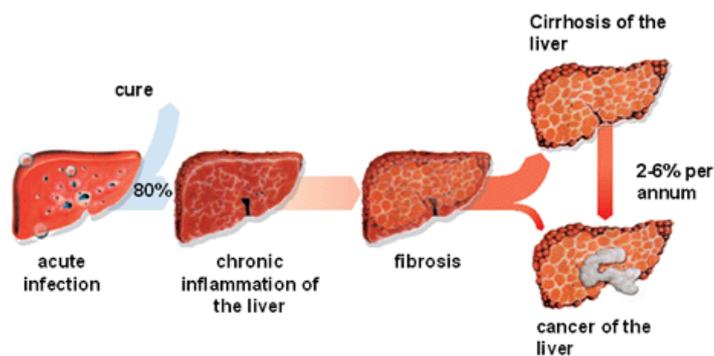


Figura 8.1: Evoluzione delle lesioni epatiche croniche in cirrosi (tratto da [9])

L'efficacia della valutazione elastografica delle patologie del fegato è

strettamente legata alla *relazione diretta esistente tra fibrosi e rigidità*. La matrice extracellulare di natura fibrosa che si sostituisce al parenchima epatico è costituita da elementi, come il collagene, che garantiscono una maggiore rigidità al tessuto stesso. In mancanza di un legame tra i due concetti non è infatti possibile stabilire un raccordo che consente di utilizzare le tecniche di elastosonografia per la determinazione del grado di fibrosi, e di conseguenza dello stato attuale di progressione della malattia cronica.

8.1.2 Strumenti di valutazione del danno epatico

La *biopsia epatica* rappresenta storicamente il *gold standard* per la valutazione del danno epatico, ossia l'esame di riferimento per quanto concerne la qualità del risultato diagnostico. Presenta tuttavia alcuni svantaggi:

- In una percentuale di pazienti compresa tra l'1% e il 3% si verificano delle complicanze nell'arco di 24 ore dalla procedura, pertanto la biopsia epatica viene solitamente eseguita in regime di Day Hospital. Le complicanze minori riguardano principalmente dolori di natura transitoria, mentre quelle maggiori sono molto rare (0.3% - 0.6%) e includono emorragie, ematomi, sepsi e ascessi.
- I costi della procedura sono generalmente elevati. Negli Stati Uniti ad esempio una biopsia epatica senza complicanze ha un costo di 1032\$ mentre in caso di complicazioni sale a 2745\$. [8].
- L'errore di campionamento è rilevante e coinvolge sia lo staging che il grading (8.1.2). L'errore è dovuto in gran parte alla non uniformità della lesione e pertanto si riduce proporzionalmente con l'aumentare della dimensione del campione. Solitamente una accurata diagnosi richiede un campione di lunghezza 1.5cm - 2.5cm e spessore 1.2mm - 2mm.
- La riproducibilità nella biopsia epatica è limitata, sia per quanto concerne le osservazioni intra-operatore che quelle inter-operatore. E' tuttavia da sottolineare che la riproducibilità negli score di infiammazione e necrosi (grading) è molto più bassa rispetto a quella degli stadi di fibrosi (staging).

I *marcatori* costituiscono un altro importante elemento di valutazione. I marcatori diretti evidenziano i cambiamenti provocati sulla matrice extracellulare dalla progressione della patologia, mentre i marcatori indiretti riflettono le modifiche delle funzioni epatiche a causa della fibrosi. I biomarker hanno il limite fondamentale di essere influenzati da malattie concomitanti, pertanto nella maggior parte dei casi possono riflettere unicamente una potenziale positività da confermare. A prescindere da questo aspetto non costituiscono una diagnosi ottimale per la valutazione della fibrosi epatica severa e della cirrosi epatica.

L'elastasonografia rappresenta un metodo non invasivo e rapido per determinare l'entità di fibrosi a causa della sua relazione diretta con la rigidità del tessuto. Non presenta inoltre alcuni dei limiti associati alla biopsia, come il costo dell'esame diagnostico, e la sensibilità a malattie concomitanti proprie dei marcatori. Per tali motivi costituisce uno strumento complementare ed innovativo di notevole importanza nelle diagnosi delle patologie croniche del fegato.

8.1.3 Sistemi di classificazione

L'epatopatia complessiva è valutata attraverso due fattori predominanti: il *grading*, che misura l'attività necro-infiammatoria epatica, e lo *staging*, che misura l'entità della fibrosi. Il grading riflette quindi la dinamica della progressione lesiva, focalizzandosi sulla diffusione necrotica e infiammatoria nei lobuli del parenchima epatico, mentre lo staging riflette lo stato assoluto di progressione della patologia.

Il grading considera in generale i seguenti elementi di valutazione:

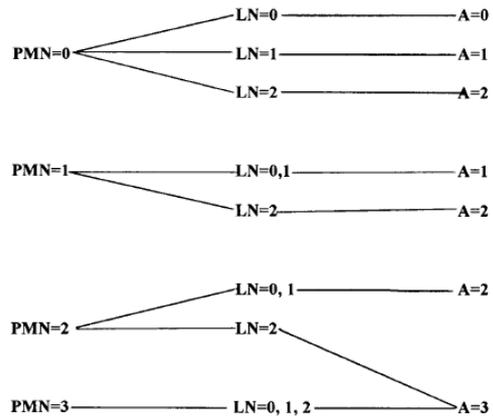
1. Infiltrato infiammatorio, costituito in larga misura da linfociti, diffuso nell'area portale, ossia nella zona relativa alla vena porta e all'arteria epatica alla periferia del lobulo.
2. Necrosi estesa oltre gli epatociti periportali che delineano la periferia del lobulo (piecemeal necrosis - PMN).
3. Necrosi diffusa che forma ponti tra strutture vascolari (bridging necrosis - BN). L'unione può avvenire tra diversi spazi portali (bridging inter-lobulare) o tra spazio portale e vena centro-lobulare (bridging intra-lobulare).

