



FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dottorato di Ricerca in

Chirurgia, Biotecnologie e Immunologia dei

Trapianti

Direttore: Prof. Franco Mosca



**ANALISI ELASTOSONOGRAFICA PRECHIRURGICA DELLE  
LESIONI MAMMARIE: INDAGINE SU MATERIALI PER LA  
CREAZIONE DI PHANTOM E CARATTERIZZAZIONE  
SPERIMENTALE**

TUTORE

*Prof. Davide Caramella*

CANDIDATO

*Dott.ssa Claudia Giaconi*

Anno accademico 2010/2011

# **Indice**

## **Introduzione**

### **1 Elastosonografia**

- 1.1 Morfologia del seno
- 1.2 Tumore al seno
- 1.3 Tecniche di diagnosi
- 1.4 Tecnica elastosonografica

### **2 Phantom**

- 2.1: Che cosa sono e a che servono i phantom
- 2.2: Phantom e Proprietà dei Tessuti
- 2.3: Studi su phantom elastografici
- 2.4: Specifiche tecniche di un phantom elastosonografico di seno da realizzare

### **3 Realizzazione di provini per la caratterizzazione di materiali per phantom**

- 3.1 Definizione dei provini e progettazione dello stampo
- 3.2 Realizzazione provini
  - 3.2.1 Campioni di Sylgard® 184
  - 3.2.2 Campioni di Dragon Skin 10 Medium
  - 3.2.3 Campioni di Dragon Skin FX-Pro

3.2.4 Campioni di Ecoflex 0010

3.2.5 Campioni di PVA

#### **4 Prove sperimentali di caratterizzazione di materiali per phantom**

4.1 Prove meccaniche

4.2 Immagini ecografiche dei provini

4.3 Considerazioni sui risultati ottenuti

#### **Conclusioni e Sviluppi Futuri**

#### **Bibliografia**

## INTRODUZIONE

Il tumore al seno è una delle forme di cancro più comune al mondo e costituisce una tra le prime cinque cause di morte delle donne. Grazie a campagne di prevenzione del tumore al seno, è possibile eseguire una diagnosi precoce della malattia che permette di salvare la vita di molte pazienti.

In Italia, i nuovi casi di cancro al seno sono circa 36000 l'anno (quarto posto in Europa per incidenza della malattia dopo Germania, Francia e Regno Unito); sono però diminuiti i decessi (sotto gli 11.000).

Le donne di età compresa tra i 50 e i 69 anni, sono generalmente sottoposte a diverse indagini mediche che possono essere poco invasive come l'autoesame, l'ecografia, la mammografia (esame radiologico) e la risonanza magnetica, quest'ultima molto costosa, o invasive come la biopsia, che consiste in un vero e proprio intervento chirurgico.

Negli ultimi anni la tecnica ecografica si è evoluta permettendo diagnosi più accurate; oggi si parla di elastosonografia per indicare una particolare metodologia ecografica in grado non solo di individuare le lesioni nei tessuti, ma anche di caratterizzarle per mezzo di una valutazione della loro elasticità/rigidità. È infatti riconosciuto che le lesioni in generale, presentano una rigidità maggiore rispetto ai tessuti sani che le circondano; una caratteristica fondamentale che permette di fare una distinzione tra lesioni maligne e benigne è che le prime risultano decisamente più rigide delle seconde. I vantaggi dell'elastosonografia sono svariati, a partire dalla non invasività dell'esame che dunque garantisce maggiore tollerabilità da parte della paziente; la migliore differenziazione delle lesioni benigne e maligne, rispetto alla semplice ecografia, permette di ridurre il numero di biopsie alle quali si ricorre in presenza di lesioni dubbie; di norma, l'esame non richiede molto tempo, è di

facile applicazione, tuttavia la sua attendibilità dipende molto dalla manualità e dall'esperienza dell'operatore che la esegue. Sono quindi necessari strumenti per un training adeguato degli operatori del settore.

L'esame elastosonografico è condotto mediante un normale ecografo, dotato di sonda specifica con la quale vengono applicate leggere compressioni perpendicolari alla superficie del tessuto. Elaborando il segnale ecografico mediante opportuni algoritmi, è possibile ottenere informazioni sulle proprietà meccaniche dei tessuti in esame, le quali sono visualizzate nell'immagine elastosonografica; questa appare come un'immagine ecografica colorata nella quale ciascun colore corrisponde a un grado di deformabilità/rigidità dei tessuti. Si viene a creare dunque una mappa di colori che passano dal rosso al blu e che rappresentano la diversa distribuzione dei tessuti in esame, cioè si riescono a distinguere i tessuti molli (rossi) da quelli più rigidi (blu).

La presente tesi ha come obiettivo quello di individuare e caratterizzare meccanicamente dei materiali da utilizzare nella realizzazione di un phantom di seno elastosonografico. Per raggiungere tale scopo si sono presi in esame cinque materiali, di cui quattro tipi di silicone (SYLGARD® 184, DRAGON-SKIN 10 MEDIUM, DRAGON-SKIN FX-PRO, ECOFLEX 0010) e un tipo di idrogel (POLIVINILALCOL); per ogni materiale sono stati realizzati tre campioni che sono stati sottoposti a prove di compressione e a esame ecografico. Le prove di compressione, condotte in controllo di spostamento, sono state eseguite portando il provino a una deformazione del 25% del suo spessore iniziale per quattro cicli di carico e scarico consecutivi, ad eccezione del Sylgard che è stato compresso fino a una deformazione del 13%; secondo la normativa ASTM D395-03, i dati validi per costruire la curva di sforzo-deformazione sono quelli relativi al quarto carico. Si sono condotte anche prove di rilassamento dello sforzo.

Le immagini ecografiche sono state ottenute ponendo i provini su un phantom di

fegato ecografico e si è osservata la qualità dell'immagine per ogni prova. Nel Capitolo 1 è descritta la tecnica elastosonografica, con riferimenti all'anatomia della mammella, alla morfologia delle lesioni del seno e alla più diffuse tecniche di diagnosi. Nel Capitolo 2 sono descritti i phantom elastosonografici e il loro utilizzo; sono spiegate anche le proprietà dei tessuti biologici che un phantom dovrebbe riprodurre, come l'ecogenicità. Inoltre in questo capitolo è descritto lo scopo del lavoro di tesi. Il Capitolo 3 descrive la scelta dei materiali e i metodi del lavoro sperimentale condotto, quindi la realizzazione degli stampi dei provini, e le diverse soluzioni per la realizzazione dei provini stessi. Nel Capitolo 4 è descritta la procedura delle prove meccaniche e l'attrezzatura utilizzata; sono riportati i risultati riguardanti le prove meccaniche di compressione, cioè i valori dei moduli elastici e le curve stress-strain da cui sono stati ottenuti; è descritto l'andamento dello sforzo sotto una deformazione costante; infine sono descritte le immagini ecografiche di tutti i provini.

## *Capitolo 1*

### **Elastosonografia**

#### **1.1 Morfologia del seno**

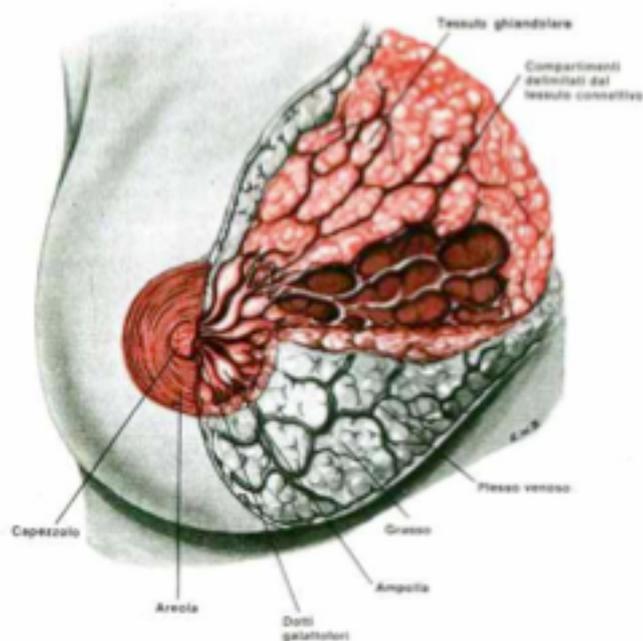
Una delle forme di cancro più comune, il secondo tipo di tumore più frequente, ed anche una tra le prime cinque cause di morte, che colpisce le donne è il tumore alla mammella. I seni o mammelle, sono ghiandole accessorie che nella donna sono legate al sistema riproduttivo poiché hanno la funzione di produrre il latte per il nutrimento della prole, mentre nell'uomo, sono ghiandole non sviluppate, rudimentali e con nessuna funzione in particolare. La forma, la dimensione e il peso variano con l'età, e tuttavia sono fattori prettamente soggettivi e quindi cambiano da una persona all'altra [1].

Essendo un organo pari, il seno è composto di due corpi quasi emisferici, posti sopra il grande muscolo pettorale, quindi anteriormente al torace, tra il terzo e il sesto spazio intercostale, con le basi quasi circolari e appiattite, mentre le superfici esterne sono convesse.

Il seno è composto fondamentalmente da tre tipi di tessuto, cioè il tessuto ghiandolare, il tessuto fibroso e quello adiposo, a cui si aggiungono i vasi sanguigni, i vasi linfatici e i nervi. Lo strato adiposo è quello che determina forma, dimensione e peso del seno. Esternamente il tessuto mammario è ricoperto dalla cute con spessori che variano da 0.5 a 1 mm. La ghiandola mammaria è costituita da strutture simili ad acini detti lobi, legati tra loro da legamenti sospensori detti legamenti di Cooper (si tratta di tessuto connettivo

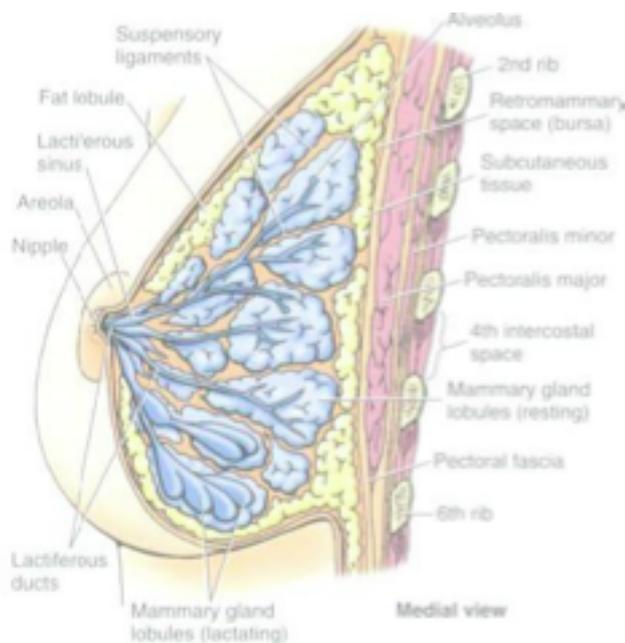
fibroso) formando così lo scheletro fibroso della mammella. I lobi sono costituiti dalle cellule che producono il latte sotto controllo dell'ormone ipofisario chiamato prolattina; ogni lobo è connesso a una rete di dotti galattofori, che sboccano nei cosiddetti pori lattiferi verso il capezzolo che si trova all'apice della mammella (*Figura 1.1*).

---



**Figura 1.1: Immagine anatomica frontale di un seno**

Tra cute e ghiandola vi è uno strato di grasso e gli stessi lobi sono circondati da tessuto adiposo. Come detto, il seno poggia sul grande muscolo pettorale e lo spazio retromammario, cioè quello compreso tra muscolo e ghiandola, è anch'esso riempito di grasso e consente al petto un certo grado di movimento sulla fascia pettorale.



*Figura 1.2: Sezione anatomica di un seno*

## **1.2 Tumore al seno**

In Italia il tumore al seno colpisce 1 donna su 10, e fino al 2011 sono stati diagnosticati più di 36000 casi [2]. Solitamente più dell'80% delle donne che presentano un tumore al seno, ha un'età superiore ai 50 anni e di queste, il 10% ha più di un familiare con tale patologia. Per il cancro al seno può esserci anche una componente legata alla predisposizione genetica, in particolare la mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 è causa di ereditarietà della malattia.

Il tumore al seno consiste nella riproduzione spontanea e involontaria di alcune cellule ghiandolari malate. Tali cellule maligne possono attaccarsi agli altri strati che compongono la mammella e possono proliferare fino a formare le cosiddette metastasi, cioè portano alla formazione di processi tumorali in organi vicini o lontani al distretto dove si erano formate. I tumori possono avere origine da qualsiasi tessuto mammario, ma quelli più frequenti sono quelli che nascono dai

lobi ghiandolari o dalle cellule che formano la parete dei dotti.

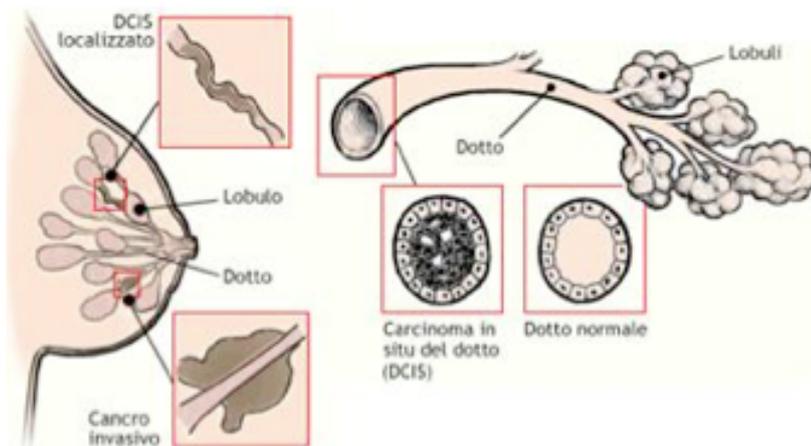
In generale, i tumori sono classificati in:

- benigni: le cellule malate mantengono la loro morfologia e la funzionalità del tessuto da cui si sono formate, anche se presentano un'autonomia moltiplicativa, si sviluppano in maniera espansiva senza danneggiare i tessuti circostanti e sono facilmente individuabili.
- maligni: le cellule malate sono morfologicamente e funzionalmente diverse da quelle del tessuto da cui hanno avuto origine, e presentano una crescita di tipo infiltrante, nel senso che riescono a interagire con i tessuti circostanti danneggiandoli (metastasi); il tumore maligno è anche detto "cancro".
- borderline: comportamento intermedio tra i due menzionati, per cui non posso essere classificati chiaramente.

Nel tumore al seno la classificazione dei tumori benigni e maligni è la seguente:

LESIONI BENIGNE:

- Liquide, dette CISTI che possono essere: - Semplici
- Corpuscolate/Complicate
- Solide, dette FIBROADENOMI
- LESIONE MALIGNA: ·Carcinoma che può essere duttale o lobulare  
(Figura 1.3):
- in situ - infiltrante



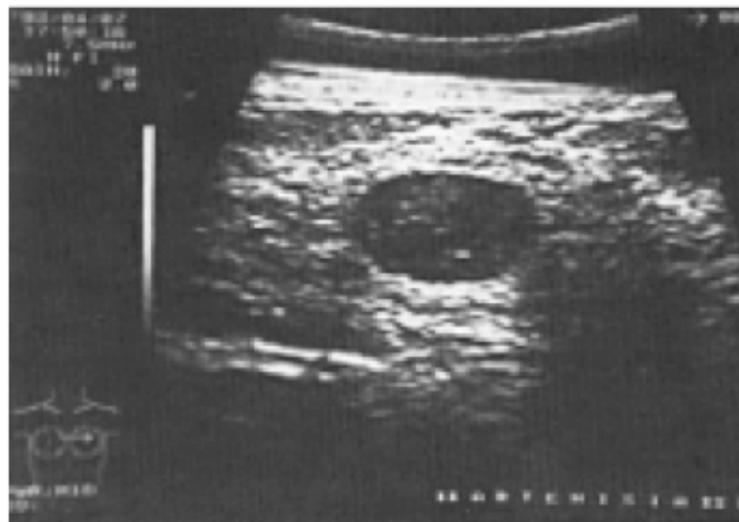
*Figura 1.3: Esempio di carcinoma duttale in situ e infiltrante*

La SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica), insieme al proprio Gruppo di Studio sull'Ecografia della mammella (Gentili 1993), ha indagato le lesioni al seno sulla base dei diversi aspetti che esse assumono durante un'ecografia [3]. Le lesioni benigne, di norma, si presentano rotondeggianti o grossolanamente ovoidali, per cui hanno una forma piuttosto regolare con contorni netti, al contrario delle lesioni maligne che invece hanno forme irregolari e contorni frastagliati dovuti ai processi invasivi del tessuto malato che si infila nei tessuti circostanti. Nelle lesioni maligne è presente l'alone iperecogeno, cioè una sorta di corona chiara intorno al confine del nodulo che sfuma nel tessuto ghiandolare, mentre è assente nelle lesioni benigne. I coni d'ombra bilaterali, cioè sottili aree di attenuazione del fascio ultrasonico, si generano a livello delle estremità di formazioni rotondeggianti, quindi sono presenti nelle lesioni benigne e sono una riprova del contorno netto di tali noduli, mentre sono assenti nelle lesioni maligne, dove si possono rilevare al massimo coni d'ombra unilaterali irregolari e più intensi. Un'altra differenza che si riscontra tra le lesioni benigne e maligne è il rapporto tra il diametro longitudinale L e quello trasversale T del nodulo: le lesioni benigne hanno

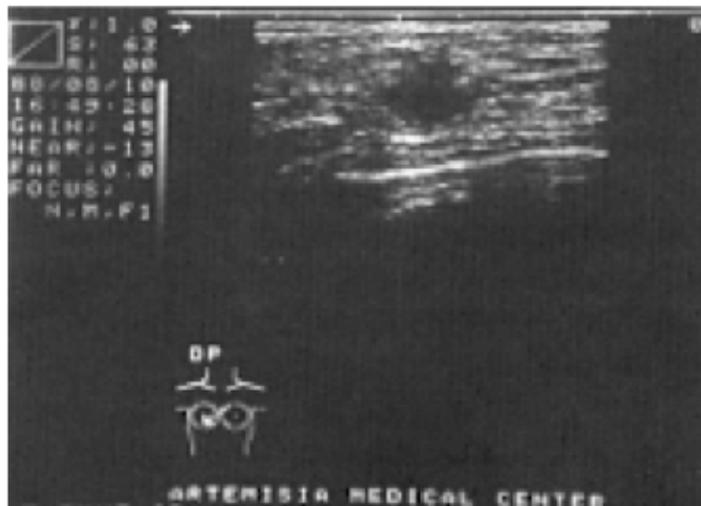
tipicamente l'asse trasversale più grande di quello longitudinale, viceversa avviene per i noduli maligni e tale caratteristica spiega il comportamento di tipo infiltrante e invasivo verso altri tessuti che contrassegna queste lesioni. L'effetto della compressione esercitata con la sonda sul nodulo implica variazioni della forma del nodulo stesso se esso ha natura benigna e se invece la lesione è maligna, la compressione non genera alcuna variazione di forma (*Tabella 1.1*).

	<b>BENIGNA</b>	<b>MALIGNA</b>
<b>FORMA</b>	regolare	irregolare
<b>CONTORNO</b>	netto e liscio	sfumato e irregolare
<b>ALONE IPERECOGENO</b>	assente	presente
<b>ECHI INTERNI</b>	fini ed omogenei	marcata ipoecogenicità
<b>CONI D'OMBRA</b>	bilaterali	unilaterale/centrale
<b>RAPPORTO L/T</b>	< 0,5	> 1
<b>COMPRESSIONE</b>	positivo	negativo

*Tabella 1.1: Differenti aspetti ecografici nel caso di una lesione benigna e una maligna*



*Figura 1.4: Immagine ecografica di un fibroadenoma: formazione ipoecogena a contorni regolari e margini ben distinti, con coni d'ombra bilaterali, rapporto L/ T inferiore a 0,5*



*Figura 1.5: Immagine ecografica di una lesione maligna: area nettamente ipoecogena rispetto al tessuto ghiandolare circostante di forma irregolare, a contorni frastagliati e a margini frastagliati*

Vi è anche una suddivisione per quanto riguarda lo stato del tumore in un paziente [2]:

- Stadio 0: trattasi di carcinoma in situ;
- Stadio I: è lo stato iniziale di un cancro che non coinvolge linfonodi; la porzione di tessuto tumorale ha un diametro minore di 2 cm; - Stadio II: può essere un cancro con diametro inferiore a 2 cm che però ha compromesso i linfonodi, oppure un cancro con diametro superiore a 2 cm di diametro che non intacca i linfonodi;
- Stadio III: stato di un tumore avanzato, che quindi coinvolge linfonodi o tessuti vicini e di dimensioni variabili;
- Stadio IV: tumore in stato molto avanzato che porta alla formazione di metastasi. Un tumore che viene accertato allo stadio 0, permette la sopravvivenza a cinque anni del 98%, anche se ci sono state ricadute tra il 9 e il 30% nei casi esaminati, dovute alle diverse terapie effettuate. Se i linfonodi sono positivi, cioè se includono cellule tumorali, la sopravvivenza a cinque anni è del 75%. Nel cancro metastatizzato la sopravvivenza media delle pazienti curate con chemioterapia è di due

anni. E' quindi importante una diagnosi precoce di tali lesioni ottenibile grazie allo screening della popolazione.

#### **1.4 Tecnica elastosonografica**

L'elastosonografia è una tecnica ultrasonografica che, introdotta la prima volta nel 1991, valuta le proprietà elastiche dei tessuti analizzando gli impulsi di radiofrequenza proveniente da una struttura, in risposta ad una compressione esterna. L'applicazione di tale forza determina una deformazione che varia in base al coefficiente elastico. Questo principio è espresso dal modulo di elasticità di Young che viene accuratamente calcolato da un software dedicato. Tramite un complesso algoritmo definito combined autocorrelation method (CAM) si ottiene un elastogramma, il quale non è altro che un'immagine a colori ove ogni sfumatura è correlata con il grado di elasticità del tessuto.

La metodica elastografica attualmente più utilizzata è la freehand ultrasound elastography in real time. L'immagine si ottiene mediante una compressione manuale graduale sul tessuto da analizzare, impiegando un trasduttore ecografico lineare che consente un'immediata visualizzazione dell'elastogramma come un'immagine a colori sovrapposta a quella B-mode. L'elasticità del tessuto mammario varia sotto l'influenza di processi sia fisiologici, sia patologici che determinano una modificazione della struttura tissutale mammaria. In particolare è stato osservato un diverso comportamento elastico tra tessuto ghiandolare normale, lesioni benigne e maligne, essendo queste ultime più rigide. Sfruttando tali modificazioni tissutali l'elastosonografia è entrata a far parte delle tecniche di imaging nella diagnostica senologica.

Tale tecnica si basa sostanzialmente sulla risposta dei tessuti a uno stimolo

meccanico di compressione, imposto manualmente tramite una sonda; in particolare:

- i tessuti, se soggetti a una compressione, si deformano secondo le loro caratteristiche fisico-istologiche e le loro proprietà meccaniche.
- quando un tessuto è patologico, esso presenta differenze più o meno significative di rigidità rispetto al tessuto sano.

L'individuazione e la diagnosi di lesioni per il riconoscimento di stati patologici, possono essere eseguite comparando l'elasticità della porzione di tessuto esaminata rispetto ai valori di elasticità del tessuto sano o patologico a essa circostante. L'elastosonografia a ultrasuoni è una delle tecniche maggiormente utilizzate perché non è invasiva, non prevede l'uso del mezzo di contrasto e insieme all'assenza di effetti ionizzanti, garantisce una maggiore tollerabilità del paziente. In aggiunta a tutto ciò, anche i bassi costi contribuiscono alla vasta diffusione di questa tecnica. Tuttavia entrano in gioco diversi fattori come l'esperienza e la manualità dell'operatore, la tipologia (forma, dimensione e posizione) della lesione e il tipo di sonda utilizzata, che condizionano la corretta misura dei parametri elastografici.

Il passo tecnologico che c'è tra l'ecografia e l'elastosonografia risiede nella capacità di quest'ultima di riconoscere le lesioni, o meglio, in termini medici, di caratterizzare le 7 lesioni che non sempre con l'ecografia si è in grado di eseguire. Lesioni come le cisti, che hanno un contenuto liquido, o le macrocalcificazioni, hanno caratteristiche tali da essere identificate e caratterizzate solo con l'ecografia standard. Altre lesioni invece hanno caratteristiche ecografiche sovrapponibili ed è molto difficile riconoscere la loro natura solo dall'immagine ecografica. Tale limite di caratterizzazione dell'ecografia diventa importante se c'è il sospetto di una lesione maligna e può essere superato per mezzo dell'elastosonografia [5].

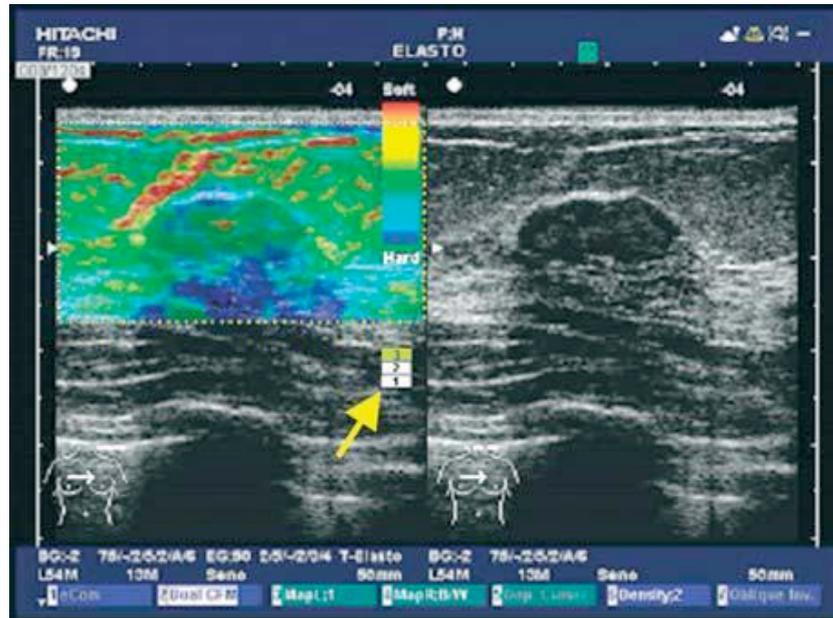
L'attrezzatura impiegata per eseguire un esame elastosonografico consiste in un

comune ecografo e un sistema di elaborazione delle immagini (*Figura 1.6*).

La visualizzazione sul monitor dell'ecografo è in modalità dual in modo da avere nello stesso istante sia la scansione elastosonografica sia la corrispettiva B-mode in scala di grigio (*Figura 1.7*) in modo che si possa controllare in tempo reale la posizione e l'anatomia della lesione rispetto al piano di scansione [6]. In pratica l'elastosonografia evidenzia con scala cromatica le modificazioni dell'elasticità della struttura in analisi.