4. Necrosi focale all'interno del lobulo, caratterizzata cioè da focolai necrotici sparsi (lobular necrosis- LN).

Negli ultimi decenni sono stati sviluppati diversi sistemi per la caratterizzazione quantitativa della malattia in esame, costruiti sulla base delle valutazioni di grading e staging. Il sistema di valutazione METAVIR, sviluppato nel 1994, è tuttora uno dei più efficaci ed utilizzati.

Per quanto concerne il grading, il sistema considera in particolare due elementi di valutazione, il peacemeal necrosis (PMN) e il lobular necrosis (LN). Ad ognuno dei due fattori viene assegnato un punteggio sulla base del riscontro nel campione (fig. 8.2-a). Un algoritmo viene quindi utilizzato per la determinazione del punteggio finale, chiamato *activity score* (A), relativo all'attività necrotica epatica (fig. 8.2-b). Un punteggio pari a 0 indica assenza di attività, mentre un punteggio pari a 3 corrisponde ad attività intensa.

Focal lobular necrosis (LN)	
0	Less than 1 necroinflammatory foci per lobule
1	At least 1 necroinflammatory foci per lobule
2	Several necroinflammatory foci per lobule or confluent bridging necrosis
Piecemeal necrosis (PMN)	
0	Absent
1	Focal alterations of the periportal plate in some portal tracts
2	Diffuse alterations of the periportal plate in some portal tracts, or focal lesions around all portal tracts
3	Diffuse alterations of the periportal plate in all portal tracts



(a) Punteggi di PMN e LN (b) Algoritmo per il calcolo dell'activity score

Figura 8.2: Determinazione dell'activity score (tratto da [28])

La valutazione dello staging prevede la classificazione del campione in esame in una delle cinque categorie definite dal sistema, come indicato in figura 8.3:

- $F0$. Assenza di fibrosi.
- $F1$. Fibrosi leggera. Espansione fibrosa nell'area portale senza setti.

- *F2*. Fibrosi moderata. Setti fibrosi organizzati in modo da formare ponti *occasional*i tra strutture vascolari adiacenti.
- *F3*. Fibrosi severa. Numero di ponti incrementato rispetto alla categoria *F2* ma senza cirrosi.
- *F4*. Cirrosi. Tessuto composto di noduli circondati completamente da fibrosi.

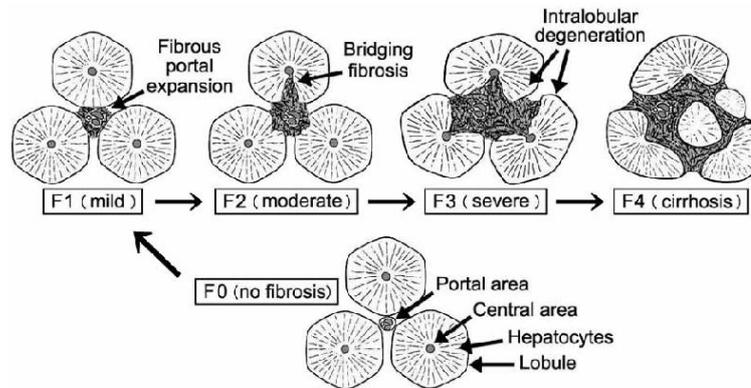


Figura 8.3: Classificazione della fibrosi nel sistema METAVIR (tratto da [13])

8.2 FibroScan

Il FibroScan sfrutta la tecnica di elastosonografia transiente monodimensionale per la determinazione della rigidità del tessuto epatico. La relazione diretta esistente tra rigidità e fibrosi consente infatti di determinare lo stato corrente della patologia. Il FibroScan rappresenta ad oggi la tecnica elastosonografica più utilizzata per la valutazione dello stato di salute del fegato. La presente sezione descrive brevemente il sistema fibroscan, le modalità di esecuzione dell'esame e l'interpretazione dei risultati. In seguito vengono analizzati i reali vantaggi della tecnica in termini statistici.

8.2.1 Fibroscan e interpretazione dei risultati

L'elastosonografia transiente monodimensionale richiede una sonda capace di trasmettere nel mezzo onde trasversali a bassa frequenza. Le sonde utilizzate non sono pertanto quelle tradizionali ecografiche ma piuttosto sviluppate ad-hoc. In figura 8.4 è mostrato un esempio di sonda relativa al modello FibroScan 502 della EchoSens sviluppato nel 2012 [7]. La sonda emette impulsi a 50Hz per la generazione delle onde trasversali (20ms) mentre la lettura avviene tramite ultrasuoni la cui frequenza è funzione della profondità voluta. Il modello prevede nello specifico tre tipologie di sonda:

- Sonda per bambini (S) funzionante a 5Mhz. Viene utilizzata tale frequenza in quanto la profondità richiesta è minore rispetto ad un adulto medio, solitamente dai 15 ai 50 mm.
- Sonda standard (M) funzionante a 3.5Mhz. La profondità richiesta nell'adulto medio varia dai 25 ai 65 mm.
- Sonda per pazienti sovrappeso (XL) funzionante a 2.5Mhz. La profondità richiesta in questo caso varia dai 35 ai 75 mm.

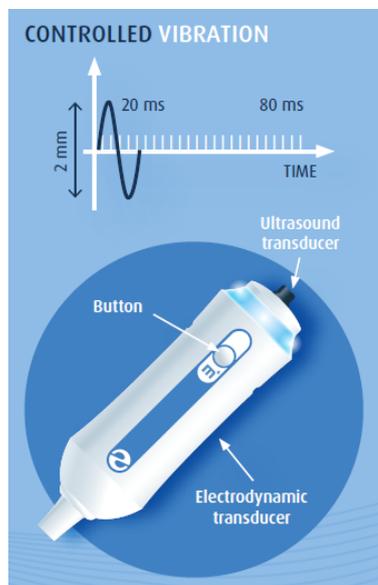


Figura 8.4: Sonda utilizzata nel FibroScan modello 502 (tratto da [7])

In sede d'esame, l'estremità della sonda ricoperta di gel viene posizionata sulla cute a livello degli spazi intercostali in corrispondenza del lobo destro del fegato. Durante l'operazione il paziente pone il braccio in massima abduzione per massimizzare l'esposizione della zona di interesse. Viene quindi individuata un'area del parenchima con profondità sufficientemente elevata, tipicamente alcuni centimetri.

Il sistema rifiuta automaticamente le stime in cui non è possibile estrapolare un valore della velocità di propagazione dell'onda trasversale. Il valore del modulo di Young finale è calcolato solitamente come mediana di 10 misurazioni valide.

In figura 8.5 sono mostrati tre esempi di valutazione FibroScan differenti.

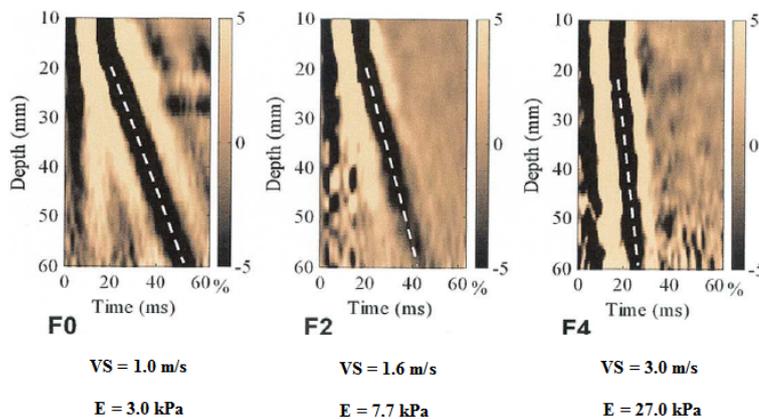


Figura 8.5: Esempi di misure di rigidità tramite FibroScan (tratto da [30])

La propagazione dell'onda trasversale è riconoscibile dai profili caratterizzati da fase opposta, identificabili nell'alternanza tra deformazione +5% e -5% rispetto alla situazione a riposo. La velocità di propagazione è calcolata sulla base del tempo necessario all'onda per attraversare in profondità la porzione cilindrica di tessuto in esame, tipicamente di diametro inferiore a 1cm. A titolo di esempio, nella figura più a sinistra l'onda impiega 50ms per attraversare una profondità di circa 50mm, pertanto la velocità stimata è di 1m/s. Ne consegue che maggiore è la pendenza del profilo dell'onda, minore sarà la sua velocità e viceversa. Il modulo di Young (E) è direttamente proporzionale alla velocità dell'onda (vedi parte II per le relazioni analitiche).

In figura si può anche notare la classificazione METAVIR effettuata. A

maggiore rigidità corrisponde una maggiore entità di fibrosi e pertanto una categoria superiore.

La velocità di propagazione dell'onda trasversale nel tessuto epatico varia in genere da un minimo di 1m/s ad un massimo di 5m/s, mentre i corrispondenti valori del modulo di Young variano da 2,5kPa a 75kPa.

8.2.2 Valutazione su pazienti affetti da epatite C

I benefici a livello diagnostico apportati dal FibroScan sono stati valutati tramite alcuni esperimenti condotti nell'ultimo decennio. In particolare, i risultati più significativi sono emersi in due studi condotti nel 2003 e nel 2005 rispettivamente, su pazienti affetti da epatite C cronica. Gli studi sono stati condotti allo scopo di valutare la relazione esistente tra modulo di Young e fibrosi e analizzare nello specifico il potere discriminante del Fibroscan tra diverse categorie dello score METAVIR.

8.2.2.1 Primo caso di studio (2003)

Il primo studio in esame è stato condotto nel 2003 [30].

L'esame di biopsia epatica è stato eletto come gold standard e pertanto eseguito sull'intera popolazione in oggetto, composta da 67 pazienti di cui 41 uomini di età media 47.7 anni e 26 donne di età media 54.5 anni.

La classificazione METAVIR conseguente alla biopsia ha prodotto i seguenti risultati: per quanto concerne la fibrosi, 5 pazienti sono risultati di categoria F0, 22 di categoria F1, 17 di categoria F2, 14 di categoria F3 e 9 di categoria F4. L'analisi dell'attività necro-infiammatoria è invece risultata di 4 pazienti in categoria A0, 31 di categoria A1, 27 di categoria A2 e 5 di categoria A3.

Per quanto concerne l'analisi elastosonografica tramite Fibroscan, la stima della velocità di propagazione dell'onda trasversale è stata prodotta valutando una regione di interesse (ROI) di lunghezza 2cm e compresa tra 2.5cm e 4.5cm di profondità. La stima di rigidità che ne consegue può quindi essere associata alla precedente classificazione METAVIR producendo come risultato l'analisi in figura 8.6.

I dati sono rappresentati attraverso un *box-plot*, nel quale il rettangolo (box) rappresenta lo scarto interquartile ed è pertanto delimitato ai suoi estremi

dal primo quartile (25% percentile) e dal terzo interquartile (75% percentile). La linea al centro di ogni box rappresenta la mediana, mentre gli estremi dei segmenti rappresentano il minimo e il massimo valore di rigidità registrato per la categoria. L'asse corrispondente alla rigidità è in scala logaritmica per consentire una visualizzazione compatta, in quanto la categoria F4 presenta una distribuzione di rigidità molto ampia.

Il grafico permette di analizzare la dispersione dei valori di rigidità per ogni categoria e l'andamento della distribuzione. Si può osservare come vi sia proporzionalità diretta tra rigidità e entità di fibrosi, e come i valori caratteristici di rigidità relativi a diverse categorie, rappresentati dallo scarto interquartile, abbiano poca sovrapposizione.