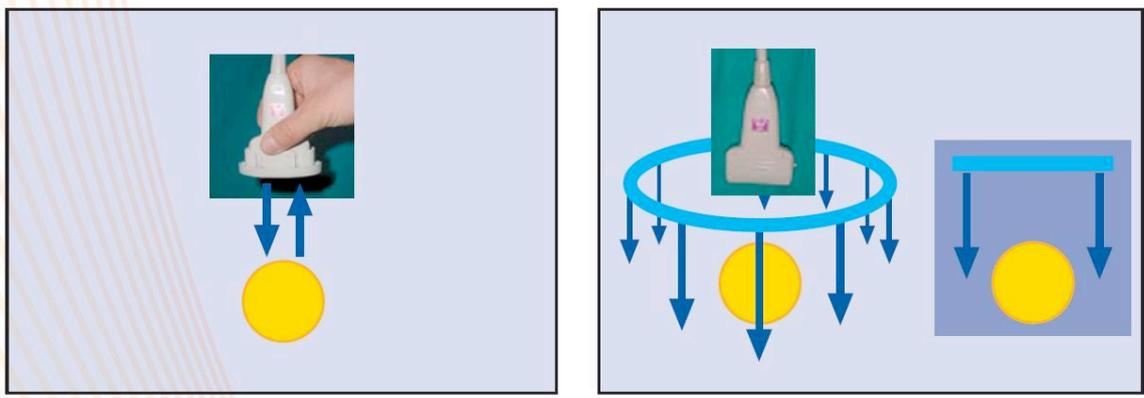


*Figura 1.6: Elastosonografo Hitachi AviusHiVision*



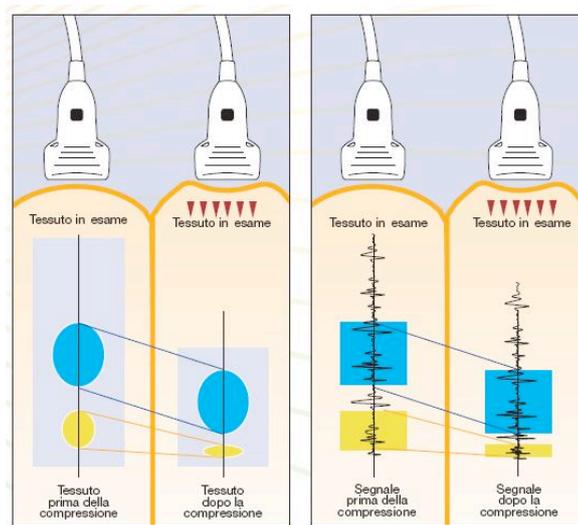
*Figura 1.7: Monitor dell'ecografo in modalità dual: a sinistra il risultato dell'elastografia rappresentato in scala di colore; a destra l'esame tradizionale*

Durante la scansione elastosonografica, l'operatore deve esercitare con il trasduttore inglobato nella sonda ecografica, dei movimenti ritmici di compressione e rilassamento; la pressione applicata deve essere costante e soprattutto perpendicolare rispetto sia al piano prossimale della lesione che al piano toracico (Figura 1.8); vanno evitati i movimenti laterali che possono produrre degli artefatti.



*Figura 1.8: Risposta delle lesioni (maligna in blu e benigna in giallo) alla compressione*

Applicando dunque una compressione verticale ai tessuti, questi subiscono una deformazione, più o meno rilevante in rapporto alla loro elasticità, e restituiscono segnali diversi come si vede in *Figura 1.8*.



*Figura 1.9: Coefficienti elastici dei componenti del tessuto mammario e di tumore*

L'immagine elastosonografica quindi il risultato dell'elaborazione del segnale ecografico mediante opportuni algoritmi che, dalla diversa risposta elastica dei tessuti allo stimolo meccanico, ricostruiscono la distribuzione dei moduli elastici con una scala di colori (Color map) che passa dal rosso al blu in base alla

rigidezza, identificando lesioni “soft” (morbide/elastiche) nel primo caso e lesioni “hard” (rigide) nel secondo (Figura 1.9). La diversità dei coefficienti elastici così identificati permette quindi di ottenere un’analisi differenziale dei tessuti e delle lesioni sotto esame.

La costanza del cromatismo elastosonografico su tutta l’area di campionamento è indice di buona qualità della tecnica di esecuzione dell’esame. La velocità e l’intensità dei movimenti di compressione e rilasciamento devono essere modulate caso per caso in rapporto alla profondità del nodulo, alle dimensioni della mammella e alla consistenza dei tessuti mammari. È comunque una sensibilità che l’operatore acquisisce rapidamente.

L’acquisizione elastosonografica avviene in tempo reale e in un tempo molto ridotto (circa 5 minuti).

Il Professor Ueno, della Tsukuba University in Giappone, è stato il primo a proporre una classificazione delle lesioni secondo punteggi (score) attribuiti mediante l’esame elastosonografico che esprimono una diversa probabilità di malignità [6].

Il Gruppo di Studio Italiano, sulla base della propria esperienza clinica di oltre 1000 casi controllati, propone una rielaborazione della classificazione di Ueno (Figura 1.10) con l’intento di fornire una graduazione di score più consona alla distribuzione delle patologie, includendo score che possano agevolare la differenziazione, non sempre chiara, tra liquido e solido:

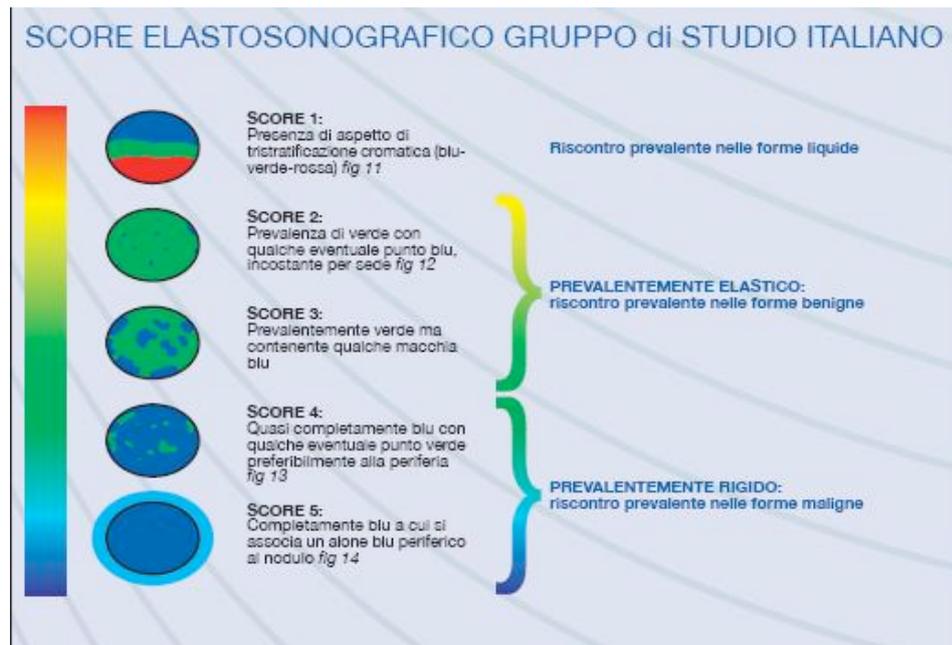


Figura 1.10: Classificazione delle lesioni mediante score

- score 1: tipico delle lesioni liquide che presentano un aspetto di tri-stratificazione cromatica.
- score 2 e 3: tipici di patologie in cui il tessuto è ancora piuttosto elastico come nelle patologie benigne, come fibroadenomi, anche se, quando questi ultimi diventano fibrotici o hanno importanti calcificazioni, presentano una marcata rigidità che porta a score superiori.
- score 4 e 5: sono propri di patologie con tessuti rigidi; sono prevalenti nei carcinomi e tipici delle forme infiltranti.

Gli score elastosonografici non sono condizionati dallo spessore e dall'ecogenicità della mammella, sono invece influenzati limitatamente dalla profondità o dal diametro delle lesioni.

L'elastosonografia si è dimostrata particolarmente specifica nelle lesioni benigne anche in quelle di più critica interpretazione perché offre la possibilità

di caratterizzare meglio piccole lesioni dubbie in cui spesso si ricorre alla biopsia. Diversi tipi di pazienti possono sottoporsi all'esame elastosonografico, anche se con i pazienti affetti da obesità l'esame può essere compromesso dato che lo strato adiposo ostacola la trasmissione delle onde sonore. L'esame non invasivo, e dunque indolore, e ciò concorre al benessere del paziente. Il fatto che l'esame sia operatore-dipendente potrebbe essere uno svantaggio, ma data la facilità con cui viene eseguito, all'operatore basta solo fare un po' di esperienza e acquisire familiarità con gli strumenti per eseguire una corretta diagnosi. Tuttavia, oggi, questa tecnica non può completamente sostituire gli altri esami poiché non è ancora abbastanza affidabile come ad esempio una mammografia o una biopsia, per cui sono ancora necessarie ulteriori ricerche per ottimizzare e migliorare ancora la differenziazione dei noduli, in modo da ottenere diagnosi chiare e precise senza l'ausilio di altri test clinici.

## Capitolo 2

### Phantom

#### 2.1: Che cosa sono e a che servono i phantom

Per la caratterizzazione dei dispositivi elastografici e per l'indagine sull'elasticità sono di fondamentale importanza i fantocci (phantom, in inglese), che imitano le proprietà acustiche e meccaniche dei tessuti biologici. In generale esistono phantom in grado di simulare procedure diagnostiche e terapeutiche in vari ambiti della medicina. Nella presente trattazione sono presi in considerazione quelli per elastografia.

I phantom, utilizzati per questo settore per la prima volta nel 1960, sono importanti strumenti per provare le prestazioni e per ottimizzare i sistemi a ultrasuoni senza la necessità di avere sempre un paziente o un volontario a disposizione; i materiali scelti per la loro realizzazione mirano a renderli quanto più possibile simili in caratteristiche fisiche, meccaniche e chimiche ai tessuti biologici che si vogliono imitare.

L'utilizzo dei phantom è ampio, poiché permettono di studiare le prestazioni dei sistemi a ultrasuoni, aiutano nella formazione dei tecnici dei suddetti sistemi, consentono la validazione di modelli implementati al computer e sono di grande interesse per lo sviluppo di nuovi trasduttori, sistemi o tecniche diagnostiche che si basano sugli ultrasuoni [7].

Un aspetto vantaggioso dei phantom risiede nel fatto che i modelli che idealizzano i tessuti possono essere costruiti con proprietà acustiche ben definite, dimensioni e caratteristiche interne tali da semplificare e standardizzare l'ambiente di imaging. Sono disponibili in commercio, a un costo che varia da un centinaio a un migliaio di dollari, ed essendo progettati per applicazioni specifiche, non possono essere personalizzabili.

I phantom sono spesso definiti “*antropomorfici*” poiché imitano con precisione la morfologia della struttura anatomica di organi o sistemi di organi eterogenei. I phantom sono realizzati per imitare sia i tessuti molli sia quelli rigidi, pertanto i materiali utilizzati per la loro costruzione possono essere diversi.

## **2.2: Phantom e Proprietà dei Tessuti**

Non è affatto facile trovare i materiali per realizzare i phantom perché devono avere un buon compromesso tra stabilità nel tempo, vasta gamma di rigidità, elevata resistenza a rottura e discreta ecogenicità.

Per ecogenicità s'intende la capacità di generare echi ecografici. Infatti, con l'ecografia è possibile ottenere immagini degli organi e dei tessuti interni del corpo come echi delle onde ultrasonore ad alta frequenza (da 2 a 20 MHz). Queste onde sono vibrazioni meccaniche che attraversano la parte del corpo sottoposta all'esame; quando le onde colpiscono il tessuto, rilasciano parte della loro energia e ritornano indietro degli echi che vengono acquisiti, elaborati e visualizzati in tempo reale sul monitor dell'ecografo [8].

Un tessuto può essere più o meno ecogenico del tessuto circostante (si parla di iperecogenicità e ipoecogenicità rispettivamente): nel primo caso riflette tutte le onde US e sul monitor risulta più chiaro, mentre nel secondo caso il tessuto non è in grado di riflettere tutte le onde e risulta più scuro. Si parla di anecogenicità, tipica di un tessuto a contenuto liquido, quando si incontra una zona di vuoto acustico assoluto [9].

I phantom utilizzati devono anche avere proprietà acustiche come la velocità di propagazione del suono, impedenza acustica caratteristica, attenuazione, coefficiente di backscattering e parametri non lineari simili a quelle dei tessuti d'interesse. In *Tabella 2.1* sono riportati i valori standard di

questi parametri.

Material	Velocity (m/s)	Density (kg/m <sup>3</sup> )	Attenuation (dB/cm MHz)
Air	330	1.2	–
Blood	1584	1060	0.2
Bone, Cortical	3476	1975	6.9
Bone, Trabecular	1886	1055	9.94
Brain	1560	1040	0.6
Breast	1510	1020	0.75
Cardiac	1576	1060	0.52
Connective Tissue	1613	1120	1.57
Cornea	1586	1076	–
Dentin	3800	2900	80
Enamel	5700	2100	120
Fat	1478	950	0.48
Liver	1595	1060	0.5
Marrow	1435	–	0.5
Muscle	1547	1050	1.09
Tendon	1670	1100	4.7
Soft tissue (Average)	1561	1043	0.54
Water	1480	1000	0.0022

*Tabella 2.1: Proprietà acustiche dei tessuti biologici [7]*

La velocità del suono,  $c$ , è tipicamente determinata misurando il tempo di propagazione attraverso uno spessore noto di un materiale. L'impedenza acustica caratteristica è spesso calcolata come prodotto della velocità del suono e della densità del materiale. Il coefficiente di attenuazione,  $A$ , può essere misurato attraverso tecniche di trasmissione, soprattutto per i liquidi e materiali a bassa attenuazione. Il coefficiente di backscattering,  $\mu_{bs}$ , definito come la sezione trasversale di retrodiffusione (backscattering) per unità di superficie, può essere misurato comparando immagini B-mode tra phantom o con materiali di riferimento. Il parametro di non linearità è la misura del grado in cui la densità di un materiale cambia in risposta a cambiamenti di pressione. Dal punto di vista meccanico una proprietà fondamentale quando si studiano phantom per imaging elastico è il modulo di Young, ovvero la misura della rigidità diretta di un materiale elastico-lineare isotropo.