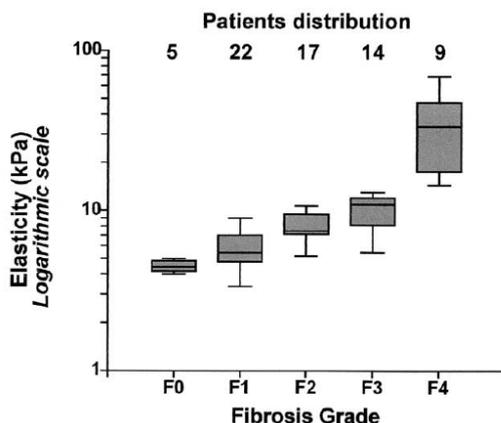


Figura 8.6: Box-plot dei valori di rigidità del tessuto epatico raggruppati per categoria METAVIR (tratto da [30])

L'analisi della curva ROC, in grado di valutare l'accuratezza di un test diagnostico per quanto concerne una classificazione binaria, fornisce risultati più significativi. In figura 8.7 sono mostrate diverse curve, ottenute spostando il punto limite tra classificazione positiva o negativa nello score di fibrosi METAVIR.

A titolo di esempio, la curva punteggiata (= F4) considera le categorie inferiori a F4 come negative, e soltanto F4 come positiva. La curva ROC valuta quindi il potere discriminante del test Fibroscan tra queste due classi, cioè la capacità di evitare che valori di rigidità inferiori al cutoff appartengano

alla categoria F4 e viceversa.

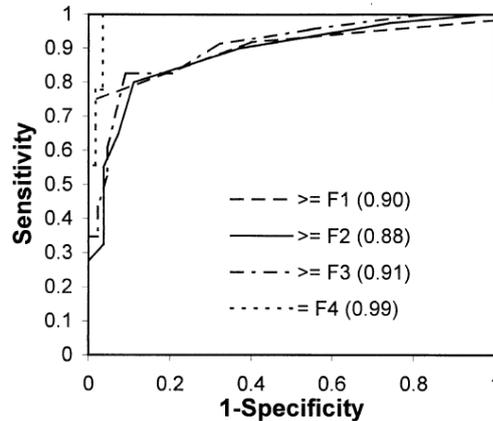


Figura 8.7: Curve ROC per diversi criteri di discriminazione (tratto da [30])

La curva ROC punteggiata (= $F4$) fornisce un valore di AUC pari a **0.99**, evidenziando come il test Fibroscan sia in grado di *discriminare correttamente i casi di cirrosi* dai casi di gravità inferiore. Infatti, i valori di rigidità per la categoria F4 sono nettamente discostati rispetto alle altre categorie 8.6.

La curva ROC più significativa dal punto di vista pratico è tuttavia la curva continua ($\geq F2$), in quanto i casi di fibrosi F2, F3 e F4 subiscono solitamente trattamento antivirale. La curva continua, il cui valore AUC è pari a **0.88**, discrimina pertanto i pazienti che dovranno subire trattamento da quelli che presentano un'entità di fibrosi non problematica. L'accuratezza non eccellente è dovuta alla sovrapposizione significativa dei valori di rigidità tra le categorie F1 e F2/F3. Al di sotto di 5.1kPa il 93% dei pazienti sono classificati come F0 o F1, mentre al di sopra di 7.6kPa il 94% dei pazienti sono classificati come $\geq F2$. Il cutoff è pertanto identificabile in questo range.

Un altro importante risultato dello studio in esame è rappresentato dal *test di riproducibilità* che cerca di valutare la variabilità diagnostica, sia nel caso in cui un singolo operatore ripete lo stesso esame che nel caso di diversi operatori che eseguono il medesimo esame parallelamente. Per tale analisi è stato utilizzato un campione ridotto composto da 15 persone. Ogni

operatore effettua tre misurazioni valide in serie per ognuno dei pazienti per testare la variabilità intra-operatore, mentre per testare la variabilità inter-operatore tre operatori differenti effettuano una misurazione valida in parallelo per ogni paziente. In entrambi i casi la valutazione numerica è data dal coefficiente di variazione (CV) dato da:

$$CV = \frac{\frac{1}{N} \cdot \sum_{n=1}^N (\sigma_n)^2}{4 \cdot \sigma_{pop}} \cdot 100\% \quad (8.1)$$

Dove N è il numero di pazienti, σ_n rappresenta lo scarto quadratico medio delle tre misurazioni effettuate sul paziente n-esimo mentre σ_{pop} è lo scarto della prima misurazione considerando tutti i pazienti.

Nel caso di variabilità intra-operatore le tre misurazioni che determinano σ_n sono effettuate dallo stesso operatore. Se le tre misure sono invece effettuate da operatori differenti il risultato è una misura della variabilità combinata intra-operatore e inter-operatore.

Le variabilità intra-operatore e inter-operatore sono risultate nel contesto in esame molto simili, circa del 18%.

8.2.2.2 Secondo caso di studio (2005)

Uno studio simile a quello descritto nella sezione 8.2.2 è stato condotto nel 2005 [37].

L'esame di biopsia epatica, considerato gold standard, è stato eseguito sull'intera popolazione in oggetto, composta da 251 pazienti. La classificazione METAVIR conseguente alla biopsia ha prodotto i risultati in figura 8.8.

Fibrosis		Activity	
Stage	n (%)	Grade	n (%)
0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
1	87 (34.7)	1	167 (66.5)
2	87 (34.7)	2	76 (30.3)
3	27 (10.8)	3	7 (2.8)
4	49 (19.5)		

Figura 8.8: Classificazione METAVIR sulla base dei risultati della biopsia epatica (tratto da [37])

L'analisi elastosonografica tramite Fibroscan è stata eseguita con gli stessi identici criteri del caso precedente (8.2.2), sia per quanto concerne la

porzione di tessuto in esame per la stima della velocità che per la modalità d'esecuzione. La stima di rigidità può quindi essere associata alla classificazione METAVIR attraverso un box-plot, producendo come risultato l'analisi in figura 8.9. I valori numerici sono i seguenti:

- F0-F1: mediana: 5.5kPa, Q1: 4.1kPa, Q2: 7.1kPa.
- F2: mediana: 6.6kPa, Q1: 4.8kPa, Q2: 9.6kPa.
- F3: mediana: 10.3kPa, Q1: 7.6kPa, Q2: 12.9kPa.
- F4: mediana: 30.8kPa, Q1: 16.3kPa, Q2: 48kPa.

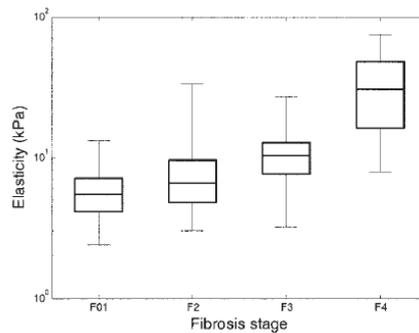


Figura 8.9: Box-plot dei valori di rigidità del tessuto epatico raggruppati per categoria METAVIR (tratto da [37])

Si può notare una correlazione diretta tra rigidità e entità di fibrosi. In figura 8.10-a sono mostrate diverse curve ROC, ottenute spostando il punto limite tra classificazione positiva o negativa nello score di fibrosi METAVIR. La curva continua ($F \geq 2$) presenta un valore AUC pari a 0.79, la curva tratteggiata ($F \geq 3$) un valore di 0.91 mentre la curva punteggiata ($F = 4$) un valore pari a 0.97.

La tabella a fianco mostra in particolare i valori di sensibilità e specificità in corrispondenza del cutoff di rigidità in grado di fornire la massima accuratezza. Ad esempio, per la curva ROC continua ($F \geq 2$) il cutoff migliore risulta essere 8.80kPa, in quanto classificando i casi in cui la rigidità presenta un valore inferiore come appartenenti alle categorie F0-F1 e viceversa si

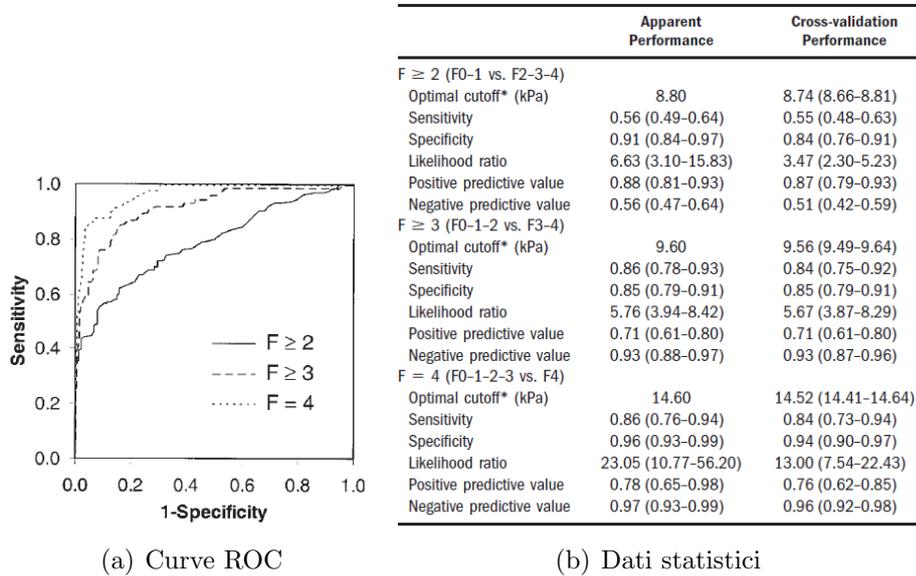


Figura 8.10: Curve ROC e dati statistici (tratto da [37])

ha accuratezza massima, valutata come somma di sensibilità e specificità.

Un altro importante risultato è rappresentato dalla relazione diretta tra valore di AUC e grandezza del campione di tessuto utilizzato per la biopsia. Si è verificato in particolare che eseguendo l'analisi su un sottoinsieme della popolazione in cui la dimensione del campione bioptico è limitato, inferiore a 2cm circa, i valori AUC sono pari a 0.76 per $F \geq 2$, 0.87 per $F \geq 3$ e 0.93 per $F = 4$. Per la popolazione associata ad un campione bioptico più grande, maggiore di 2cm, i valori di AUC sono 0.81 per $F \geq 2$, 0.95 per $F \geq 3$ e 0.99 per $F = 4$.

8.2.2.3 Considerazioni

Considerando la biopsia epatica come gold standard, il Fibroscan consente di discriminare accuratamente i casi di cirrosi con valori AUC coerenti nei due casi di studio esaminati. In particolare, il primo caso ha evidenziato un valore pari a **0.99** mentre il secondo un valore di **0.97**.

La metodica consente inoltre di identificare con buona accuratezza i pazienti da trattare, caratterizzati da una categoria di fibrosi $\geq F2$. Nel primo caso

di studio si osserva in questo caso un AUC pari a **0.88** mentre nel secondo caso un AUC di **0.79**. Il secondo caso presenta una minore accuratezza in quanto la popolazione oggetto di studio riflette maggiormente una situazione reale, caratterizzata cioè da una distribuzione di rigidità del tessuto epatico più omogenea. Questa conclusione è infatti diretta conseguenza della numerosità del campione stesso.

Le discrepanze non sono necessariamente imputabili all'analisi Fibroscan. La biopsia epatica, per essere considerata veramente attendibile, dovrebbe prevedere una porzione di tessuto di oltre 3cm, dimensione difficilmente ottenibile in-vivo.