Un altro importante aspetto dei phantom e materiali che imitano i tessuti biologici è la durata, o meglio, il periodo durante il quale le proprietà acustiche e

meccaniche sono stabili e costanti; a seconda del materiale, tali proprietà si manifestano per pochi minuti, ore, mesi o si mantengono permanentemente.

Una delle complicazioni nella progettazione di un phantom consiste nella variabilità delle proprietà acustiche dei tessuti biologici da persona a persona, così come le proprietà elastiche dei tessuti reali dipendono da diversi fattori come l'età, la salute, tipo di tessuto, orientamento e carico delle fibre.

È dunque molto impegnativo creare modelli di tessuti che prendano in considerazione tutti questi aspetti.

### **2.3: Studi su phantom elastosonografici**

In letteratura, si trovano vari articoli e pubblicazioni riguardanti la progettazione di phantom per elastosonografia in cui sono studiate soprattutto le proprietà acustiche dei materiali utilizzati.

Come già detto nel primo capitolo, la tecnica elastosonografica è utile per caratterizzare le lesioni in diversi organi come seno, fegato, esofago, ecc. e a seconda delle applicazioni, gli studiosi si sono serviti di diversi materiali: i più utilizzati sono il polivinilalcol (PVA), l'agar, il poliacrilamide (PAA) e anche i siliconi.

Nello studio di *Kawabata et al. (2004)*, si dimostra come il gel di poliacrilamide (PAA), combinato con delle particelle solide, è un buon materiale per phantom elastografici a ultrasuoni [10]. Nel suddetto lavoro, sono distinti due tipi di gel: quelli fisici, come agar e gelatina, che sono ottenuti con processi di riscaldamento e raffreddamento, e gel chimici ottenuti invece attraverso reazioni chimiche tra cui la polimerizzazione. I gel in generale sono piuttosto trasparenti agli ultrasuoni, per cui richiedono l'aggiunta di altri componenti per essere ecogenici. I gel di PAA sono gel chimici e presentano una maggiore stabilità rispetto ai gel fisici; per renderli ecogenici, sono state

aggiunte sottili particelle di diossido di titanio ( $\text{TiO}_2$ ) in diverse concentrazioni, ottenendo così un aumento dell'ecogenicità all'aumentare della concentrazione delle particelle.

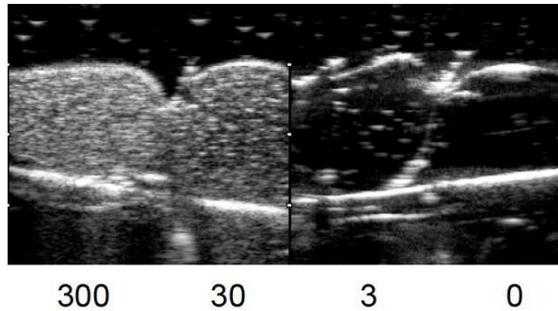


Figura 2.1: Immagini ecografiche di particelle di  $\text{TiO}_2$  sospese in acqua

Come detto in precedenza, un phantom deve essere stabile nel tempo per avere una ripetibilità dei dati; il gel di PAA è termicamente irreversibile, per cui ha il vantaggio di essere stabile a temperatura ambiente e mantiene dunque le sue proprietà elastiche ed ecogeniche per più di un mese. Nel gel di PAA la concentrazione del polimero è proporzionale a quella del suo monomero, acrilamide, e quando la concentrazione di quest'ultimo varia tra il 5 e il 20%, il modulo elastico varia tra 1 e 60 kPa (valore vicino a quello dei tessuti della prostata). In questo lavoro sono stati realizzati tre phantom, ognuno costituito da tre regioni colonnari su uno sfondo rettangolare:

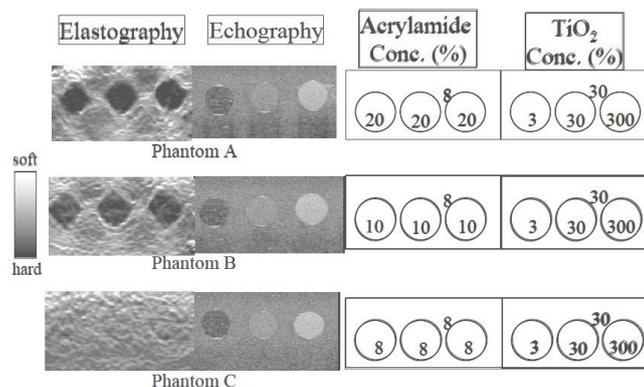


Figura 2.2: (sinistra) Immagini elastografiche ed ecografiche; (destra) concentrazioni di acrilamide e  $\text{TiO}_2$

Il risultato è che le immagini ecografiche sono abbastanza identiche tra loro, indipendentemente dalla concentrazione di acrilamide, ma le immagini elastografiche invece, essendo diverse al variare della concentrazione di acrilamide, danno maggiori informazioni per quanto riguarda l'elasticità (infatti, dove la concentrazione di acrilamide è più elevata, l'immagine corrisponde a una rigidità "hard").

Nel 2005, *Inglis et al.* hanno realizzato e costruito undici phantom antropomorfi di esofago per l'ecografia endoscopica, una tecnica che combina endoscopia ed ecografia [11]; ogni phantom è ottenuto aggiungendo a una gelatina a base di acqua o agar, diverse percentuali di concentrazione di particelle di allumina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) e di carburo di silicio (SiC). Nella tabella seguente (*Tabella 2.2*) sono riportati i valori medi dell'attenuazione, del potere di retro diffrazione ("backscatter power") e della velocità del suono del materiale per ogni concentrazione di particelle:

Particle concentration (%)	Average attenuation, dB/cm.MHz, or dB/cm	Average backscatter power (dB)	Average speed of sound (m/s)	Gradient
100	0.501 (3.79)	0	1538.1	$4 \times 10^{-6}$
75	0.420 (3.10)	-1.05	1538.3	0.0003
60	0.376 (2.83)	-1.85	1534.4	0.0006
50	0.337 (2.53)	-2.8	1536	0.0015
40	0.294 (2.20)	-3.75	1535	0.0025
30	0.264 (1.98)	-5.07	1535	0.0032
20	0.228 (1.73)	-6.85	1535.3	0.0036
15	0.202 (1.50)	-8.35	1536.5	0.0045
10	0.173 (1.30)	-9.55	1536.5	0.0047
5	0.159 (1.17)	-10.6	1538.2	0.0054
0	0.124 (0.93)	-11.85	1540.4	0.0055

*Tabella 2.2: Proprietà ottenute da microscopio a scansione acustica su campioni di 16 x 16 mm*

Dai risultati, si è trovato che variando la concentrazione delle particelle cambia il coefficiente di attenuazione e il potere di retro diffrazione, ma si mantiene la velocità del suono. La vasta gamma di proprietà acustiche così ottenibili rende possibile la fabbricazione di un grande numero di materiali

per simulare le caratteristiche ecografiche di differenti tessuti, mantenendo costante la velocità del suono.

Phantom elastografici eterogenei ottenuti per dispersione di olio in gel acquosi sono stati studiati da *Madsen et al. (2005)* con l'obiettivo di realizzare phantom con alta stabilità a lungo termine della geometria e delle proprietà elastiche, e di valutare l'accuratezza della determinazione di queste ultime [12]. Lo studio di *Madsen et al.* nel 2006 ha portato all'analisi di due phantom antropomorfi di seno equivalenti, uno per l'esame elastografico a ultrasuoni e uno per l'elastografia in risonanza magnetica [13]. I due phantom hanno una forma cilindrica; il tessuto che imita la regione ghiandolare ha un bordo esterno irregolare che è in contatto con la regione adiposa, che dunque circonda quella ghiandolare, e che definisce le dimensioni del cilindro (14 cm di altezza e 12 cm di diametro). All'interno della regione ghiandolare sono inserite sette inclusioni, tutte sferiche eccetto una:

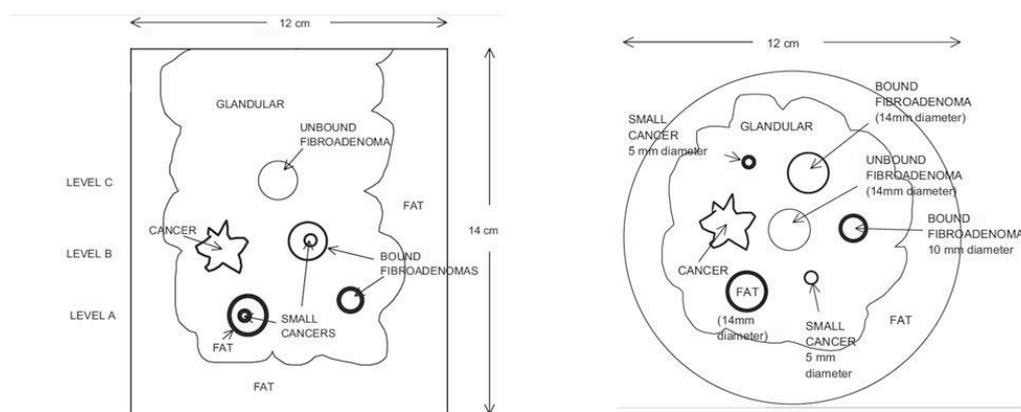
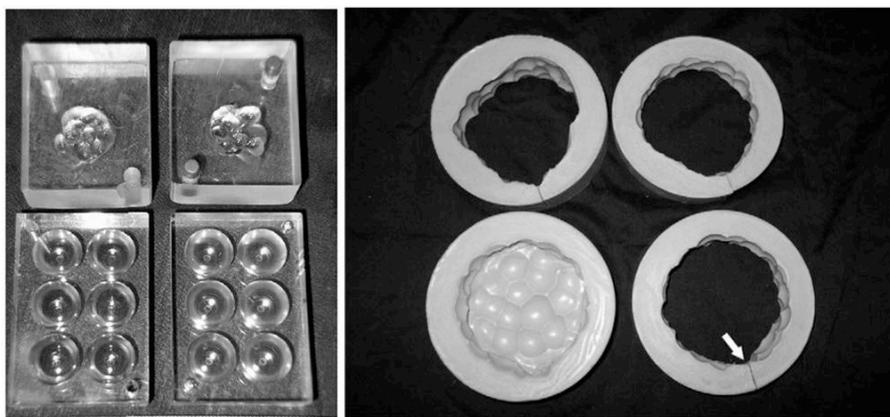


Figura 2.3: Visione laterale (sinistra) e dall'alto (destra) del phantom di seno

Nel livello A sono presenti tre lesioni: una sfera di tessuto adiposo di 14 mm di diametro, un cancro di 5 mm di diametro e un fibroadenoma di 10 mm; anche nel livello B sono presenti tre lesioni: un cancro con contorni irregolari, un fibroadenoma di 14 mm e un secondo cancro di 5 mm. Tutte queste lesioni sono fermamente legate al materiale che imita la regione ghiandolare. Nel

livello C vi è una singola lesione, un fibroadenoma di 14 mm che non è legato come gli altri. I materiali consistono in dispersioni di olio in gelatina. La rigidità diminuisce al crescere del volume percentuale di olio: le percentuali del volume di olio vanno dal 10% per simulare il fibroadenoma, fino al 70% per simulare il grasso. Il phantom complessivo viene prodotto usando una serie di stampi (*Figura 2.4*); per formare la regione ghiandolare sono utilizzati quattro stampi in silicone al cui interno viene immesso del polietilene a bassa densità riscaldato, posto sottovuoto e quando raffredda genera delle sfere con diametro di 3 cm. Gli stampi in silicone sono utili per inserire le lesioni ai livelli richiesti.



*Figura 2.4: Stampi per inclusioni e per regione ghiandolare*

Un campione di 1 cm di spessore e 2,6 cm di diametro di ogni tipo di materiale che imita i diversi tessuti (fibroadenoma, cancro, ghiandolare, spere di grasso e grasso subcutaneo) sono stati sottoposti a prove meccaniche per determinare il modulo elastico: le prove sono state eseguite dopo un mese dalla produzione dei due phantom e in *Tabella 2.3* sono riportati i dati relativi al modulo elastico registrato (storage moduli), alla perdita dello stesso (loss moduli) e il contrasto elastico (elastic contrast) nel caso di elastografia a MR e di elastografia a ultrasuoni:

Tissue-mimicking material	MR elastography phantom			Ultrasound elastography phantom		
	Storage modulus (kPa)	Loss modulus (kPa)	Elastic contrast	Storage modulus (kPa)	Loss modulus (kPa)	Elastic contrast
Fibroadenoma	99.7 ± 3.1	4.1 ± 0.1	2.35 ± 0.14	97.8 ± 2.9	6.5 ± 1.4	2.45 ± 0.11
Cancer	72.6 ± 3.7	4.0 ± 0.3	1.71 ± 0.12	64.6 ± 1.9	3.8 ± 0.6	1.62 ± 0.07
Glandular	42.5 ± 2.1*	2.7 ± 0.2*	1.00	39.9 ± 1.3*	2.3 ± 0.1*	1.00
Fat sphere	19.6 ± 2.5	1.5 ± 0.3	0.46 ± 0.06	20.6 ± 0.5	1.4 ± 0.1	0.52 ± 0.02

Tabella 2.3: Storage moduli, loss moduli ed elastic contrast dei vari componenti del phantom

Il gel di agar è stato utilizzato da *Luo et al. (2006)* come materiale per un phantom che imita i tumori al fegato e di cui si sono studiate le proprietà elastiche ed ecogeniche [14]. Sono stati realizzati e analizzati tre gruppi di phantom: il primo, per lo studio delle proprietà meccaniche, comprende phantom ottenuti con diverse concentrazioni di agar mescolati ad acqua, con dimensioni di 1,5 cm di altezza e 2,5 cm di diametro; nel secondo, per lo studio dell'ecogenicità, sono state aggiunte diverse quantità di polvere di grafite, con dimensioni di 1,5 cm di altezza e 1,0 cm di diametro; nel terzo gruppo sono state duplicate le concentrazioni usate nel secondo gruppo e le dimensioni sono 1,5 cm di altezza e 2,5 cm di diametro. Da questi studi, si è ottenuto che phantom di agar puro e non contenenti grafite risultano ipoecogeni, quelli contenenti da 0,05 allo 0,1% di grafite sono isoecogeni, e quelli con un'alta concentrazione di grafite sono iperecogeni (la diversa concentrazione di grafite non influenza le proprietà elastiche).