Questo aspetto è stato verificato sperimentalmente nel secondo caso di studio. A campioni di maggiore grandezza, noti più attendibili, corrispondono valori AUC relativi al test Fibroscan più elevati. Questo dato conferma come dal punto di vista dell'analisi della fibrosi *l'esame bioptico è caratterizzato, in condizioni diagnostiche tipiche, da performance inferiori del Fibroscan* perdendo di fatto la sua natura di gold standard. L'analisi elastosonografica consente infatti di analizzare un volume circa 100 volte superiore. Tale aspetto è particolarmente importante in quanto indica che i valori di accuratezza ottenuti rappresentano un'analisi in difetto delle reali potenzialità del Fibroscan.

Un altro elemento di discrepanza è rappresentato dalla classificazione della fibrosi nel METAVIR, che oltre a considerare la sola entità di fibrosi considera anche la relativa architettura nei lobuli. Il risultato del Fibroscan è invece strettamente legato alla quantità di fibrosi presente, ma scarsamente legato alla relativa disposizione.

L'esame bioptico è inoltre caratterizzato da una variabilità intra-operatore e inter-operatore considerevoli, limitati in gran parte dall'esperienza dell'operatore. Al contrario, il Fibroscan presenta un'alta riproducibilità, con una variabilità stimata intorno al 18%.

E' importante infine sottolineare come la zona relativa allo spazio intercostale rappresenti un'ottima posizione per eseguire l'esame diagnostico. Essa fornisce infatti un'interfaccia piana per la sonda, evitando inoltre che un'eventuale compressione della sonda sulla cute provochi una deformazione

non lineare nel tessuto epatico.

Capitolo 9

Conclusioni

Con il presente elaborato si è cercato di fornire una descrizione esaustiva dell'elastasonografia, partendo dalle nozioni teoriche di base, contestualizzate attraverso l'indagine ecografica, per poi analizzare da un lato i principi di funzionamento delle specifiche tecniche elastosonografiche e dall'altro i campi applicativi di maggiore interesse. Per ogni applicazione analizzata i benefici apportati sono stati valutati numericamente attraverso uno studio statistico.

L'elastasonografia quasi-statica è stata la prima tecnica ideata e pertanto a lei sono dovute le basi concettuali per gli sviluppi conseguenti. Inoltre, la semplicità che la caratterizza sia a livello tecnologico che pratico ha permesso una rapida diffusione che persiste tuttora in diversi ambiti applicativi, come l'identificazione di danni al sistema muscolo-scheletrico o delle lesioni relative a mammella e tiroide. Il suo limite principale è dovuto alla scarsa capacità nel fornire misure quantitative, a causa dello sforzo applicato incognito. Ultimamente sono stati implementati alcuni metodi che tentano di stimare la distribuzione di sforzo locale, tramite sensori di pressione. Questi sistemi sono tuttavia in gran parte ancora in fase sperimentale, limitando nella pratica l'applicazione del metodo quasi-statico a misure qualitative. I metodi transienti, più recenti dell'elastasonografia quasi-statica, possiedono il merito di aver introdotto lo studio della propagazione delle onde trasversali nei tessuti al fine di analizzarne la rigidità, permettendo quindi una valutazione di tipo dinamico e quantitativo. Nello specifico, si possono distinguere i metodi che generano onde trasversali attraverso un sistema

vibrante, come l'elastasonografia transiente monodimensionale (1-D) e bidimensionale (2-D), da quelli che inducono tali onde nel mezzo attraverso la forza di radiazione acustica, come le tecniche ARFI, SWEI e SSI.

La tecnica transiente 1-D ha trovato importante applicazione commerciale nella diagnosi delle patologie del fegato attraverso il dispositivo medico noto come Fibroscan, mentre la tecnica transiente 2-D non ha avuto grande successo a causa della sonda richiesta, poco maneggevole ed ingombrante. Uno dei limiti di entrambe le tecniche è infatti la necessità di un sistema progettato ad-hoc che includa anche il dispositivo vibrante. Inoltre, la metodologia transiente 1-D effettua un'analisi in A-mode nel tempo, pertanto non trova applicazione in quei contesti in cui risulta necessario indagare un'area di tessuto più estesa, ad esempio nella valutazione dei noduli alla mammella o alla tiroide.

Le tecniche ARFI e SWEI sono basate sul medesimo principio ma forniscono informazione qualitativa e quantitativa rispettivamente. ARFI è preferibile nelle situazioni in cui la risoluzione spaziale rappresenta un parametro critico, mentre SWEI è utilizzato nei casi in cui misure di rigidità sono di fondamentale importanza.

La metodologia SSI è attualmente la tecnica più moderna e allo stesso tempo promettente tra quelle di tipo transiente. Viene infatti applicata con successo in molti ambiti, sia grazie ai bassi tempi di acquisizione che alla perfetta integrazione con la sonda ecografica preesistente. Alcuni esempi di ambiti applicativi comprendono l'analisi delle lesioni alla mammella, la valutazione della rigidità del sistema muscolo-scheletrico e la valutazione della viscoelasticità del tessuto epatico.

La tecnica vibro-acoustography è sicuramente la più peculiare tra tutte quelle esaminate nell'elaborato, sia per quanto concerne l'eccitazione attraverso un segnale modulato che nel rilevamento del campo sonoro di risposta del tessuto tramite idrofona. I maggiori vantaggi risiedono nell'elevata sensibilità del sistema e di conseguenza nell'elevato rapporto segnale rumore e nell'assenza di artefatti tipici dell'ecografia tradizionale. Il campo acustico rilevato racchiude tuttavia informazione circa una moltitudine di proprietà fisiche e pertanto risulta estremamente difficile isolare le grandezze volute, come la rigidità, obbligando a misure di tipo qualitativo. La tecnica è tuttora in fase sperimentale, considerate anche le difficoltà costruttive legate alla peculiarità del sistema. La riduzione dei tempi di acquisizione e la risoluzione del problema inverso per la determinazione di stime quantitative

è tuttora oggetto di ricerca.

Per quanto concerne l'ambito applicativo, l'elaborato ha approfondito le implicazioni derivanti dall'utilizzo di alcune tecniche elastosonografiche nella valutazione delle lesioni alla mammella e al fegato.

L'identificazione dei tumori maligni alla mammella rappresenta il settore in grado di offrire le maggiori opportunità alla nuova metodica. Infatti, la proprietà di rigidità è particolarmente significativa per la distinzione tra carattere benigno e maligno.

Una prima analisi ha visto il confronto diretto tra la classificazione standard BI-RADS delle lesioni, utilizzata in ambito ecografico, e la classificazione attraverso lo score di elasticità di Matsumura per l'analisi elastosonografica con approccio quasi-statico [4]. Le performance globali dei due sistemi sono risultate molto simili in termini di accuratezza, fornendo una prima conferma delle potenzialità dell'elastosonografia applicata in tale ambito. Inoltre, la semplicità dello score di elasticità, basato unicamente sulla valutazione della rigidità, lo rende preferibile alla classificazione BI-RADS che richiede invece l'analisi di un insieme complesso di parametri, e di conseguenza maggiore esperienza da parte dell'esaminatore.

Il secondo studio ha cercato di valutare i benefici derivanti da un utilizzo congiunto di ecografia ed elastosonografia con tecnica SSI ([34]), attraverso l'analisi dell'impatto prodotto dalla conoscenza delle diverse caratteristiche, sia qualitative che quantitative, rilevabili attraverso elastosonografia (features). Il risultato più significativo riguarda un aumento della specificità, dal 61.1% al 78.5% con cut-off tra le categorie BI-RADS 3 e 4a, reso possibile grazie alla conoscenza della feature -colore- dell'elastogramma. Tale esito implica una riduzione del numero di indagini invasive negli esami diagnostici, e conferma come le performance derivanti da un utilizzo della metodologia come esame complementare siano superiori all'impiego disgiunto.

La tecnica vibro-acoustography applicata alla mammella si è rivelata una metodica sperimentale promettente ([6]), consentendo di identificare chiaramente le lesioni in una immagine nitida e priva di artefatti. Inoltre, permette di integrare efficacemente l'esame mammografico, grazie alla capacità di rilevare lesioni anche in presenza di tessuto iperdenso.

L'elastosonografia transiente monodimensionale rappresenta la tecnica elastosonografica di maggior successo commerciale per la diagnosi delle pa-

tologie croniche del fegato, attraverso il sistema noto come Fibroscan. La tecnologia analizza la rigidità del tessuto epatico, strettamente correlata con l'entità di fibrosi e di conseguenza con lo stato attuale di progressione della malattia.

Gli studi statistici condotti per verificare l'efficacia del Fibroscan ([30],[37]) hanno evidenziato una moltitudine di aspetti rilevanti.

Un primo risultato è rappresentato dalla capacità di discriminare con elevatissima accuratezza i casi di cirrosi, e più in generale di individuare con buone performance i pazienti che necessitano di trattamento antivirale, in quanto caratterizzati da uno score METAVIR per la fibrosi maggiore o uguale ad F2.

Si è inoltre evidenziato come l'accuratezza diagnostica della biopsia epatica sia strettamente legata alla dimensione del campione esaminato, il quale dovrebbe avere secondo le stime una dimensione ideale superiore ai 3cm. Tale aspetto costringe a mettere in discussione la biopsia come gold standard, e suggerisce che le performance reali del Fibroscan siano in realtà superiori a quelle rispecchiate dalle valutazioni numeriche.

Infine, al contrario della biopsia epatica, la diagnosi attraverso Fibroscan è caratterizzata da una variabilità intra-operatore e inter-operatore molto limitata, evidenziando quindi la riproducibilità della metodica.

In conclusione, l'integrazione della maggior parte delle tecniche di elastosonografia con il sistema ecografico tradizionale consente di aumentare il potere diagnostico durante le indagini di routine, combinando l'informazione utile garantita da entrambi i sistemi. Alcune tecniche, come il vibro-acoustography e il Fibroscan, non consentono l'integrazione a causa delle peculiarità tecnologiche intrinseche. Tuttavia il vibro-acoustography si rivela di grande utilità come esame complementare, in grado di colmare le lacune dei sistemi diagnostici esistenti come la mammografia, mentre il Fibroscan potrebbe rappresentare in futuro il nuovo gold-standard per la valutazione della fibrosi.

Esistono tuttavia alcuni margini di miglioramento a causa delle limitazioni attuali nelle stime quantitative di rigidità. Sebbene tuttora vengano utilizzati modelli analitici approssimati, un modello più attendibile che governi il comportamento biomeccanico dei tessuti dovrebbe includere le proprietà di viscosità e le non-linearità. Anche considerando modelli approssi-

mativi, si hanno tuttora difficoltà nell'isolamento delle grandezze di interesse, come nel caso dello sforzo per i modelli quasi-statici o della componente dovuta alla rigidità nel campo acustico registrato nel vibro-acoustography.

Bibliografia

- [1] CANSA Corner. <http://cp.mailblaze.com/wb.php?p=2xm/rs/rs/rt/1to/rt>.
- [2] Formazione dell'immagine interazione biologica degli us apparecchiature ecografiche. http://web1.sssup.it/pubblicazioni/ugov_files/302686_CAP.%20%20FORMAZIONE%20DELL%E2%80%99IMMAGINE.pdf.
- [3] Principi basilari dell'ecografia. http://web1.sssup.it/pubblicazioni/ugov_files/302685_CAP.%20%20PRINCIPI%20FISICI%20DELL%E2%80%99ECOGRAFIA.pdf.
- [4] Ako Itoh. Breast disease: Clinical application of us elastography for diagnosis. *Radiology: Volume 239: Number 2*, May 2006.
- [5] Armen P. Sarvazyan, Oleg V. Rudenko, Scott D. Swanson and J. Brian Fowlkes. Shear wave elasticity imaging: A new ultrasonic technology of medical diagnosis. *Ultrasound in Med. & Biol. Vol. 24 No. 9 pp. 1419-1435*, July 1998.
- [6] Azra Alizad, Dana H. Whaley, Matthew W. Urban, Rickey E. Carter, Randall R. Kinnick, James F. Greenleaf and Mostafa Fatemi. Breast vibro-acoustography: initial results show promise. *Breast Cancer Research Vol.14*, 2012.
- [7] EchoSens. Fibroscan 502: The first clinically validated device using transient elastography. <http://www.olivineinternational.com/catalogue/echosens/FibroScan502.pdf>.
- [8] Elisa Biliotti. *Il Fibroscan: Una metodica innovativa per la valutazione non invasiva della fibrosi epatica*. PhD thesis, Università Degli Studi Di Sassari - Scienze Biomediche, 2008/2009.