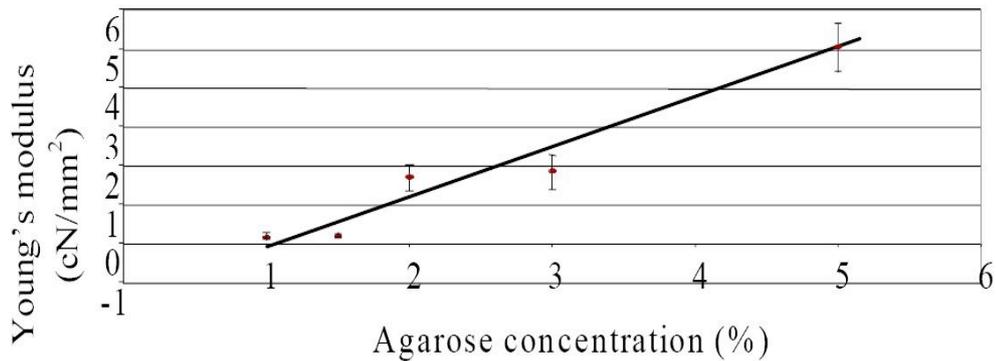


Figura 2.5: Modulo elastico al variare della concentrazione di agar

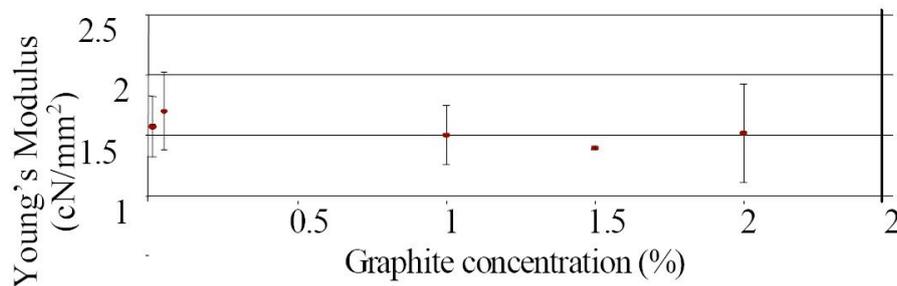


Figura 2.6: Il modulo elastico al 2% di agar non cambia significativamente al variare della concentrazione di grafite

Per l'analisi con tomografia ottica a coerenza di fase (*OCT: Optical coherence tomography*), *Bisaillon et al. (2007)* hanno sviluppato tessuti ottici per phantom deformabili e duraturi, combinando materiali che fanno da scatters e materiali per la matrice, ottenendo così prodotti buoni anche per esami elastografici [15]. Il phantom da loro realizzato consiste nella miscela di microsfere in una matrice silicica: le microsfere utilizzate sono di silice (diametro di  $1.86 \mu\text{m}$ ), con indice di rifrazione di 1,43-1,45 e una densità di  $1,96 \text{ g ml}^{-1}$ , che rientrano nel range dei valori riportati per i tessuti biologici; il silicone utilizzato per la matrice è il Sylgard 184, venduto come resina e

catalizzatore in rapporto 10:1. Utilizzando 3 ml di resina siliconica, 0,3 ml di catalizzatore e da 25 a 300 mg di microsfele hanno ottenuto phantom di 3,2 cm di diametro e 2 mm di spessore (*Figura 2.7*):



*Figura 2.7: Phantom di microsfele di silice in matrice siliconica (Sylgard 184)*

Negli studi di *Zell et al (2007)* sulla caratterizzazione delle proprietà acustiche di alcuni materiali utilizzati per simulare i tessuti mammari, sono stati realizzati phantom di agar, silicone, gel di PVA e di PAA [16]. Questi tessuti sono messi a confronto, in termini di velocità del segnale, densità, impedenza acustica, coefficiente di attenuazione e frequenza, con i tessuti del seno e con la pelle.

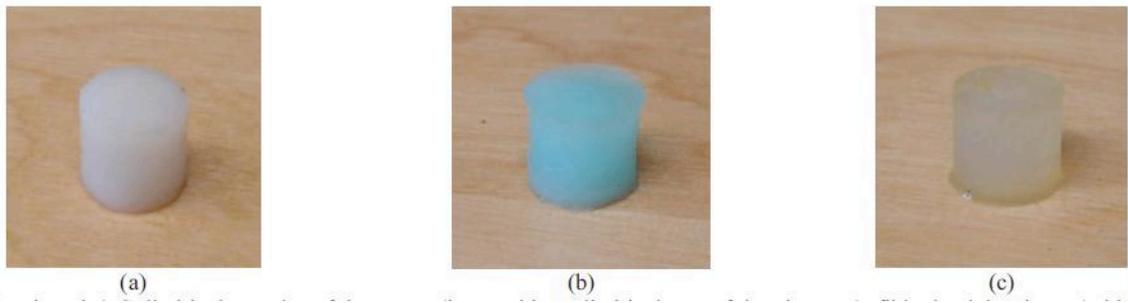
L'agar presenta una velocità acustica, un'impedenza e una densità simili al tessuto umano, ma un coefficiente di attenuazione minore rispetto al tessuto del seno e alla pelle. Il silicone invece possiede una densità simile al tessuto umano, ma più bassi sono i valori di velocità e impedenza acustica, e il coefficiente di attenuazione oscilla tra i valori misurati per il seno e per la pelle, secondo la frequenza. Per il PVA, i dati di velocità acustica, impedenza e densità sono paragonabili a quelli dei tessuti umani, ma coefficiente di attenuazione minore. Il PAA presenta proprietà acustiche e densità simili ai tessuti del seno e della pelle, ma per il suo bassissimo coefficiente di attenuazione, simula difficilmente i tessuti umani; essendo potenzialmente tossico, difficilmente è usato per la

costruzione di phantom. Da questi risultati, il PVA sembra essere il materiale che meglio simula il tessuto del seno, ma ha lo svantaggio di avere un tempo di preparazione piuttosto lungo. Per quanto riguarda l'agar, esso è preferibile se sono richiesti test brevi poichè non ha una lunga stabilità nel tempo. Una discreta stabilità nel tempo è tipica invece dei siliconi che però non possiedono le proprietà acustiche dei tessuti biologici interesse.

Come già detto, i materiali per i phantom devono essere scelti in modo che il valore della loro densità, della velocità del suono attraverso essi e del loro coefficiente di attenuazione siano i più simili possibili agli stessi valori dei tessuti biologici che si vogliono imitare. Inoltre si deve tener conto degli effetti sulle “armoniche native” dovute alla distorsione non lineare del segnale egrafico durante la sua propagazione. A tal proposito, *Casciaro et al. (2008)* hanno presentato una caratterizzazione sperimentale del comportamento acustico non lineare di un idrogel a base di PEGDA (polietilene-glicol-diacrilato) al fine di valutare se e come si possono migliorare le prestazioni e superare i limiti di un idrogel a base di cellulosa, entrambi utilizzati per la realizzazione di un phantom di fegato [17]. In questo lavoro è stato dimostrato che il segnale ultrasonoro nel phantom a base di PEGDA penetra fino a uno spessore di 11 cm, mentre in quello a base di cellulosa la penetrazione è di 8 cm.

Gli idrogel di polivinilalcol (PVA), con grado d'idrolisi al 99%, sono stati studiati da *Mehrabian et al. (2009)* come materiali per simulare i tessuti del seno, cioè il tessuto adiposo, il tessuto fibrogliandolare, e il tessuto di una lesione maligna. In particolare sono stati indagati gli effetti del comportamento meccanico non lineare di tali tessuti sottoposti a grande deformazione per determinare e caratterizzare i parametri iperelastici [18]. In questo studio è utilizzato il modello di Veronda-Westmann, uno dei migliori modelli non lineari che si avvicina parecchio alle tipiche curve di stress-strain

dei tessuti molli; è un modello esponenziale che usa tre parametri (C1, C2 e C3) per descrivere il comportamento non lineare dei tessuti. Sono stati realizzati tre diversi campioni cilindrici: uno per il tessuto tumorale, uno per quello fibrogliandolare e uno per quello adiposo. I campioni avevano tutti uguale altezza e diametro, pari a 1 cm (*Figura 2.1*).



*Figura 2.8: Campioni cilindrici di: (a) tumore, (b) tessuto fibrogliandolare, (c) tessuto adiposo*

I campioni sono sottoposti a compressione uniassiale con un precarico di 1 g fino ad arrivare a una compressione massima di 25 mm

Le dimensioni del phantom complessivo sono 2 cm x 6,1 cm x 6,3 cm (*Figura 2.9*). Lo spessore è più piccolo rispetto alle altre dimensioni, quindi si può supporre che il sistema si comporti come fosse sotto condizione di stress piano.



*Figura 2.9: Phantom di PVA che consiste di tre differenti tessuti: due blocchi esterni che rappresentano il tessuto adiposo e fibrogliandolare del seno, e un blocco interno cilindrico per simulare un tumore*

Nello studio di *Cannon et al. (2010)* sono presentati materiali a base di agar

per tessuti di phantom antropomorfi che imitano il seno, e ne sono studiati gli sviluppi e la caratterizzazione acustica [19]. Vengono prodotti i tessuti del phantom variando le concentrazioni degli ingredienti che costituiscono il phantom e viene analizzata la caratterizzazione acustica.

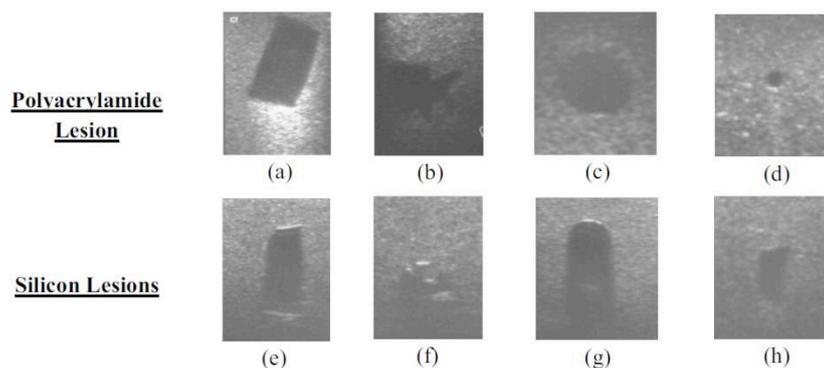
A causa delle variazioni anatomiche individuali del seno, cioè forma, dimensione e composizione dei vari tessuti, i phantom sono generalmente costruiti in maniera da rappresentare solo certi aspetti come il rapporto tra quantità di tessuto adiposo e ghiandolare, presenza di cisti o di lesioni di diverse forme e dimensioni. Nel lavoro di *Carvalho et al. (2010)* si descrive lo sviluppo di un phantom per ultrasuoni che imita le lesioni del seno con contorni irregolari e differenti geometrie, dimensioni e orientazioni, caratteristiche tipiche di lesioni maligne [20]. La matrice del phantom è ottenuta da una miscela di acqua, agar, glicerina, grafite e polvere di polivinilcloruro (PVC), mentre per le lesioni sono utilizzati siliconi e poliacrilamide in diverse forme con un diametro che varia tra i 5 e i 30 mm.



*Figura 2.11: Lesioni simulate realizzate con PAA (sopra) e silicone (sotto):  
a-cilindrica, b-spiculata, c-disco grande, d-disco piccolo*

Sottoponendo i phantom a un esame elastografico a ultrasuoni, è stato stimato che la velocità di propagazione del segnale per le lesioni in silicone è ridotta del 30% rispetto al valore medio standard accettato per i tessuti biologici (1540

m/s), e anche se si ottengono buone immagini, la dimensione delle lesioni è sovrastimata del 30%, pertanto questo tipo di lesioni sono adatta per un'analisi qualitativa. Per quanto riguarda le lesioni in poliacrilamide, la velocità del segnale US è diminuita solo del 2% rispetto ai valori standard, e questo le rende dei buoni candidati per un'analisi quantitativa. Dai risultati si osserva che i valori di densità sono compatibili con quelli standard. La minore velocità di propagazione del silicone indica che questo materiale non è adatto per simulare i tessuti biologici perché fa apparire le immagini più grandi in direzione verticale; ciò non accade per le lesioni in poliacrilamide. La differenza di impedenza acustica tra il tessuto ghiandolare e la lesione in silicone genera il fenomeno dell'ombra acustica (cono d'ombra).



*Figura 2.12: Immagini delle lesioni nel phantom*

#### **2.4: Specifiche tecniche di un phantom elastosonografico di seno da realizzare**

Dalla ricerca bibliografica eseguita per questo lavoro di tesi, si evidenzia un certo interesse per la propagazione del fascio ultrasonico attraverso i tessuti che imitano le strutture anatomiche, e pochissimi sono invece i dati che si

riferiscono ai valori di rigidità sia dei tessuti sia delle lesioni che costituiscono un phantom.