- [9] epgonline.org. Disease progression and 'burden' of hepatitis c virus. <http://www.epgonline.org/>.
- [10] Ezio Bottarelli, Stefano Parodi. Un approccio per la valutazione della validità dei test diagnostici: le curve r.o.c. (receiver operating characteristic). *Ann. Fac. Medic. Vet. di Parma Vol. XXIII*, 2003.
- [11] Graham Treece, Joel Lindop, Lujie Chen, James Housden, Richard Prager and Andrew Gee. Real-time quasi-static ultrasound elastography. *Interface Focus*, 2011.
- [12] Graziella D'Arrigo, Fabio Provenzano, Claudia Torino, Carmine Zoccali, Giovanni Tripepi. Test diagnostici e l'analisi della curva roc. *Giornale italiano di nefrologia*, 2011.
- [13] Ichiro Shimizu, Noriko Shimamoto, Katsumi Saiki, Mai Furujo, and Keiko Osawa. Lipid peroxidation in hepatic fibrosis. *Lipid Peroxidation*, 2012.
- [14] Istituto Nazionale di Geofisica e Vulcanologia. Onde sismiche. http://www.ingv.it/ufficio-stampa/stampa-e-comunicazione/Galleria-immagini/photo_album.2008-07-28.6931473519/photoalbum_photo_view?b_start=8.
- [15] J.-L. Gennisson, T. Defieux, M. Fink, M. Tanter. Ultrasound elastography: Principles and techniques. *Diagnostic and Interventional Imaging Vol.94*, 2013.
- [16] J. Ophir, I. Céspedes, H. Ponnekanti, Y. Yazdi and X.Li. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging Vol.14*, 1991.
- [17] Jean Martial Mari and Remi Souchon. Tissue elasticity imaging. <http://indico.cern.ch/event/277160/material/slides/0?contribId=121&sessionId=6>.
- [18] Jeremy Bercoff. Ultrafast ultrasound imaging. *Ultrasound Imaging - Medical Applications*, 2011.

- [19] Joshua R. Doherty, Gregg E. Trahey, Kathryn R. Nightingale and Mark L. Palmeri. Acoustic radiation force elasticity imaging in diagnostic ultrasound. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, April 2013.
- [20] Jérémy Bercoff, Mickael Tanter, and Mathias Fink. Supersonic shear imaging: A new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control Vol.51*, April 2004.
- [21] Kathy Nightingale. Acoustic radiation force impulse (arfi) imaging: a review. *Curr Med Imaging Rev*, November 2011.
- [22] Laurent Sandrin, Mickael Tanter, Jean-Luc Gennisson, Stefan Catheline and Mathias Fink. Shear elasticity probe for soft tissues with 1-d transient elastography. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, April 2002.
- [23] Laurent Sandrin, Mickael Tanter, Stefan Catheline, and Mathias Fink. 2d transient elastography. *Acoustical Imaging, Volume 25*, 2002.
- [24] Laurent Sandrin, Mickael Tanter, Stefan Catheline, and Mathias Fink. Shear modulus imaging with 2-d transient elastography. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, April 2002.
- [25] Leonardo Meomartino. Ultrasuoni ed ecografia: principi fisici e formazione delle immagini. <http://www.federica.unina.it/medicina-veterinaria/radiologia-veterinaria-e-medicina-nucleare/ultrasuoni-ecografia-principi-fisici-formazione-immagini/>.
- [26] Matthew O'Donnell, Andrei R. Skovoroda, Benjamin M. Shapo, and Stanislav Y. Emelianov. Internal displacement and strain imaging using ultrasonic speckle tracking. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, May 1994.
- [27] Mostafa Fatemi and James F. Greenleaf. Ultrasound-stimulated vibroacoustic spectrography. *Science* 280, 82, 1998.

- [28] Neil D Theise. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Modern Pathology Vol. 20*, 2007.
- [29] Peniel M. Dimberu. Mayo clinic pioneers sound waves to diagnose disease. <http://singularityhub.com/2010/10/06/mayo-clinic-pioneers-sound-waves-to-diagnose-disease/>.
- [30] L. Sandrin et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Med. & Biol., Vol. 29 - No. 12 - pp. 1705–1713*, July 2003.
- [31] Stefan Catheline, Jean-Louis Thomas, Francois Wu and Mathias A.Fink. Diffraction field of a low frequency vibrator in soft tissues using transient elastography. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, July 1999.
- [32] Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science 240: 1285-93.*, 1998.
- [33] UNSW School of physics - Sydney. Interference beats and tartini tones. <http://www.animations.physics.unsw.edu.au/jw/beats.htm>.
- [34] W. Berg, D. Cosgrove and C. Dorè. Shear wave elastography improves the specificity of breast ultrasound: The bel multinational study of 939 masses. *Radiology, Volume 262: Number 2*, February 2012.
- [35] Wikipedia. Acoustic radiation force impulse imaging. http://en.wikipedia.org/wiki/Acoustic_radiation_force_impulse_imaging.
- [36] Wikipedia. Receiver operating characteristic. http://it.wikipedia.org/wiki/Receiver_operating_characteristic.
- [37] M. Ziol et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis c. *Hepatology Vol.41 - pp. 48-54*, 2005.