Un obiettivo, dunque, è quello di studiare il comportamento meccanico in compressione di alcuni materiali citati nel paragrafo precedente (ad esempio il PVA e il silicone Sylgard 184) e confrontarne i risultati con altri. Lo studio è propedeutico per la progettazione di phantom di seno antropomorfo stratificato, con all'interno delle inclusioni, da sottoporre a un esame elastosonografico. L'interno del fantoccio sarà costituito da almeno tre strati: uno superiore che simulerà la pelle, sotto la quale uno strato dovrà simulare il tessuto adiposo e l'ultimo strato sarà quello che sostituirà il tessuto ghiandolare (un ulteriore quarto strato potrebbe essere aggiunto per simulare il tessuto adiposo nello spazio retromammario).

Come già detto, i materiali che saranno utilizzati per tale obiettivo dovrebbero avere caratteristiche simili a quelle dei tessuti che compongono il seno, in particolare per quanto riguarda ecogenicità e modulo elastico.

Tutti i tessuti che compongono il seno, cioè le costole, i muscoli pettorali, i legamenti sospensori, il tessuto ghiandolare, il tessuto adiposo e la pelle hanno diversi moduli di elasticità (modulo di Young).

Per tale scopo, i dati utili sono quelli che si riferiscono al tessuto ghiandolare, che ha un modulo elastico che varia da 7,5 a 66 kPa, al tessuto adiposo, con un modulo compreso tra 0,5 e 25 kPa, e al tessuto cutaneo, il cui modulo oscilla tra 200 e 3000 kPa.

In *Tabella 2.9*, sono riportati valori del modulo elastico dei tessuti della mammella e quelli relativi ad alcune lesioni che si possono formare all'interno, ottenuti in diversi studi.

REF	FAT	GLANDULAR	FIBROUS	DCIS	IDC	LC	NOTE
Krouskop <i>et al.</i> 1998 [37]	18 ±7	28 ±14	96 ±34	22 ±8	106 ±32		Room temp 0.1 Hz, 5% precompr
Wellman 1999 [38]	6.6 ±7	33 ±12	100 ±39	188	116 ±43	79	Room temp $\epsilon_n=5\%$
Samani&Plewes 2007 [39]	mean value 1.9 from a different study		11.42±1.56	14.15±0.35	22.55±2.95	18.57±0.85	Inverse-FE procedure
Samani <i>et al</i> 2007 [43]	3.25±0.91	3.24±0.61	6.41±2.86	16.38±1.55	19.99±4.2	15.62±2.64	Inverse-FE procedure
Egorov&Sarvazyan 2008 [42]	Bulk tissue 7		108	DC (not specified) 95		-	In-vivo, BMI

*Tabella 2.9: Moduli Elastici (kPa) dei tessuti del seno e delle lesioni: FIBROUS=fibroadenoma, DCIS=carcinoma duttale in situ, IDC=carcinoma duttale infiltrante, LC=carcinoma lobulare [22]*

Un ulteriore sviluppo di questo lavoro potrebbe essere quello di costruire diversi phantom di seno stratificati, di forma cilindrica ognuno di  $4\pm 0,1$  cm di spessore e  $8\pm 0,1$  cm di diametro, e osservare come può variare l'efficienza dell'esame elastosonografico variando ad esempio lo spessore degli strati, in particolare quello adiposo e ghiandolare, così da simulare un seno più "sodo", quindi con maggior quantità di ghiandole, o più "morbido", cioè con più adipe. È verosimile utilizzare un phantom di forma cilindrica piuttosto che uno antropomorfo poiché le sonde che vengono utilizzate in questi casi non sono molto grandi (intorno ai 5 cm di diametro) e durante un esame di questo tipo il seno viene ispezionato in diversi punti e non tutto insieme; inoltre vi è anche un risparmio in termini di materiali da utilizzare a vantaggio dello stesso risultato. Le inclusioni inserite all'interno rappresenteranno lesioni benigne e maligne di piccole (1 cm) e grandi dimensioni (5 cm). Le lesioni possono essere inserite a profondità diverse e avranno prevalentemente forma sferica e contorni netti per imitare quelle benigne, mentre per le lesioni maligne si utilizzeranno inclusioni a forma di ellissoidi perpendicolari agli strati e con contorni molto frastagliati.

Come si vede dalla *Tabella 2.9*, è difficile trovare dei valori precisi per quanto

riguarda i moduli elastici delle lesioni. Si è deciso quindi di fare riferimento al *modulo di contrasto*,  $C_m$ , cioè il rapporto tra il modulo elastico dell'inclusione e il modulo elastico del tessuto circostante: i materiali che si utilizzeranno per lo strato in cui sarà inserita l'inclusione dovranno avere tra loro un  $C_m=1,5$  per le lesioni “*soft*” (benigne) e  $C_m=7$  per le lesioni “*hard*” (maligne).

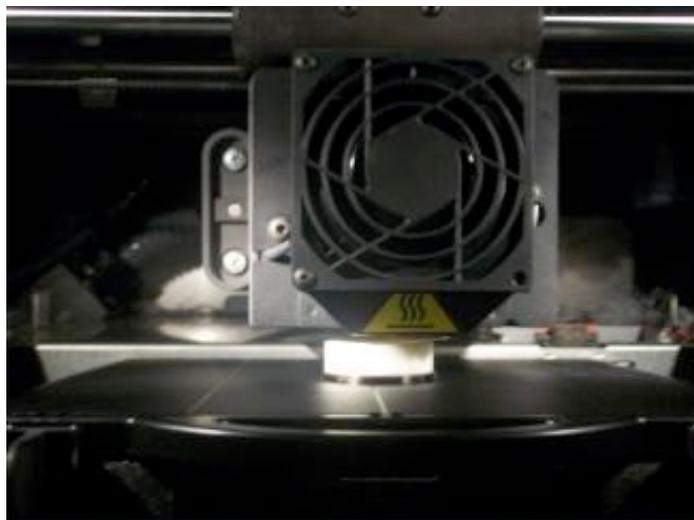
## Capitolo 3

### Realizzazione di provini per la caratterizzazione di materiali per phantom

#### 3.1: Definizione dei provini e progettazione dello stampo

Parte del presente lavoro di tesi è consistita nello studio delle proprietà meccaniche in compressione dei materiali da utilizzare per la realizzazione di un phantom di seno.

Secondo la normativa ASTM D395-03, i campioni di materiale da sottoporre a prove di compressione devono avere forma cilindrica con uno spessore di  $12,5\pm 0,5$  mm e un diametro di  $29\pm 0,5$  mm [23]. Per ottenere cilindri di questa grandezza si è utilizzata la tecnica di prototipazione rapida della stampante 3D ELITE della Dimension (risoluzione di 0,17 mm in altezza, *Figura 3.1*) presso il Centro di Ricerca EndoCas. I pezzi costituenti il contenitore cilindrico sono stati disegnati utilizzando il programma PROEngineer. I modelli ottenuti sono stati poi inviati alla stampante per la loro prototipazione in ABS.



*Figura 3.1: Stampante 3D Elite Dimension*

Sempre secondo la suddetta normativa, per confrontare i provini e ottenere risultati soddisfacenti dalla prova di compressione, questi devono essere ottenuti avendo ben standardizzato il loro processo produttivo (al fine di evitare difformità dovute alla loro realizzazione). Il numero di campioni non deve essere superiore a sette; si è pensato dunque di provare tre campioni per ogni materiale.

### **3.2: Realizzazione provini**

I materiali che sono stati oggetto di studio sono quattro tipi di siliconi (*SYLGARD*® 184, DRAGON-SKIN 10 MEDIUM, DRAGON-SKIN FX-PRO, ECOFLEX 0010) e un idrogel di polivinilalcol (PVA).

Il Sylgard® 184, inizialmente è stato scelto prendendo in considerazione il lavoro di Bisailon et al. (2007) [15] in cui si dimostra che questo materiale, insieme a particelle sferiche di silice che fungono da scatters, è un buon materiale per elastosonografia. In questo studio non sono state utilizzate le microsfere di silice dato il loro eccessivo costo (161 \$ per 0,5 grammi di microsfere), quindi si è osservato il comportamento del silicone, che ha un costo di 165 euro per una confezione da 1,1 kg.

L'alcool polivinilico (PVA) è stato scelto in base ai buoni risultati ottenuti nei diversi studi che si trovano in letteratura, soprattutto per le sue buone qualità acustiche quando viene utilizzato per formare idrogel (la presenza di acqua lo rende molto simile ai tessuti biologici, anch'essi ricchi di acqua). Anch'esso non ha un costo eccessivo (71,5 euro per 100 grammi di prodotto).

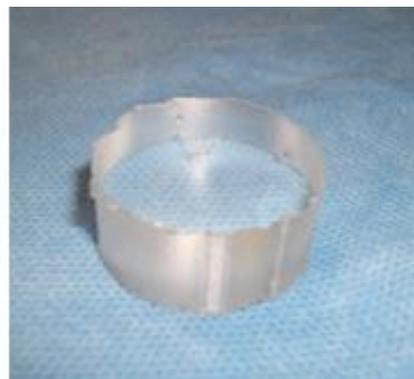
La serie di siliconi Dragon-Skin e l'Ecoflex sono stati scelti per le loro buone proprietà elastiche ed anche perché, essendo dei materiali commerciali utilizzati diffusamente anche in ambito medico, ad esempio in protesi ortopediche, si è voluto sperimentarli come materiali per phantom e confrontarli

con quelli sopra citati, poiché non risultavano valutazioni analoghe in letteratura. Per quanto riguarda i costi, i Dragon-Skin hanno un prezzo di 175 \$ per gallone (4 litri), mentre per l'Ecoflex il costo è di 30 \$ per due libbre (0.9 chilogrammi).

### 3.2.1: Campioni di Sylgard® 184

Il Sylgard® 184 è un elastomero siliconica bi-componente, con rapporto di miscelazione 10:1. È una gomma flessibile concepita per proteggere da umidità, attacchi ambientali, sollecitazioni meccaniche e termiche e da vibrazioni. È un prodotto visivamente limpido. Polimerizza a temperatura ambiente e la reazione può essere accelerata se condotta a temperatura elevata. L'elastomero siliconico Sylgard 184 è fornito in lotti accoppiati che includono base e catalizzatore in contenitori separati [24].

Il Sylgard® 184 è stato il primo materiale con cui si è iniziato il lavoro di tesi. Il kit consisteva di 100 g di PARTE A (base) e 10 g di PARTE B (catalizzatore) (*Figura 3.2*); si può aumentare la quantità del reagente per rendere più rigido il silicone, ma non è possibile diminuirne la quantità sotto il livello indicato poiché non avverrebbe la completa polimerizzazione di tutta la PARTE A.



*Figura 3.2: Sylgard® Cilindro cavo incollato a una superficie piana e Campione 2*

Tutti i campioni sono stati ottenuti mescolando 10 g di parte A e 1 g di parte B, ma fatti polimerizzare in condizioni diverse e in contenitori diversi al fine di determinare il miglior processo produttivo che permettesse una buona qualità del risultato e garantisse la replicazione fedele dei provini. In base ai test effettuati, gli ultimi tre campioni sono stati utilizzati per le prove meccaniche. È da precisare che per questo silicone si è ottenuto un numero maggiore di campioni rispetto agli altri materiali poiché sono state esaminate diverse metodiche per realizzare un prodotto finale di discreta fattura per le prove meccaniche.

### **3.2.2: Campioni di Dragon Skin 10 Medium**

I siliconi Dragon Skin (della Smooth-on) sono composti siliconici liquidi drogati con platino ad alte prestazioni, che vengono utilizzati per diverse applicazioni come effetti nell'industria del cinema e dell'intrattenimento per la realizzazione della pelle [25].

Hanno un colore traslucido. Date le superiori proprietà fisiche e la loro flessibilità sono utilizzati anche per applicazioni ortopediche. Sono facili da produrre e vengono miscelati in rapporto di 1:1 dei due componenti che lo costituiscono. Il produttore consiglia di utilizzare un degassificatore per minimizzare il numero di bolle d'aria che si formano.

I tre campioni ottenuti sono stati realizzati, seguendo la procedura indicata dal produttore, agitando dapprima, per 3 minuti, 5,5 grammi di PARTE B in maniera uniforme, aggiungendo successivamente la stessa quantità di PARTE A e colati nei medesimi contenitori utilizzati per i campioni 9, 10 e 11 di Sylgard. Il tempo di lavorabilità è di 20 minuti e quello di polimerizzazione è di 5 ore a temperatura ambiente.



*Figura 3.15: Kit Dragon Skin 10 Medium*

Anche in questo caso, l'agitazione provoca bolle di aria; seguendo le indicazioni del produttore si è fatto ricorso a un degassificatore. Poiché non è indicata la pressione residua necessaria per rimuovere completamente le bolle d'aria, i campioni sono stati trattati con un sistema per creare il sotto-vuoto (si è utilizzato un contenitore per alimenti dotato di una piccola pompa che aspira l'aria contenuta all'interno). I risultati ottenuti non sono stati soddisfacenti poiché il vuoto creato non è stato adeguato e le bolle d'aria non sono state eliminate.

Per superare questo problema, come per il caso precedente, le colate di silicone sono messe all'interno di una campana che crea il vuoto. Dato che il tempo di reticolazione di questo materiale è più veloce rispetto quello del Sylgard, per rallentare la reazione di polimerizzazione, le due parti A e B vengono messe in freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$  per 5 minuti.

Dopo questo tempo, le due parti vengono mischiate secondo la procedura descritta sopra, e il sottovuoto viene applicato alla miscela per la durata di 5 minuti, per tre volte consecutive. I campioni ottenuti, all'interno, sono privi di bolle d'aria, tuttavia sulla superficie presentano delle irregolarità dovute alle ultime bolle che, risalendo in superficie mentre la reazione di reticolazione procedeva, hanno lasciato dei solchi.

Questi campioni sono stati utilizzati per i test meccanici.



*Figura 3.16: Campioni di Dragon-Skin Medium*

### **3.2.3: Campioni di Dragon Skin FX-Pro**

È un silicone traslucido, con un tempo di lavorabilità tra 10-12 minuti e un tempo di polimerizzazione di 40 minuti a temperatura ambiente [26].

Anche questo kit è composto da due componenti (A e B) che in rapporto 1:1 danno il prodotto finale.

I tre campioni sono ottenuti allo stesso modo dei provini precedenti, sia in termini di volume sia di procedimento. Senza sottoporli al vuoto, essi presentano moltissime bolle all'interno. Anche applicando il sotto-vuoto con i contenitori per alimenti, le bolle non sono state eliminate. Utilizzando invece la campana per il vuoto, nella stessa maniera del caso precedente, si sono ottenuti i tre campioni privi di bolle all'interno; dei piccoli solchi, creatisi per gli stessi motivi sopradetti, sono presenti in superficie nel campione 3. Tutti e tre i campioni sono stati utilizzati per le prove meccaniche.



*Figura 3.18: Campioni di Dragon Skin FX-Pro*

#### **4.2.4: Campioni di Ecoflex 00-10**

Anche in questo caso si parla di gomma siliconica drogata con platino e "super-soft". È basata sulla tecnologia dei Dragon Skin ed è utilizzata per diverse applicazioni come apparecchi protesici e ammortizzatori per plantari. Ha un tempo di lavorabilità di 30 minuti e tempo di polimerizzazione a temperatura ambiente di 4 ore. Pure per l'Ecoflex si ricorre a due componenti siliconiche in rapporto 1:1 [27].

A differenza dei due casi precedenti, il vuoto creato con i contenitori per alimenti, è stato sufficiente a eliminare gran parte delle bolle d'aria generate. Questo però ha portato alla fuoriuscita di materiale provocando una diminuzione dello spessore del provino, un inconveniente verificatosi anche nei due casi precedenti.

Si è dunque ricorso nuovamente alla campana per il vuoto nelle stesse condizioni sopra descritte e si sono ottenuti così dei campioni privi di bolle e con superfici perfettamente lisce e senza solchi, che sono stati utilizzati per le prove meccaniche.



Figura 3.20: Campioni di Ecoflex

### 3.2.5: Campioni di PVA

Il polivinilalcol è un polimero con caratteristiche di grande interesse specialmente per applicazioni biomediche e farmaceutiche, soprattutto se viene reticolato a idrogel diluendolo nell'acqua e sottoponendolo a cicli di congelamento e scongelamento. I vantaggi degli idrogel di PVA che li rendono ottimi candidati come biomateriali, sono la loro non tossicità, non cancerogenicità, le caratteristiche bioadesive, alto grado di rigonfiamento in acqua o fluidi biologici e natura gommosa ed elastica [28]. Per queste proprietà, il PVA è capace di simulare i tessuti naturali e non è rigettato se introdotto nel corpo, infatti è utilizzato anche per le lenti a contatto. Il PVA scelto ha un grado di idrolisi dell'87%.

Seguendo lo studio di *Mehrabian et al. (2009)* [18], dove si utilizza un PVA con un grado di idrolisi del 99%, si è provato a creare tre campioni al 5% di PVA in una soluzione con acqua deionizzata. La polvere di PVA è stata dispersa nell'acqua per agitazione mediante uno stirrer (una specie di frullatore), a temperatura elevata. Una volta ottenuta una dispersione omogenea delle particelle di PVA (che è insolubile), si è versata la miscela negli stessi stampini dei campioni precedenti. Questi campioni sono stati

sottoposti al trattamento di “*Freezing-Thawing*”, ovvero un processo di congelamento e scongelamento che permette la cristallizzazione del PVA in un idrogel. I campioni al 5% di PVA hanno subito cinque cicli.

Dopo tali cicli, si è notato che la reazione di reticolazione non è avvenuta, probabilmente a causa del diverso grado di idrolisi delle polveri di PVA. Allora si è proceduto con la realizzazione di campioni al 25% di PVA, con il risultato che già dopo il primo ciclo, questi avevano una consistenza più solida. Per le prove meccaniche, sono stati realizzati tre gruppi di tre campioni ciascuno al 30% di PVA; il primo gruppo ha subito tre cicli di freezing-thawing, il secondo gruppo ha subito cinque cicli e il terzo ne ha subito otto.



*Figura 3.23: Campioni di idrogel di PVA a otto cicli di Freezing-Thawing*

## Capitolo 4

### **Prove sperimentali di caratterizzazione di materiali per phantom**

#### **4.1: Prove meccaniche**

Tutti i provini sono stati realizzati per essere sottoposti a prove meccaniche per la caratterizzazione del materiale. Le più comuni sono quelle di trazione, compressione e torsione. Per caratterizzare poi materiali senza ricorrere a provini ma facendo direttamente prove sul componente si può ricorrere all'indentazione.

Le prove di trazione/compressione forniscono tipicamente la curva del carico applicato in funzione della variazione di lunghezza del provino o, in modo equivalente, della tensione normale (forza per unità di area della sezione trasversale) in funzione della deformazione (rapporto tra variazione di lunghezza e dimensione iniziale). La tangente alla curva fornisce il modulo elastico o modulo di Young che ha la stessa unità di misura della tensione. Analogamente, le prove di torsione forniscono curve per la tensione tangenziale in funzione dello scorrimento angolare da cui è possibile ricavare il modulo di elasticità tangenziale. Le prove di indentazione forniscono infine l'andamento del carico in funzione della profondità di indentazione da cui possibile risalire alle caratteristiche di rigidità del materiale.

Va precisato che, essendo le proprietà meccaniche di questi materiali molto dipendenti dal tempo, temperatura e condizioni di prova in generale, i risultati delle prove meccaniche non forniscono la completa caratterizzazione ma necessariamente hanno un campo di validità limitato ai parametri specifici della prova.

Per misurare le proprietà meccaniche dei materiali, i campioni di prova possono

essere realizzati a forma di disco o cilindro e la forza di compressione è applicata sulla faccia circolare. La macchina utilizzata per le prove in compressione è la “ESAT”; al suo interno sono presenti due traverse, una delle quali fissa e l’altra mobile.



*Figura 4.1: Macchina ESAT utilizzata per le prove di compressione*

Il provino è posto sul supporto fisso, mentre la traversa mobile viene portata manualmente (oppure utilizzando i pulsanti sulla macchina) sulla faccia superiore del provino fino a sfiorarla: non appena inizia la compressione, sul monitor adiacente alla macchina vengono visualizzati i valori di carico e di spostamento.

In teoria, ci sono due condizioni sotto le quali i campioni possono essere compressi:

- 1- lo slittamento tra campione e le superfici a contatto è perfetto;
- 2- assenza completa di slittamento.

Lo slittamento perfetto è in pratica impossibile da raggiungere, per cui nella maggior parte dei casi, i campioni sono fissati a una superficie metallica o

compressi tra superfici che eliminano il più possibile lo slittamento [29].

I test in compressione sono condotti in due modi: in controllo di carico o in controllo di spostamento. In questo studio sono presi in considerazione i test del secondo tipo.

I campioni da sottoporre a compressione, secondo la normativa ASTM D395-03 già menzionata, sono, come descritto nel capitolo precedente, dei cilindri di  $12,5\pm 0,5$  mm di spessore e  $29,0\pm 0,5$  mm di diametro che vengono tagliati da un campione più grande o, come è stato fatto, creati appositamente di queste dimensioni. Il rapporto sforzo/deformazione è calcolato fino al 25% di deformazione con una velocità di  $12\pm 3$  mm/min, per quattro cicli, e dal quarto ciclo si calcolano i moduli elastici. I campioni sono stati compressi a tre velocità diverse: quella di normativa, cioè 12 mm/min, e poi a 50 e 100 mm/min.

Come detto in precedenza, le proprietà di questi materiali sono dipendenti dal tempo, per cui è possibile effettuare su di essi anche prove di stress relaxation, cioè, analizzare l'andamento dello sforzo nel tempo sotto una deformazione costante.

La prova di stress-relaxation è, in sostanza, molto facile: si applica una determinata deformazione al campione di prova, che è del 25% secondo normativa, e si controlla il rilassamento dello sforzo nel tempo.

#### **4.1: Immagini ecografiche dei provini**

I materiali utilizzati in questo lavoro di tesi sono stati analizzati anche attraverso un esame ecografico in modo da valutarne l'ecogenicità.

Da un phantom ecografico di fegato (*Figura 4.16*) sono state prese delle immagini ecografiche di partenza; su tale phantom (il cui interno non è uniforme, ma presenta varie lesioni) sono stati posti i provini uno per volta e su questi la sonda ecografica per osservare le immagini B mode corrispondenti.



*Figura 4.16: Phantom di fegato ecografico*



*Figura 4.17: Immagini ecografiche del phantom di fegato acquisite in varie zone: a) immagine di riferimento per i provini di Sylgard e di DS FX-Pro; b) immagine di riferimento per i provini di PVA; c) immagine di riferimento per i provini di Ecoflex e DS Medium*

Il Sylgard, oltre ad essere il materiale più rigido tra quelli studiati, non permette il passaggio del segnale ecografico, pertanto l'immagine ecografica non altro che uno sfondo nero. Si è ricorso al gel ecografico per aiutare la trasmissione del segnale, ma neanche questa soluzione dà una buona immagine ecografica.

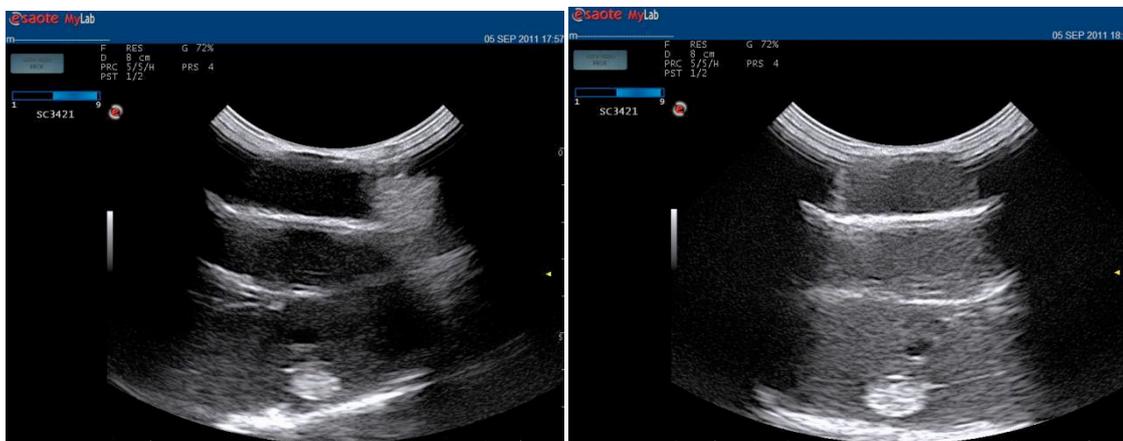


*Figura 4.18: Immagini ecografiche del campione di Sylgard (a destra con l'ausilio del gel ecografico e a sinistra senza); in entrambi i casi può notare che non si ha passaggio del segnale attraverso il campione*

Si osserva in entrambi i casi un eco iperecogeno che rappresenta il bordo inferiore del provino.

Il segnale ecografico è completamente attenuato da questo materiale.

I provini di Dragon Skin Medium sono stati studiati senza l'ausilio del gel ecografico; la qualità delle immagini ottenute non è delle migliori, ma si riesce a distinguere la lesione, i tessuti circostanti e lo spessore del campione. Si è pensato di aumentare il guadagno e si ottenuta un'immagine più chiara della precedente, in cui la lesione è meglio definita, ma si confondono i tessuti nello sfondo (per l'aumento del rapporto segnale-rumore).



*Figura 4.19: Immagini ecografiche del campione di Dragon-Skin Medium (a sinistra senza rumore e a destra con rumore)*

Per quanto riguarda il Dragon Skin FX-Pro, a un esame ecografico senza l'ausilio del gel, si osserva che il segnale attraverso il campione viene attenuato del tutto, ma a differenza del Sylgard, in qualche modo riesce a superare lo spessore del provino permettendo la visualizzazione, se pur non ottimale, dei tessuti e lesioni sottostanti. L'immagine ecografica migliora con l'utilizzo del gel ecografico:



*Figura 4.20: Immagini ecografiche del campione di Dragon-Skin FX-Pro (a destra con l'ausilio del gel ecografico e a sinistra senza)*

Si distinguono bene la presenza del provino nella parte superiore dell'immagine e la presenza dell'inclusione in entrambi i casi.

Dall'esame ecografico eseguito sui provini di Ecoflex, si osserva che essi

appaiono scuri, indice di un'eccessiva attenuazione del segnale, ma al di sotto di essi è possibile distinguere i tessuti e le lesioni. In questo caso non è stato utilizzato il gel ecografico, ma essendo l'immagine più scura di quella di riferimento (Figura 4.17c), è stato aumentato il guadagno: le due lesioni presenti risultano nel primo caso più definite.



*Figura 4.21: Immagini ecografiche del campione di Ecoflex (a sinistra senza rumori a destra l'immagine disturbata)*

I provini di idrogel di PVA, dato l'elevato contenuto di acqua al loro interno (70%), permettono il passaggio del segnale ecografico oltre il loro spessore, generando così delle immagini che si avvicinano molto a quella di riferimento (Figura 4.17b). Di seguito sono riportate le immagini di tre provini, uno che ha subito tre cicli di Freezing- Thawing, uno che ne ha subiti cinque, e un altro che ne ha subiti otto:



*Figura 4.22: Immagini ecografiche del campione di PVA che hanno subito rispettivamente 3 (a), 5 (b) e 8 (c) cicli di Freezing-Thawing*

### 4.3: Considerazioni sui dati ottenuti

I campioni di ogni materiale sono stati messi a confronto tra loro per osservare la variazione del modulo di elasticità in funzione della velocità di deformazione. In tutti i casi si osserva che all'aumentare della velocità di compressione, il modulo elastico aumenta, in particolare se si osservano le curve riguardanti la velocità di 12 mm/min e quelle di 100 mm/min. Nel caso dei campioni di Sylgard, si ottiene un modulo che aumenta gradualmente passando dalla velocità più bassa a quella più alta; nei campioni di Dragon Skin Medium non si riscontra un particolare aumento del modulo elastico per le velocità di 12 e 50 mm/min che resta pressoché invariato, mentre il modulo aumenta per la velocità più alta. La stessa cosa accade anche per i provini di Dragon Skin FX-Pro. Osservando invece i grafici delle curve sforzo-deformazione dei provini di PVA, si osserva che il modulo elastico, a parità di velocità di deformazione applicata, aumenta all'aumentare del numero di cicli di Freezing-Thawing a cui sono stati sottoposti.

Inoltre osservando campioni dello stesso tipo al variare della velocità, non c'è un sostanziale aumento del modulo elastico, e ciò è valido anche per i campioni di Ecoflex.

Considerando le misurazioni eseguite da *Krouskop et al. (1998)* effettuate sul tessuto ghiandolare ( $28 \pm 14$  kPa) e su quello adiposo ( $18 \pm 7$  kPa) del seno, è ragionevole poter utilizzare PVA a 3 cicli di FT per simulare il tessuto adiposo di un phantom di seno, dato che il modulo è di  $23,3 \pm 1,9$  kPa, mentre per il tessuto ghiandolare si può utilizzare PVA a 5 cicli di FT, tuttavia andrebbero inseriti dei materiali o particolari particelle che li rendano ecografabili, dato che attraverso il loro spessore non si riesce a vedere nulla durante un'ecografia. Riferendosi alle misurazioni di Krouskop, sarebbe possibile utilizzare provini

di PVA a 8 o più cicli di FT per simulare una lesione benigna come un fibroadenoma; per simulare tale lesione possibile utilizzare anche l'Ecoflex, infatti entrambi i materiali, oltre ad avere un modulo che si avvicina a quello tipico di questi noduli soft, a un'analisi ecografica mostrano una zona centrale in cui il segnale ecografico non passa, così come si presentano i fibroadenomi in un'immagine ecografica. È da osservare che in questo caso sarebbe presente un alone iperecogeno che normalmente non è presente nelle lesioni benigne come i fibroadenomi.

Il Sylgard e i Dragon Skin sono risultati i materiali più rigidi, con moduli elastici superiori a 1,3 MPa per il primo materiale, e valori compresi tra 400 e 600 kPa per gli altri due siliconi. Anche se, in questa tesi, è stato riferito più volte che le lesioni maligne sono quelle con i moduli elastici più elevati, di certo non si parla di moduli superiori ai 150-200 kPa. I materiali sopra elencati, a un esame ecografico risultano dei buoni candidati per simulare lesioni maligne. Il Sylgard ad esempio potrebbe simulare delle lesioni maligne dato che queste possono esercitare un'attenuazione del segnale ecografico tale da produrre un cono d'ombra posteriormente al nodulo impedendo la definizione della parete posteriore del nodulo e dei tessuti sottostanti. Quanto detto vale anche per i Dragon Skin, poiché anch'essi attenuano il segnale lungo il loro spessore, ma permettono la visualizzazione, seppur grossolana, dei tessuti circostanti. Messi a paragone tra loro, se dal lato meccanico, questi materiali non possono essere utilizzati perché eccessivamente rigidi anche per simulare una lesione tra le più maligne, dall'altro il Sylgard risulta ecograficamente compatibile con lesioni maligne di una certa importanza, e i Dragon Skin con lesioni maligne di media pericolosità (in questo caso sarebbe presente anche l'alone iperecogeno che identifica la parete inferiore del nodulo).



## Conclusioni e Sviluppi Futuri

L'elastasonografia è una metodica che consente di apportare in caso di dubbio diagnostico mammografico e/o ecografico informazioni aggiuntive sull'elasticità tissutale, al fine di orientare l'iter diagnostico verso l'approfondimento bioptico o verso il follow up.

Per rendere più efficace la tecnica elastasonografica sono utilizzati i phantom, cioè dei fantocci progettati con materiali diversi per imitare la forma e le proprietà (meccaniche e acustiche) di determinate strutture anatomiche. I phantom sono di grande aiuto per provare le prestazioni e per ottimizzare i sistemi a ultrasuoni. In letteratura si trovano diversi studi riguardanti i phantom per elastografia a ultrasuoni, e altrettanti sono i materiali utilizzati per la loro realizzazione.

In questo lavoro di tesi sono stati analizzati cinque diversi materiali al fine di determinare la loro possibile applicazione nella realizzazione di phantom elastasonografici di seno.

Il lavoro sperimentale è consistito nella produzione di campioni di questi materiali, nella caratterizzazione meccanica attraverso test di compressione e di stress relaxation, e nell'analisi delle immagini ecografiche a cui sono stati sottoposti tutti i provini.

Per quanto riguarda la caratterizzazione meccanica, i materiali sono stati compressi a velocità diverse fino a una deformazione nota; i dati relativi allo sforzo e alle deformazioni corrispondenti sono stati graficati in curve di stress-strain e il modulo elastico è stato calcolato come pendenza del tratto lineare.

Le immagini ecografiche invece sono state ottenute ponendo i provini uno per volta su di un phantom di fegato ecogenico e valutando la trasmissione del segnale ultrasonoro attraverso lo spessore dei campioni.

Da queste prove è emerso che i provini realizzati con il Polivinilalcol e con l'Ecoflex possono simulare meccanicamente il tessuto ghiandolare e quello adiposo del seno; nelle immagini ecografiche si osserva che il segnale è attenuato quando attraversa il loro spessore, ma oltre passa indisturbato. I risultati ottenuti per i campioni realizzati con il Sylgard e con i Dragon Skin mostrano un altissimo grado di rigidità, soprattutto per il primo, e realisticamente essi non possono simulare le lesioni maligne dal punto di vista meccanico. Dall'esame ecografico invece si riscontrano molti aspetti comuni tra questi materiali e le lesioni maligne.

Altri sviluppi di questo lavoro possono essere intrapresi partendo dai risultati ottenuti e dalle considerazioni fatte:

- Progettazione e realizzazione di phantom stratificati riproducenti i diversi tessuti della mammella e aventi proprietà meccaniche ed ecogeniche simili a quelle del seno;
- Realizzazione d'inclusioni di diversa forma ed elasticità: si potrebbero disporre in differenti punti del phantom stratificato e osservarne le immagini elastografiche, in modo da identificare eventuali limiti riguardo la posizione delle lesioni;
- Prove di indentazione sui materiali che simulano le lesioni, in modo da determinare la loro durezza;

Questi e altri studi successivi potranno contribuire a migliorare le prestazioni di nuovi phantom di seno per l'elastosonografia e, di conseguenza, saranno di grande aiuto nel raggiungere un alto livello di affidabilità dell'esame elastografico a ultrasuoni e delle apparecchiature che sono necessarie per eseguirlo.

## Bibliografia

- [1] Cem Ozan. *Mechanical Modeling of brain and breast tissue*. ProQuest Dissertations & Theses, 3308805, pp. 119-126, 2008.
- [2] Agnese Codignola, Antonio Ghidini, Luisa Granziero, Gian Galezzo Riario Sforza, Daniela Ovadia. *Tumore al seno*. AIRC Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, 2010. <http://www.airc.it/tumori/tumoreal-seno.asp>.
- [3] Ecografia mammaria, Linee Guida SIEG.
- [4] B S Garra, E I Cespedes, J Ophir, S R Spratt, R A Zuurbier, C M Magnant e M F Pennanen. *Elastography of breast lesion: initial clinical results*. Radiology, Vol. 202, pp. 79-86, 1997.
- [5] Rosario Gulizia. *L'elastosonografia*. La diagnostica ecografica, 2010. [http://www.rosariogulizia.it/1/1\\_elastosonografia](http://www.rosariogulizia.it/1/1_elastosonografia).
- [6] Luca Aiani, Silvia Baldassarre, Andrea Bulzacchi, Sabino Della Sala, Cosimo Di Maggio, Irene Floriani, Gian Marco Giuseppetti, Enzo Lattanzio, Martina Locatelli, Giuseppe Mangialavori, Alberto Martegani, Pietro Monno, Giorgio Rizzato e Gianfranco Scaperrotta. *L'Elastosonografia di ultima generazione con Color Fusion per la valutazione dell'elasticità dei tessuti*. Elastosonografia.
- [7] M. O. Culjat, D. Goldenberg, P. Tewari, R. S. Singh. *A review of tissue substitutes for ultrasound imaging*. Ultrasound in Med. & Biol., Vol. 36, No. 6, pp. 861-863, 2010.
- [8] Gian Luigi Natali. *L'ecografia*, 2008. [www.ospedalebambinogesu.it](http://www.ospedalebambinogesu.it)
- [9] [www.glossario.paginemediche.it](http://www.glossario.paginemediche.it)
- [10] K. Kawabata, Y. Waki, T. Matsumura and S. Umemura. *Tissue mimicking phantom for ultrasonic elastography with finely adjustable elastic and echographic properties*. Ultrasonics Symposium, Vol. 2, pp. 1502-1505,

2004.

- [11] S. Inglis, K. V. Ramnarine, J. N. Plevris, W. N. McDicken. *An anthropomorphic tissue-mimicking phantom of the oesophagus for endoscopic ultrasound*. *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol. 32, pp. 249-259, 2005.
- [12] E. L. Madsen, M. A. Hobson, H. Shi, T. Varghese, G. R. Frank. *Stability of heterogeneous elastography phantoms made from oil dispersion in aqueous gels*. *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol. 32, pp. 261-270, 2005.
- [13] Madsen, M. A. Hobson, G. R. Frank, H. Shi, J. Jiang, T. J. Hall, T. Varghese, M. M. Doyley, J. B. Weaver. *Anthropomorphic breast phantoms for testing elastography systems*. *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol. 32, pp. 857-874, 2006.
- [14] B. Luo, R. Yang, P. Ying, M. Awad, M. Choti, R. Taylor. *Elasticity and echogenicity analysis of agarose phantoms mimicking liver tumors*. *Bioengineering Conference, Proceedings of the IEEE 32<sup>nd</sup> Annual Northeast*, pp. 81-82, 2006.
- [15] C. E. Bisailon, G. Lamouche, R. Maciejko, M. Dufour, J. P. Monchalain. *Deformable and durable phantoms with controlled density of scatters*. *Phys. Med. Biol.*, Vol. 53, pp. 237-247, 2007.
- [16] K Zell, J I Sperl, M W Vogel, R Niessner and C Haisch. *Acoustical properties of selected tissue phantom materials for ultrasound imaging*. *Phys. Med. Biol.*, Vol. 52, pp. 475-484, 2007.
- [17] S. Casciaro, F. Conversano, S. Musio, E. Casciaro, C. Demitri e A. Sannino. *Full experimental modeling of a liver tissue mimicking phantom for medical ultrasound studies employing different hydrogels*. *J Mater Sci: Mater Med*, Vol. 20, pp. 983-989, 2009.
- [18] H. Mehrabian, A. Samani. *Constrained hyperelastic parameters*

*reconstruction of*

*PVA (Polyvinyl Alcohol) phantom undergoing large deformation. Proc. Of SPIE,*

Vol. 7261, pp. 1-11, 2009.

[19] L. M. Cannon, A. J. Fagan, J. E. Browne. *Novel tissue mimicking materials for*

*high frequency breast ultrasound phantoms. Ultrasound in Med. & Biol.,*

Vol. 37,

pp. 122-135, 2010.

[20] I. M. de Carvalho, R. L. Q. Basto, A. F. C. Infantosi, M. A. von Kruger, W. C. A.

Pereira. *Breast ultrasound imaging phantom to mimic malign lesion*

*characteristics. ScienceDirect, Physics Procedia, Vol.3, pp. 421-426, 2010.*

[21] A. Gefen, B. Dilmoney. *Mechanis of the normal woman's breast.*

Technology and

Health care, Vol. 15, pp. 259-271, 2007.

[22] S. Celi, F. Di Puccio, P. Forte. *Advances in finite element simulations of elastosonography for breast lesion detection, pp. 1-7.*

[23] *ASTM D395-03*, Standard test methods for rubber property – compression set.

[24] *Sylgard 184 Elastomero siliconico*. Informazioni prodotto Dow Corning.

[25] *Dragon Skin 10 Medium*. Product overview Smooth-on, Dragon Skin Series,

addition cure silicone rubber compounds.

[26] *Dragon Skin FX-Pro*. Product overview Smooth-on, platinum cure silicone rubber for special effects.

[27] *Ecoflex 00-10*, Smooth-on, Ecoflex series, super soft, addition-cure silicone rubbers.

[28] C. M. Hassan, N. A. Peppas. *Structure and applications of poly(vinyl alcohol)*

*hydrogels produced by conventional crosslinking or by freezing/thawing methods.*

Advances in Polymer Science, Vol. 153, pp. 37-65, 2000.

[29] Roger Brown. *Physical Testing of Rubber*. IV Ed., pp. 109-211, 2006.